



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 74 Özel Sayı-Supplement: 1 Ağustos-August 2021

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- Beyin Görüntülerinde Yapısal ve İşlevsel Bağlılılık: Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme
- HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi
- Antenatal Hidronefroza Yaklaşım

Özgün Makaleler / Research Articles

- Tamamlayıcı Görüntüleme Yöntemi: Raster-stereografinin Kullanılabilirliği ve Radyografi ile Validasyonu
- Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ampütasyon Sıklığı ve Ampütasyonla İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi
- The Adaptation Study of the Test of Functional Health Literacy in Patients with Cardiovascular Diseases
- Catheter Malposition as a Considerable Complication of Central Venous Catheterization: An Analysis of 23 Cases in a Tertiary Referral Hospital
- Pediatrik Hastalarda Malign Karaciğer Tümörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
- The Effect of Obesity on COVID-19 Course
- Predictors of Success in Sialendoscopy
- Türk Popülasyonunda XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi
- Artroskopik Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Esnasında Menisküs Yırtıkları Tamir Edilmeli Midir?
- Does Age Have an Effect on Outcome in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury?
- Ankara'daki Bir Hastanenin Çalışanlarında İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Sorunları ve İlişkili Faktörler
- Do the Rapid Influenza Diagnostic Tests Results Reflect the Truth?

Olgu Sunumları / Case Reports

- Farklı Nedenlere Bağlı Gelişen İki Kanat Skapula Olgusu
- Testicular Torsion in an Adult Patient After Bicycle Riding
- İmmün Sağlam Bireyde HHV-7 İlişkili Splenial Lezyon ile Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (MERS), Olgu Sunumu ve Literatür Taraması
- Management of a Rare Case: Transverse Testicular Ectopia Associated With Persistent Mullerian Duct Syndrome
- Congenital Absence of Portal Vein Presenting with Macroscopic Hematuria: A Case Report with a Brief Review of the Literature



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

Prof. Dr. H. Serdar Öztürk
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

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

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

Prof. Dr. Ayhan Cömert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 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

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

2nd 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, İmmünoloji 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 Yayinevi 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

Aysel Balta
Meltem Acar
Duygu Yıldırım
Hatice Sever
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Melike Eren

Araştırma & Geliştirme/Research & Development
Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing Specialist
Seher Altundemir

Yayinevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Eylül 2021 / September 2021

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

Gülnur 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, Idealongline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale ve Index Copernicus 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



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, Idealonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale.

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

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-ıç 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 dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel 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 bütünlüyci 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. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as 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 Derlemeler / Invited Papers

- 1** **Beyin Görüntülerinde Yapısal ve İşlevsel Bağlantısallık: Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme**
Structural and Functional Connectivity in Brain Imaging: Resting State Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging
Hazal Şimşek, Şayeste Çağrı İnal, Başak Ceyda Meco, Metehan Çiçek; Ankara, Türkiye
- 10** **HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi**
Relationship to Chronic Inflammation and Microbiota in Individuals with HIV
Zeynep Bilgiç, Bircan Kayaaslan; Ankara, Türkiye
- 17** **Antenatal Hidronefroza Yaklaşım**
Approach to Antenatal Hydronephrosis
Kutay Bahadır, Gülnur Göllü; Kırıkkale, Ankara, Türkiye

Özgün Makaleler / Research Articles

- 22** **Tamamlayıcı Görüntüleme Yöntemi: Raster–stereografinin Kullanılabilirliği ve Radyografi ile Validasyonu**
Complementary Imaging Method: Applicability of Raster–stereography and Validation by Radiography
Altuğ Yücekel; İstanbul, Türkiye
- 30** **Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ampütasyon Sıklığı ve Ampütasyonla İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi**
Determination of Amputation Prevalence and Risk Factors Related to Amputation in Patients With Diabetic Foot Infection
Zehra Karacaer, Aysun Yalçı, Hakan Şükrü Gündüz, Cumhuri Artuk, Burcu Çalışkan Demirkıran, Mine Filiz, Hanefi Cem Gül, Kemal Şimşek; Ankara, Türkiye
- 36** **The Adaptation Study of the Test of Functional Health Literacy in Patients with Cardiovascular Diseases**
Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testinin Kardiyovasküler Hastalarda Uyarılma Çalışması
Esra Üçpunar, Birgül Piyal, Ümit Çelen; Erzincan, Ankara, Amasya, Turkey
- 42** **Catheter Malposition as a Considerable Complication of Central Venous Catheterization: An Analysis of 23 Cases in a Tertiary Referral Hospital**
Santral Venöz Kateterizasyonun Önemli Bir Komplikasyonu Olarak Kateter Malpozisyonu: Üçüncü Basamak Sevk Hastanesinde 23 Olgunun Analizi
Ufuk Turan Kürşat Korkmaz, Erhan Renan Uçaroğlu; Bolu, Turkey
- 48** **Pediyatrik Hastalarda Malign Karaciğer Tümörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Evaluation of Malignant Liver Tumors in Pediatric Patients: A Single Center Experience
Zeliha Güzelkücü, Derya Özyörük, Arzu Yazal Erdem, İnci Yaman Bajin, Ayça Koca Yozgat, Can Barış Aker, Can İhsan Öztoran, Suna Emir, Ahmet Demir, Ayşe Ertoy, Emrah Şenel; Ankara, Türkiye
- 53** **The Effect of Obesity on COVID-19 Course**
Obezitenin COVID-19 Seyrine Etkisi
Belgin Coşkun, Müge Ayhan, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Rahmet Güner, Esragül Akıncı, Bircan Kayaaslan, Adalet Altunsoy Aypak, İmran Hasanoğlu, Ayşe Kaya Kalem, Fatma Eser, Yeşim Aybar Bilir, Burcu Özdemir; Ankara, Turkey
- 59** **Predictors of Success in Sialendoscopy**
Sialendoskopide Başarının Göstergeleri
Levent Yücel, Zahide Çiler Büyükkatalay, Ozan Bağış Özgürsoy; Ankara, Turkey
- 65** **Türk Popülasyonunda XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi**
Determination of Genotype Distribution and Allele Frequencies of XRCC1 (Arg399Gln) and XRCC3 (Thr241Met) Polymorphisms in Turkish Population
Esma Söylemez, Eren Özcağlı, Gülden Zehra Omurtag; İstanbul, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 72** **Artroskopik Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Esnasında Menisküs Yırtıkları Tamir Edilmeli Midir?**
Should Meniscus Tears be Repaired During Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction?
Olgun Bingöl, Güzelali Özdemir, Burak Kulakoğlu, Ömer Halit Keskin, Enver Kılıç, İzzet Korkmaz; Ankara, Türkiye
- 77** **Does Age Have an Effect on Outcome in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury?**
Akut Böbrek Hasarı Olan Kritik Hastalarda Yaşın Sonlanıma Etkisi Var mı?
Leyla Talan, Neriman Defne Altıntaş; Ankara, Turkey
- 82** **Ankara'daki Bir Hastanenin Çalışanlarında İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Sorunları ve İlişkili Faktörler**
Work-Related Musculoskeletal Disorders and Related Factors Among Employees of a Hospital in Ankara
Volkan Medeni, İrem Medeni; Ankara, Türkiye
- 89** **Do the Rapid Influenza Diagnostic Tests Results Reflect the Truth?**
İnfluenza Hızlı Tanı Testi Sonuçları Gerçeği Yansıtıyor mu?
Tuğba Yanık Yalçın, Çiğdem Erol, Saliha Aydın, Nuran Sarı, Özlem Kurt Azap, Hande Arslan; Ankara, Turkey
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 97** **Farklı Nedenlere Bağlı Gelişen İki Kanat Skapula Olgusu**
Two Cases of Scapular Winging Due to Different Reasons
Zeynep Ziroğlu, Mine Hayriye Sorgun, Hüseyin Özden Şener; Ankara, Türkiye
- 101** **Testicular Torsion in an Adult Patient After Bicycle Riding**
Erişkin Bir Hastada Bisiklete Binme Sonrasında Gelişen Testis Torsiyonu
Adem Emrah Coğuplugil, Selahattin Bedir; Ankara, Turkey
- 103** **İmmün Sağlam Bireyde HHV-7 İlişkili Geçici Splenial Lezyon ile Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (MERS), Olgu Sunumu ve Literatür Taraması**
Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenial Lesion (MERS) Associated With HHV-7 in a Immunocompetent Adult, A Case Report and Literature Review
Burcu Çalışkan Demirkıran, Aysun Yalçı, Mine Filiz, Cumhuri Artuk, Cemal Bulut, İsmail Yaşar Avcı; Ankara, Türkiye
- 108** **Management of a Rare Case: Transverse Testicular Ectopia Associated With Persistent Mullerian Duct Syndrome**
Nadir Bir Olgunun Yönetimi: Kalıcı Mülleryen Kanal Sendromu ile İlişkili Transvers Testiküler Ektopi
Mehmet Semih Demirtaş, Mustafa Tuşat; Aksaray, Turkey
- 112** **Congenital Absence of Portal Vein Presenting with Macroscopic Hematuria: A Case Report with a Brief Review of the Literature**
Makroskopik Hematüri ile Bulgu Veren Konjenital Portal Ven Agenesisi: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi
Cahit Hüseyin Yılmaz, Can Avni Karaca; İzmir, Turkey

Beyin Görüntülerinde Yapısal ve İşlevsel Bağlantısallık: Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme

Structural and Functional Connectivity in Brain Imaging: Resting State Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging

© Hazal Şimşek¹, © Şayeste Çağıl İnal¹, © Başak Ceyda Meco², © Metehan Çiçek¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hem tanısal araç hem de araştırma yöntemi olarak günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Farklı MRG yöntemlerinin gelişmesi ve uygulamalarının kolaylaşması, araştırmacıların sinirbilim araştırmalarına farklı yaklaşımlarda bulunmasını sağlamıştır. Bu bağlamda beyin görüntülemelerinde bağlantısallık çalışmaları son zamanlarda araştırma, klinik ve cerrahi alanlarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. MRG kullanılarak yapılan bağlantısallık yöntemleri arasında dinlenme durumu işlevsel MRG, difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemlerle beyin bölgeleri arasındaki yapısal bağlantılar kadar işlevsel olarak bölgeler arasındaki ilişkiler de gösterilebilmekte ve incelenebilmektedir. Her yeni yöntemde olduğu gibi bu yöntemlerin de avantajları ve dezavantajları bulunmakta ve özellikle klinik alanda henüz çok yaygın kullanılmamaktadır. Ancak bu yöntemlerin giderek kolaylaşması ve ulaşılabilirliğinin artması, bağlantısallık yöntemlerinin sinirbilim alanında yaygınlaşmasını ve klinik uygulanabilirliğin sağlanmasını mümkün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağlantısallık, DTG, iMRG, Traktografi, Dinlenme

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is being widely used both as a diagnostic tool and a research method. With the advancement and easy use of various MRI methods, researchers have started to use different approaches to neuroscience research. In this context, connectivity has become one of the most used methods for brain imaging in research, clinical and surgical fields. Resting state functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging and tractography stand out among different connectivity methods involving MRI. With these applications, not only structural connections between different brain areas, but also functional connections can be shown and evaluated. Similar to other new methods, there are several advantages and disadvantages of these methods, as well as limited usage in clinics. However, with the increasing simplicity and attainability, connectivity methods can be conventionalized and clinical applicability can be provided.

Key Words: Connectivity, DTI, fMRI, Tractography, Resting State

Giriş

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ilerlemesi ile birlikte sinirbilim alanındaki çalışmalar son yıllarda hızla artmıştır. Farklı MRG yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte

beyin invaziv olmayan yöntemlerle daha kolay incelenebilir hale gelmiş, yapısal ve işlevsel olarak anlaşılması giderek kolaylaşmıştır. Beynin, eskiden ayrı bölgeler halinde düşünülen çalışma şeklinin yerine, artık çeşitli işlevsel alanları olduğu ve aralarındaki çok sayıda karmaşık bağlantılar yoluyla çalıştığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hazal Şimşek

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

Tel.: +90 537 951 45 54 E-posta: hazalsimsek092@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9543-6816

Geliş Tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 21.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



hipotezi baskınlık kazanmıştır. Beynin bu dinamik yapısını anlamak için bağlantısallık adı verilen matematiksel model temelli çalışmalar kullanılmaktadır.

Bağlantısallık, grafik teorisinin uygulamalarından birisidir. Beyinde gri cevher bölgeleri tek başına işlevsel değildir; bu bölgeler arasındaki iletişim ve bu iletişimin kuvveti de yüksek önem taşır (1). Grafik teorisinde beyin, işlevsel bölgeler (düğümler) ve onları bağlayan ağlar (kenarlar) şeklinde bir grafik haline getirilir ve çeşitli yöntemlerle aradaki bağlantısallık çalışılabilir. Önceleri beyindeki anatomik ve elektrofizyolojik bağlantıların incelenmesi ile başlayan bağlantısallık çalışmaları, yapısal ve işlevsel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile hız kazanmış, sinirbilim çalışmalarında kendine önemli bir yer edinmiştir.

Bağlantısallık kendi içinde "işlevsel bağlantısallık" ve "yapısal bağlantısallık" şeklinde ayrılabilir. İşlevsel bağlantısallık için en sık kullanılan yöntem dinlenme durumu işlevsel MRG'dir (dd-iMRG) ve ilk olarak 1995'te Biswal ve ark. (2) tarafından motor sistemi tanımlamak için kullanılmasıyla başlamıştır. İşlevsel MRG'de sıklıkla kullanılan görevler yerine, dd-iMRG'de görevler bulunmaz ve beyin aktivitesindeki kendiliğinden dalgalanmalar ölçülür (3). Yapısal bağlantısallık ise beyin bölgeleri arasındaki anatomik bağlantıları tanımlamayı sağlar ve sıklıkla difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemi ile çalışılmaktadır. DTG ile suyun anizotropik difüzyonu temel alınarak, beyaz cevheri oluşturan liflerin görüntülenmesi mümkündür. Traktografi analizleri ile de beyaz cevher yolları bilgisayar ortamında yeniden oluşturularak görüntülenebilir.

Bağlantısallık çalışmaları, teknik ve yöntemlerin gelişmesi ve uygulanabilirliğinin artması ile birlikte giderek klinikte de kullanılabilir hale gelmektedir. Beynin yapısal ve işlevsel haritaları "Human Connectome Project" (2010 yılında yürütülmeye başlanan, nörogörüntüleme yöntemlerini geliştirmeyi ve büyük çapta veri elde edilmesiyle insana ait bağlantısal yapıların makro boyutta haritalanmasını amaçlayan projedir) gibi büyük projeler kapsamında toplanmakta, bununla birlikte normal sınırları çizilen beynin çeşitli patolojilerinin daha iyi anlaşılması ve nörogörüntülemenin biyobelirteç olarak tanısal destek sağlaması için çalışılmaktadır (4). Çeşitli patolojilerde de sorunun nereden kaynaklandığını gösterebilmek için bu yöntemlerle klinik çalışmalar giderek artmaktadır.

Dinlenme Durumu İşlevsel MRG (dd-iMRG)

İşlevsel bağlantısallık, beyin iki farklı bölgesindeki elektro- veya nörofizyolojik ölçümler arasında gözlenen zamansal korelasyon veya başka bir istatistiksel bağımlılık olarak tanımlanabilir (5). Beyin bölgeleri arasındaki fiziksel yakınlıktan bağımsız olarak, çeşitli işlevler sırasında bölgelerin birbirini etkilemelerini ve bu etkileşimin derecesini inceleyen bir

bağlantısallık analizi yöntemidir. dd-iMRG beyin aktivitesinin dinlenme sırasındaki değişimlerinin ölçüldüğü işlevsel beyin görüntüleme yöntemi olarak tanımlanır. Görev temelli iMRG çalışmalarının aksine, katılımcının herhangi bir görevi yerine getirmesini gerektirmez, bir deneysel paradigmaya ihtiyaç duymaz; katılımcıların dinlenme durumundaki beyin aktivitelerini inceler (6).

Dinlenme durumu, işlevsel bağlantısallık için, herhangi bir görevi yerine getirmeden uyanık olma durumu olarak tanımlanır (5). Çeşitli çalışmalarda insan beyininde dinlenme sırasında büyük ölçekli, zamansal sinyalleri uyumlu mekansal örüntüler tutarlı biçimde hem iMRG, hem pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarıyla gösterilmiştir (2,7-9). Bu sinyal desenleri, beyin bazal seviyedeki nöral aktivitesi üzerine bilimsel ilgiyi giderek artırmıştır.

dd-iMRG'nin Fizyolojik Temelleri

iMRG, beyin bölgelerindeki kan oksijen seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent, BOLD) sinyallerin zaman içerisinde değişimini temel alan işlevsel bir görüntüleme yöntemidir. Aktif beyin bölgelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bölgeye kan akışının ihtiyaçtan fazla artması ve görece olarak oksijene hemoglobin düzeyinin yükselmesi, BOLD sinyalinde ölçülebilir bir artışa yol açar. iMRG ile bu sinyallerin zamana ve deney koşuluna göre değişimi, araştırmacının belirlediği bir kontrol durumu sırasındaki BOLD sinyal düzeyi ile görev sırasındaki düzey karşılaştırılarak değerlendirilir. Tipik bir aktivasyon, bölgedeki BOLD sinyal düzeyinin artışı, deaktivasyon BOLD sinyal düzeyinin azalması olarak tanımlanır. Belirgin sinyal değişiminin yokluğu ise bazal durum olarak ifade edilir (10).

Herhangi bir görev olmaksızın, sadece uyanıklık halinin kontrol durumu olarak belirlendiği çalışmalarda sıklıkla, beyin aktivitelerinde dinlenme durumuna kıyasla deney durumunda bölgesel azalmalara rastlanmıştır (9). Dinlenme durumundaki beyin, kardiyak debinin %11'ini alır ve vücudun oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur; beyin kullandığı enerjinin %50'sinin de sinaptik iletim için kullanıldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, dinlenme durumundaki beyinde devam eden bir aktivite olduğunu göstermektedir (9). Bu durum elektroensefalografi (EEG) ve magnetoensefalografi (MEG) çalışmaları ile gösterilmiştir. EEG/MEG ile kaydedilen aktivite, beyinde bir alandaki nöronların senkronize aktivitesini ifade eder; bu aktivite dalgalar halindedir ve bunun fonksiyonel önemi olduğu bilinmektedir (11).

Modern bilişsel bilimde bilişsel işlevlerin fonksiyonel olarak organize olmuş beyin işlevlerinden ortaya çıktığı düşüncesi yaygındır. Çok sayıda artan çalışmayla desteklenen bu hipoteze göre, EEG/MEG ile beyinde varlığı gösterilen düşük ve yüksek frekanslı osilasyonlar bilişsel işlevlere temel oluşturmaktadır

(12). EEG/MEG ile kaydedilen osilasyonların frekansı uyanıklık durumuna ve aktiviteye bağlı olarak değişiklik gösterir (12,13). Yüksek frekanslı osilasyonlar daha küçük alanları etkilerken, düşük frekanslı osilasyonların daha geniş beyin alanlarına yayılmış ağları kapsadığı bilinmektedir. Bu osilasyonlardan beyinde uzak mesafelerde nöronal haberleşmeyi sağlamaya yönelik olanlar çok düşük frekans aralığındadır ve çeşitli bilişsel işlevlerde bütünlüştürücü rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Beyin bölgelerinde dinlenme sırasında BOLD sinyalinin sabit olmadığı, BOLD sinyal dalgalanmalarının olduğu gösterilmiştir. Bu dalgalanmalarla yerel alan potansiyelleri ve özellikle düşük frekanslı osilasyonlar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (5,13). Birbirleri ile etkileşim içinde olan beyin bölgelerindeki nöral aktivitenin bu ritmik değişimleri arasında da bir etkileşim, dolayısıyla bir benzerlik olması beklenir. dd-iMRG yöntemi ile işlevsel bağlantısallık analizi, arasında bağlantı olan beyin bölgelerinde nöral aktiviteye bağlı dinlenme BOLD sinyal dalgalanmalarının korele biçimde gerçekleşeceği hipotezine dayanır (13).

Birbirine bağlı insanlar veya cisimler grubu veya sistemi, sıklıkla ağ olarak adlandırılır (5). Dinlenme durumu ağı (resting state network, RSN) adı verilen bağlantılar, dinlenme durumu BOLD sinyal serileri zamansal benzerlik gösteren beyin bölgelerinin oluşturduğu kümelerdir. Bu benzerlikler grup analizlerinde katılımcılar arasında, farklı gelişim basamakları arasında ve farklı uyanıklık seviyeleri arasında tutarlı biçimde gösterilmiştir (14). Bu dinlenme ağlarının analizi ve yorumlanmasında henüz tam bir netlik olmamakla birlikte oldukça iyi bilinen dinlenme ağları mevcuttur. Bunlardan belki de en iyi bilineni "olağan durum ağı (default mode network, DMN)" olarak adlandırılır (Şekil 1). Bundan başka, primer sensörimotor ağ, dil ağı, görsel ağlar gibi pek çok dinlenme ağı tanımlanmış olup bunların arasındaki ilişki, hiyerarşik etkileşim, ağ içinde ağ yapısı henüz netlik kazanmamıştır (1,15-17). Bunun yanında bir beyin bölgesinin

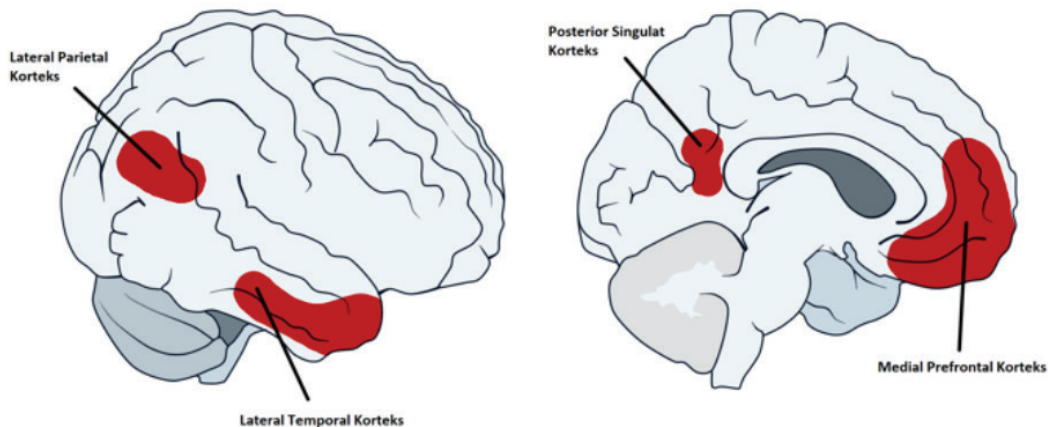
tek bir dinlenme ağına yer alması söz konusu değildir (5). Beyin bölgeleri arasında kapsamlı bir bağlantısallık bulunur ve sıklıkla bir beyin bölgesi birden çok dinlenme ağına dahil olur.

Giderek daha fazla ilgi gören ve daha geniş alanlarda kullanılan işlevsel bağlantısallık, iki bölge arasındaki etkileşimi göstermekle birlikte, etkileşim yönünü belirtmez. Etkileşim yönü ve nedensellik belirten bağlantısallık yöntemleri, "etkin bağlantısallık" yöntemleridir. Bir başka hatırlanması gereken nokta da arasında işlevsel bağlantısallık olduğu gösterilen iki bölgenin doğrudan anatomik bağlantılar göstermeyebileceğidir. Her ne kadar işlevsel bağlantısallık gösteren bölgelerin fiziksel olarak bağlı olacağı şeklinde düşünmek doğal gelse de işlevsel bağlantısallık verisinden anatomik bağlantısallık sonucu çıkarılamaz (5).

Kısıtlılıklarına karşın dd-iMRG bilimsel ve klinik araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çekim süresinin nispeten kısa olması, görev odaklı iMRG yöntemlerinin aksine MR cihazı dışında ek bir donanım gerektirmemesi, gerekli sekansları içeren bir MR cihazı ile uygulanabilmesi, araştırmacılar için oldukça cazip bir yöntem haline gelmesini sağlamıştır.

dd-iMRG'nin Klinik Çalışmalardaki Yeri

Sağlıklı beyinde dinlenme sırasında gerçekleşen işlevler ve sağlıklı beyin bağlantısallıklarının tanımlanması, sadece normal beyin işlevlerinin anlaşılması için önem taşımaz. Beynin çalışma prensiplerinin altında yatan işlevsel mekanizmaların çözümlenmesi, çeşitli klinik durumlarda da bozukluğun nerede olduğunun gösterilmesi için yardımcı olabilir. Sağlıklı beyin bağlantısallığının tanımlanması epilepsi, şizofreni, nörodejeneratif hastalıklar gibi bozukluklardaki sorunun yerini tanımlamak ve bir biyobelirteç olarak kullanmak için faydalı olabilir (18-20). Bunun yanında gelişimsel nörofizyoloji alanında da bağlantısallığın yaşla beraber değişimini incelemek için kullanılabilir (21).



Şekil 1: Olağan durum ağı odaklarının gösterimi
Smith ve ark.'nın (17) makalesinden değiştirilerek alınmıştır.

Tanımlanmasının ardından, dd-iMRG ile ilgili gelişmeler, 2000'li yıllarda klinik kullanıma girmesi ile ivme kazanmıştır. Veri toplamadaki kolaylık ve genellenebilir olma özelliği ile dd-iMRG 30'dan fazla hastalıkta değerlendirilmiştir (19,22,23).

Bu çalışmalar hastalıklarla ilgili bilgi vermenin yanında dd-iMRG mekanizması konusunda da bilgilerimizi artırmışlardır. dd-iMRG'nin klinik durumlarda kullanılabilirliği, her hasta özelinde veri analizi ile sonuç çıkarabilmeyi gerektirmektedir.

Cerrahi Öncesi Lokalizasyon

Beyin tümörü olgularında cerrahi girişimin planlanmasında doğru bir kar-zarar oranı hesabı yapılması çok önemlidir. Bu planlamada dd-iMRG'nin üstün yanları bilinmektedir. İşbirliği düşük olan, zihinsel durumu bozuk olan veya paretik/afazik olan hasta gruplarında dd-iMRG çok değerli bilgiler verebilmektedir (24,25). Öte yandan dd-iMRG ile eş zamanlı olarak pek çok beyin ağı değerlendirilebildiği için işlem zamanı da kısaltılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tümöral yapıların anatomik yerleşimleri bozduğu durumlarda işlevsel önem taşıyan kortikal alanlar dd-iMRG ile preoperatif olduğu gibi postoperatif dönemde de belirlenmiştir (25-28).

Yine epilepsi olgularında dd-iMRG ile cerrahi işlem öncesi planlama EEG'ye göre daha iyi bir uzaysal çözünürlük sağlamakta ve epileptik odağın veya ağın haritalanmasına olanak sağlamaktadır (29-31). Ciddi epilepsisi olan ve korpus kalozotomi geçiren bir pediatrik hastada işlem sonrası RSN'lerin normal gözlenmesi ve bunun klinik iyileşme ile korele edilmesi ile cerrahi işlemin başarısının gösterilmesinin yanı sıra beyin gelişimi ve işlevsel organizasyonunda RSN'lerin önemi de gösterilmiştir (32). Gelecekte epilepsi cerrahisi için hasta seçiminde ve sonucun öngörülmesinde dd-iMRG verilerinin değerinin artacağı düşünülmektedir.

Nöropsikiyatrik Hastalıklarda dd-iMRG

Pek çok çalışma dd-iMRG'nin Alzheimer hastalığının tanısında kullanılabileceğini göstermiştir (33-35). Koch ve ark. (34) Alzheimer hastalarında DMN farklılıklarının bir marker olabileceğini ifade etmektedirler. Ayrıca RSN özellikleri ile Alzheimer hastalarının diğer kognitif bozukluklu gruplardan ayrılabilmesine dair veriler de bulunmaktadır (36). Bu şekilde dd-iMRG ile farklı demans tiplerinin birbirlerinden ayrılması da mümkün olabilmektedir (37). Klinik değeri olan önemli çalışmalardan biri Li ve ark.'nın (38) hafif kognitif bozukluğu olan olgular ve Alzheimer hastalığı olan bireyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları ve bu dd-iMRG verilerini kognitif testlerle korele edebildikleri çalışmadır. Bu dd-iMRG verilerinin klinik bir ölçüt ile korele edildiği ilk çalışmalardandır.

Bunların yanı sıra dd-iMRG verilerinin nörodejeneratif hastalıklar için değerli bir biyobelirteç olabileceği de

tartışılmaktadır (19). Bu şekilde dd-iMRG sonuçlarının tanının yanı sıra hastalık takibi ve tedavi etkinliğini değerlendirmede de rolü olacağı düşünülmektedir. Bu alanda pek çok farklı hastalık ile ilgili çeşitli sonuçlar olmakla beraber bu konu araştırmaya açık bir konudur.

dd-iMRG günümüzde psikiyatrik hastalıklardan otizme ve dikkat eksikliğine kadar pek çok alanda tanıya yol göstermektedir (39-43).

Güncel Yaklaşımlar

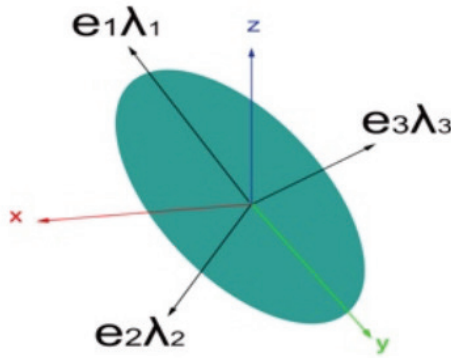
Günümüzde dd-iMRG görüntülemelerinin klinik kullanıma gitgide daha fazla girmesi ile kombinasyon çalışmaları da tanımlanmaktadır. Bu anlamda dd-iMRG'nin görev ilişkili yöntemler ile beraber değerlendirilmesi ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu şekilde beyin fonksiyonları ve bilişsel davranışlar arasındaki ilişki ve beyindeki fonksiyonel hiyerarşi ile ilgili bilgi edinilmesi hedeflenmektedir (44). Nörogörüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile her geçen gün dd-iMRG gibi görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulamaları ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır.

Difüzyon Ağırlıklı MRG

Genel tanımı moleküllerin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona net hareketi olan difüzyon, biyolojik dokularda suyun ve diğer çeşitli moleküllerin hareket şeklidir. Suyun biyolojik dokulardaki bu hareketi MRG ile incelenerek, PET ve iMRG ile görüntülenemeyen beyaz cevher görüntülenebilir (45). Bu yöntemde difüzyon ağırlıklı MRG (dMRG) adı verilir. Çeşitli difüzyon temelli MR görüntüleme uygulamaları mevcut olsa da beyaz cevher görüntülemesinde en sık kullanılan yöntem DTG'dir. Beyaz cevherin ve onu oluşturan liflerin görüntülenebilmesi, yapısal bağlantısallık çalışmaları için gereklidir ve DTG bu bağlamda oldukça önemli bir yere sahiptir (45).

DTG'nin Fizyolojik Temelleri

Su biyolojik dokularda serbest hareket edemez, hücre zarı, hücre iskeleti, sinir lifleri, proteinler gibi makromoleküller suyun difüzyonunu engeller (46). Biyolojik dokulardaki bu mikro yapıların difüzyonu engellemesi nedeniyle, su farklı yönlerde difüzyon yapar. Bu durum anizotropik difüzyon olarak tanımlanır (47). Bu anizotropi nedeniyle, engele paralel difüzyon daha kolayken, engele dik olan difüzyon daha zordur. Difüzyon, yöne göre değişim gösterdiğinden, gözlemcinin hangi yönde ölçüm yaptığı da elde edilen veriyi etkileyecektir. Bu nedenle tensör olarak tanımlanan çok yönlü (multilinear) vektörel algoritmalar kullanılarak difüzyona dair doğru veriler elde edilmektedir (Şekil 2). Belirli bir zaman içinde ve belirli bir vokselde, en az altı birbiriyle çakışmayan yönde, suyun difüzyon mesafesinin



Şekil 2: Difüzyon tensörün elipsoid olarak gösterimi ve fiziksel gradient koordinatları. Difüzyon tensör matematiksel olarak eigen vektörler ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) ve eigen değerler (e_1, e_2, e_3) şeklinde gösterilebilmektedir

ölçümü ile o vokseldeki suyun difüzyon örüntüsü hesaplanabilir. DTG ile elde edilen bu suyun difüzyon örüntüsü ile sinir liflerinin yapı bütünlüğü ve doğrultusu tanımlanabilmektedir (45). MRG aracılığıyla matematiksel tensör olarak modellenen difüzyon, incelenen hedef bölgenin beyaz cevher mimarisinin anlaşılmasını kolaylaştırır (48).

Sıklıkla kullanılan DTG verisi, görünür difüzyon katsayısıdır (GDK) ve belirli bir vokseldeki toplam difüzyonu belirtir (49). Miyelinli nöronlar suyun difüzyonunu daha fazla etkilediğinden, GDK'si daha azdır. GDK kullanılarak, özellikle standart MR ile gözlenmesi zor olan beyaz maddenin, sinir liflerinin ve yolakların incelenmesi mümkündür (49).

MRG yöntemi ile dokuların farklı özellikleri üzerinden çeşitli görüntülemeler yapılabilmektedir ve bu görüntülemelerde seçilen özelliğe bağlı olarak ölçüm yoğunluğundaki değişim kontrast olarak tanımlanmaktadır. İki temel kontrast vardır: Statik kontrast ve hareketli kontrast. Biyolojik dokuların özelliklerine bağlı değişen kontrast ise endojenik kontrast olarak adlandırılmıştır (50). DTG ile iki yeni kontrast elde edilir; difüzyon anizotropisi ve lif doğrultusu (51). Elde edilen GDK verileri, sıklıkla tercih edilen kantitatif iki yöntem olan fraksiyonel anizotropi (FA) ve traktografi ile araştırmalarda kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi her bir vokseldeki anizotropi derecesini belirlerken, traktografi beyaz maddeyi oluşturan miyelinli liflerin doğrultu ve yerleşimlerinin haritalandırılmasını sağlar. Fraksiyonel anizotropi daha çok dokuda oluşan değişimlerin (hücre kaybı, su artışı gibi) anlaşılmasını sağlarken, traktografi özellikle bağlantısallık çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

DTG çalışmalarında elde edilen verilerin voksel temelli istatistiksel analizinde sıklıkla "yolak tabanlı uzaysal istatistik" (YTUI) yöntemi kullanılmaktadır. YTUI, subjektif olarak ilgi bölgelerinin seçimi olmaksızın, çok sayıda katılımcıdan alınan FA verisinin hizalanarak, otomatik olarak analizinin

gerçekleştirilmesini sağlar ve istatistiksel gücü oldukça yüksektir (52). YTUI, katılımcılardan elde edilen FA verilerini, ortalama FA değerlerinden oluşan bir yolak iskeletine yerleştirdikten sonra bireyler arası voksel temelli istatistiksel analizi gerçekleştirir (53).

DTG Kullanımı ve Kısıtlılıkları

DTG temel olarak beyin dokusundaki değişimleri ve özellikle beyaz madde ayrımlarının yapılmasında kullanışlıdır. Ancak uygun verinin alınabilmesi için uygun bir deney tasarımı yapılmalıdır. Çalışmada incelenen hedefin net olarak belirlenmesi ve veri alınması ile birlikte uygulanacak analizin hipoteze göre seçilmesi önemlidir. Standart MR görüntülemeye olduğu gibi, DTG çalışmalarında da parametrelerin belirlenmesi ve analiz için veri ön işleme yapılmalıdır. Ancak DTG beraberinde verisi alınacak yön sayısının belirlenmesi ve bunun çekim süresine dahil edilmesi gibi karmaşık basamakları getirmektedir. DTG öncesinde bu basamakların değerlendirilmesi, çalışmanın son noktasını önemli şekilde etkileyecektir. DTG'de analiz yöntemlerini ise üç şekilde ele almak mümkündür. Bunlardan ilki hedef organı, örneğin beyni, tek bir bütün olarak ele almak, ikincisi yalnızca belirli bir bölgeyi analiz etmek, üçüncüsü ise doğrudan bireysel vokselleri değerlendirerek değişimlere dair değerlendirme yapmaktır (48). Her bir tekniğin kendi içinde avantajları ve zorlukları olsa da analiz yönteminin seçiminde hipotezlerin göz önünde bulundurulması, çalışmanın başarısı için önemlidir.

Her yöntem gibi, DTG'nin de kendi içinde sınırlılıkları da mevcuttur. Bu sınırlılıkların başında, suyun geçişini engelleyen mikro yapının yalnızca tek bir özelliğe bağlı olmaması gelir; ölçülen değerler miyelin kalınlığı, akson yoğunluğu gibi farklı değişkenlerden etkilenmektedir. Yöntemin uzaysal çözünürlüğü düşüktür, lif doğrultusu belirlenebilse de aksonların yönü (anterograd veya retrograd) ve bağlantıların şeklini ayırt edemez (eksite edici veya inhibe edici). Sonuçlar veri analizine ve belirlenen parametrelere göre değişiklik gösterir; ayrıca görüntüleme süresi uzundur (5-15 dk). Bütün bu sınırlılıklara rağmen, DTG elde edilen yeni kontrastlar sayesinde beyaz madde incelenmesinde standart MRG'ye göre çok daha başarılı sonuçlar vermektedir (51).

DTG klinikte de çeşitli kullanımlara sahiptir. İskemik inme, demiyelinizasyon, enflamasyon, ödem, nörodejenerasyon ve neoplazi gibi farklı patolojilerin tanımlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (54).

Traktografi

dMRG ileri analiz yöntemlerinden sadece bir türü olan traktografi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme verilerine dayanarak *in vivo* beyaz cevher yolaklarını tanımlamak için kullanılan hesaplamalı yöntemlerin hepsine verilen isimdir (55).

Traktografinin temeli olan lif izleme yöntemi kas, ligament ve periferik sinir gibi çeşitli doku tiplerinde uygulanabilse de esas kullanım yeri beyin ve özellikle de beyaz cevher olmuştur (56,57). Traktografi, şu an için, *in vivo* ve non-invaziv olarak beyaz cevher yollarını göstermenin bilinen tek yoludur. Direkt olarak (invaziv) gösterim yöntemlerine kıyasla kantitatif olarak yorumlanması daha zor ve hataya daha yatkın olmakla birlikte klinik ve bilimsel sorulara insan beyni üzerinden yanıt bulmak için oldukça önemli bir araçtır (58).

Traktografi algoritmaları voksel bazındaki beyaz cevher lif oryantasyonlarının suyun maksimal difüzyon yönüyle aynı doğrultuda olduğu kabulü üzerinden çalışır (59). Esasen voksel bazındaki lif oryantasyonlarını entegre ederek uzak beyin alanlarını bağlayan bir yolak oluşturma temeline dayanırlar (55,60). Bu yönler üzerinden su difüzyonuna en düşük direnci gösteren yolu belirlemeye çalışan algoritmalar çok farklı yöntemler kullanırlar ve seçilen her bir yöntem, aynı veriden elde edilecek traktografi sonucunda büyük değişikliklere sebep olur (58).

Beyaz cevher yolları, mikroskopik olarak, bir difüzyon ağırlıklı MRG vokseli boyutuna kıyasla çok daha ince ve karmaşıktır. Tek bir voksel içerisinde gerçekte onlarca farklı yolak geçebilir. Su difüzyonunun beyaz cevher yolağına paralel yönde daha serbest olması, çok fazla farklı yönde yolağı kesdiği voksellerin içerisinde net bir ağırlıklı difüzyon yönünün belirlenmesini zorlaştıracaktır (58). Beyin giruslarında, dMRG çekiminin düşük çözünürlüğü nedeniyle, yolların kortekse yakın bölgelerdeki dönüşleri atlanabilir (61). Korteks içerisinde de aksonal bağlantılar çok karmaşık olduğu için belirli bir difüzyon yönünden bahsetmek zordur, dolayısıyla bu bölgelerde hata olasılığı yüksektir (58,61). Farklı traktografi algoritmaları, farklı matematiksel formüller ve istatistiksel yöntemler kullanarak bir beyaz cevher haritası çıkarırken, doğası gereği hataya yatkın olan bu analizin getireceği hatalı anatomik bağlantısallık sonucu bulma olasılığını farklı yöntemlerle önlemeye çalışır (61).

Lokal traktografi yöntemleri, bir vokselde başlayıp her vokselde ağırlıklı difüzyon yönüne paralel bir şekilde voksel voksel ilerleyerek bir beyaz cevher yolağı çizen yöntemlerdir, deterministik ve probabilistik yöntemler olarak ikiye ayrılabilirler (1). Deterministik traktografi yöntemleri (örn; streamline traktografi) bir tohum vokselde başlayarak maksimal difüzyon yönüne paralel bir eğri çizer, eğrinin geçtiği ardışık her vokselde ağırlıklı difüzyon yönüne göre eğrinin yönü değişir. Çizilen eğri, doğru olan tek bir yolak olarak kabul edildiği için hataya tolerans düşüktür, akışın yüksek hata olasılığı olan bölgelerde durdurulması gerekir (58).

Probabilistik yöntemler, deterministik yöntemlerin takıldığı yüksek hata olasılığı olan bölgelerden devam edebilmek için, bir A bölgesinden başlayan yolağı B bölgesinden geçme olasılığını yüzde olarak vererek, seçili tohum vokselde

geçen yolağı izleyebileceği yollar ve olasılıklarından oluşan bir harita oluştururlar (55,62). Kesin bir sonuç vermediği, bir olasılık haritası sunduğu için, probabilistik yöntemlerde yolağı kesilmesi için çok sıkı kriterler yoktur. Bununla birlikte, yöntemin oluşturduğu olasılık haritasının vokselde geçen yollar ve bunların ağırlıkları olarak yorumlanmaması gerektiği hatırlanmalıdır. Probabilistik yöntemlerin çizdiği haritadaki yollar ve olasılıkları, vokselde geçen tek bir yolağı hangi yolu izliyor olabileceğine ait olasılıklardır; bir vokselin bütün bağlantısallıklarını göstermezler (58).

Lokal yöntemlerde çizilen yol ilerlerken her vokselde hata olasılıkları üst üste biner, küçük hatalar analiz sonuçlarını belirgin biçimde etkileyebilirler. Lokal yöntemler dışında global traktografi yaklaşımları da tercih edilebilir (1). Global yaklaşımlarda algoritma, ölçülen dMRG verisini en iyi açıklayan konfigürasyonu bulmak için bütün yolları tek seferde oluşturmaya çalışır (1,63). Bunun için de algoritmadan bir beyin bölgesinden seçili bir diğer bölgeye gidebilecek olası tüm yollardan difüzyona en düşük direnç gösteren yolağı bulması istenir. Lokal analiz yöntemlerinden farklı olarak burada yolağı her bir vokselde ağırlıklı difüzyon yönüyle paralellik göstermesi gerekmez. İki bölgeyi bağlayan yollardan totalde en düşük dirençli olan hesaplandığı için bazı vokselde yolak ağırlıklı difüzyon yönünden farklı yönde ilerleyebilir. Bundan dolayı global yöntemler pek çok yolağı kesdiği kavşak bölgelerindeki ve gürtlülü vokseldeki hatalara daha az duyarlıdır (58). Global olarak optimal yolların tahmin edilmesinde de çok çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır, ancak aynı temele dayanırlar (58,64-66).

Traktografi Kullanımı ve Kısıtlılıkları

Traktografi analizlerinin verdiği sonuçlar verinin elde edilme ve difüzyon yönü belirleme yöntemleri ile değişir. Difüzyon ağırlıklı bir çekimden görüntü elde edilirken bir vokselde tek bir dominant difüzyon yönü olduğunu kabul eden difüzyon tensör modeli de, çoklu difüzyon yönlerini yeniden oluşturabilen daha karmaşık yöntemler de kullanılabilir ve bu yöntemlerin her biriyle oluşturulan veriden traktografi analizi yapılabilir (58). Kullanılan yöntemdeki kabul basitleştikçe (örn; bir vokselde tek bir dominant yol geçiren tensör temelli model) analiz için gerekli olan veri miktarı azalacaktır (1,55,58). Çoklu difüzyon yönü içeren yaklaşımlar ile daha kapsamlı modeller üretilebilir ve tek lif yöntemlerine kıyasla belirgin avantajları vardır; örneğin tek lif yöntemiyle gösterilemeyen ancak varlığı anatomik olarak bilinen bazı yollar çoklu difüzyon yönü yöntemleriyle gösterilebilir (55,58). Ancak bu verilerin elde edilmesi çok daha detaylı ve daha uzun süreli çekimler gerektirir ve bu uzun süreli çekimler çoğu klinik çalışmada uygulanabilir değildir. Daha düşük miktarda bir veri gerekliliği, klinik MRG çekimlerinde dahi traktografi yöntemlerinin kullanılabilir hale

gelmesi anlamını taşıdığı için önemli bir avantaj oluşturabilir (55,67).

Tüm gelişmelere karşın traktografi analizleri henüz araştırmacıların kesin bir beyanda bulunmasını sağlayabilecek kadar yüksek doğrulukta bir yöntem değildir (68). Dolayısıyla çalışmalarında traktografi kullanan araştırmacıların sonuçlarını başka verilerle de desteklemesi veya araştırma sorularını traktografi analiziyle alacakları sonuçlarla cevaplanabilecek şekilde tasarlamaları önerilir (58).

Traktografi analizleri gri cevher bölgelerinin sınırlarını ve bağlantısallıklarını doğrulamak için işlevsel veya etkin bağlantısallık yöntemleriyle birlikte kullanılabilir. Ayrıca bağlantılı olduğu düşünülen iki bölge arasında traktografi ile anatomik yolların yeniden oluşturulması destekleyici kanıt olarak kullanılabilir. Öte yandan, bir beyin bölgesinden çıkan beyaz cevher yolları arasında bir noktada ani bir değişiklik oluyorsa buranın aslında yan yana iki bölgenin sınırı olduğu söylenebilir. Bunların yanında işlevsel görüntüleme yöntemleri ile traktografi analizlerinin birlikte kullanılması, bağlantısallık açısından iki yöntemin de güvenilirliğini artırabilir (58,69).

Traktografi sonuçlarını desteklemek için klinik olarak kullanılabilecek bir yöntem, sonuçların ilgili klinik test sonuçları veya bilişsel ve davranışsal test skorları ile kıyaslanmasıdır. Beyaz cevher bağlantısallık değişimi ile test skorları arasında bir korelasyon varlığı traktografi sonuçlarını destekleyici kanıt olarak kabul edilebilir (58). Benzer şekilde bilinen tanı kriterleri ile traktografinin birlikte kullanılması tanısız açıdan doğrulayıcı olduğu kadar, bu şekilde yapılan çalışmalar çeşitli patolojilerde traktografinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini sağlamak için önemli araştırmalardır (70-75).

Bütün kısıtlılıklarına karşın traktografi halihazırda klinik ve cerrahi alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle merkezi sinir sistemi hastalıklarında, psikiyatrik bozukluklarda, beyaz cevher hasarı ve hastalıklarında, cerrahi öncesi, planlaması ve cerrahi sırasında beyaz cevher yollarının yerinin tespiti için önemli görüntüleme araçları olarak yaygınlık kazanmıştır (74-82).

Sonuç

Uzun zamandır araştırmalarda kullanılmakta olan MR görüntüleme, tekniğin kolaylaşması ile birlikte yapısal görüntüleme yöntemi olarak klinik uygulamada da rutin kullanıma girmiş, tanısız değeri çok yüksek olmuştur. Ancak tek başına yapısal görüntülemenin yeterli olmadığı ve henüz tamamen aydınlatılmamış olan beynin fonksiyonel yapısının konusunda MRG'nin kullanımı yeni yeni yaygınlaşmaktadır.

Klinik araştırmalar ve hastalık patofizyolojilerini aydınlatmadaki potansiyeli yüksek olan yeni işlevsel ve yapısal MRG yöntemleri ve ilişkili bağlantısallık analizleri gelişip

tekniklerin uygulanabilirliği arttıkça rutin klinik uygulamada standart yapısal MRG kadar büyük bir klinik öneme sahip olmaları mümkündür. Özellikle cerrahi, psikiyatrik ve nörolojik alanlarda sunduğu avantajlardan faydalanmak için daha çok çalışma gerekli olmakla birlikte, günümüzde, işlevsel ve yapısal bağlantısallık yöntemlerini (dd-iMRG ve DTG) kullanan çalışmalar artarak devam etmektedir. Tüm bu ilerlemeler ve yeni verilere rağmen bu uygulaması zor yöntemlerin gerçek hayatta ne şekilde ve sıklıkta kullanıma girebileceği hala tartışmalıdır. Bu yöntemlerin translaşyonel yaklaşımlar ile klinik pratikte uygulanabilirliği, temel bilimci ve klinisyen sinirbilimcilerin gerekirse mühendislik desteği de alarak işbirliğiyle olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Dizayn: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Literatür Arama: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Yazan: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, et al. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.* 2019;32:e3785.
2. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34:537-541.
3. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:9673-9678.
4. Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci.* 2016;19:1175-1187.
5. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann CF. Introduction. In *Introduction to resting state fMRI functional connectivity.* Oxford, New York: Oxford University Press. 2017.
6. Yang J, Gohel S, Vachha B. Current methods and new directions in resting state fMRI. *Clin Imaging.* 2020;65:47-53.
7. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations. *NeuroImage.* 1998;7:119-132.
8. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: I. Increases in Subcortical structures and Cerebellum but Now in Nonvisual Cortex. *J Cog Neurosci.* 1997;9:624-647.
9. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001;98:676-682.
10. Gusnard, DA, Raichle, ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2:685-694.
11. Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect.* 2011;1:3-12.
12. Ward LM. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci.* 2003;7:553-559.

13. Wang Y, Long Z, Cui Q, et al. Low frequency steady-state brain responses modulate large scale functional networks in a frequency-specific means. *Hum. Brain. Mapp.* 2016;37:381-394.
14. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2010;4.
15. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. T. R. Soc. B.* 2005;360:1001-1013.
16. Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry.* 2012;17:841-854.
17. Smith V, Mitchell DJ, Duncan J. Role of the Default Mode Network in Cognitive Transitions. *Cereb Cortex.* 2018;28:3685-3696.
18. Mwansinya TE, Hu A, Li Y, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research.* 2017;189:9-18.
19. Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *Neuroimage Clin.* 2018;18:849-870.
20. Zhang Z, Zhou X, Liu J, et al. Longitudinal assessment of resting-state fMRI in temporal lobe epilepsy: A two-year follow-up study. *Epilepsy&Behavior.* 2020;103:106858.
21. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-state fMRI: A window into human brain plasticity. *Neuroscientist.* 2014;20:522-533.
22. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1866-1872.
23. Smith KA, Akhil Raja K, Arun KM, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 2017;30:305-317.
24. Liu H, Buckner RL, Talukdar T, et al. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *J Neurosurg.* 2009;111:746-754.
25. Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, et al. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging.* 2009;27:733-740.
26. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358:18-27.
27. Zhang D, Johnston JM, Fox MD, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery.* 2009;65:226-236.
28. Kokkonen SM, Kiviniemi V, Makiranta M. Effect of brain surgery on auditory and motor cortex activation: A preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Neurosurg.* 2005;57:249-256.
29. Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S. Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1147-1154.
30. Stuffelbeam SM, Liu H, Sepulcre J, et al. Localization of focal epileptic discharges using functional connectivity magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2011;114:1693-1697.
31. Zhang X, Tokoglu F, Negishi M, et al. Social network theory applied to resting-state fMRI connectivity data in the identification of epilepsy networks with iterative feature selection. *J Neurosci Methods.* 2011;199:129-139.
32. Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, et al. Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:11638-11643.
33. Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol.* 2008;4:e1000100.
34. Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33:466-478.
35. Dai Z, Yan C, Wang Z, et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3). *Neuroimage.* 2012;59:2187-2195.
36. Chen G, Ward BD, Xie C, et al. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. *Radiology.* 2011;259:213-221.
37. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133:1352-1367.
38. Li SJ, Li Z, Wu G, et al. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology.* 2002;225:253-259.
39. Craddock RC, Holtzheimer PE, Hu XP, et al. Disease state prediction from resting state functional connectivity. *Magn Reson Med.* 2009;62:1619-1628.
40. Bassett DS, Nelson BG, Mueller BA, et al. Altered resting state complexity in schizophrenia. *Neuroimage.* 2012;59:2196-2207.
41. Shen H, Wang L, Liu Y, et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage.* 2010;49:3110-3121.
42. Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain.* 2011;134:3742-3754.
43. Zhu CZ, Zang YF, Cao QJ, et al. Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage.* 2008;40:110-120.
44. Harrewijn A, Abend R, Linke J, et al. Combining fMRI during resting state and an attention bias task in children. *Neuroimage.* 2020;205:116301.
45. Whitford TJ, Kubicki M, Shenton ME. Diffusion tensor imaging, structural connectivity, and schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2011;709023.
46. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:534-546.
47. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:435-455.
48. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. Diffusion tensor imaging: A practical handbook. Springer. 2015.
49. Filograna L, Magarelli N, Cellini F, et al. Diffusion weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) values for detection of malignant vertebral bone marrow lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:590-597.
50. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 2014.
51. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006;51:527-539.
52. Porter EJ, Counsell SJ, Edwards AD, et al. Tract-based spatial statistics of magnetic resonance images to assess disease and treatment effects in perinatal asphyxial encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2010;68:205-209.
53. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31:1487-1505.
54. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4:316-329.
55. Nimsky C, Bauer M, Carl B. Merits and Limits of Tractography Techniques for the Uninitiated. *Advances and technical standards in neurosurgery.* 2016;43:37-60.
56. Cotten A, Haddad F, Hayek G, et al. Tractography: Possible Applications in Musculoskeletal Radiology. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19:387-395.
57. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, et al. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.* 2019;32:e3785.
58. Behrens TEJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S. MR Diffusion Tractography. *Diffusion MRI.* 2014;429-451.
59. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage.* 2013;73:239-254.
60. Mori S, Zijl PC. Fiber tracking: Principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine.* 2002;15:468-480.

61. St-Onge E, Daducci A, Girard G, et al. Surface-enhanced tractography (SET). *Neuroimage*. 2018;169:524-539.
62. Yeh CH, Smith RE, Dhollander T, et al. Connectomes from streamlines tractography: Assigning streamlines to brain parcellations is not trivial but highly consequential. *NeuroImage*. 2019;199:160-171.
63. Assaf Y, Johansen-Berg H, Thiebaut de Schotten M. The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR Biomed*. 2019;32:e3762.
64. Jbabdi S, Woolrich MW, Andersson JL, et al. A Bayesian framework for global tractography. *Neuroimage*. 2007;37:116-129.
65. Christiaens D, Reisert M, Dhollander T, et al. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. *Neuroimage*. 2015;123:89-101.
66. Watson CG, DeMaster D, Ewing-Cobbs L. Graph theory analysis of DTI tractography in children with traumatic injury. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101673.
67. Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, et al. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*. 2011;54:955-962.
68. Schilling KG, Nath V, Hansen C, et al. Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuro Image*. 2019;185:1-11.
69. Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:61-92.
70. Giraldo-Chica M, Rogers BP, Damon SM, et al. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2018;83:509-517.
71. Deng Y, Hung KSY, Lui SSY, et al. Tractography-based classification in distinguishing patients with first-episode schizophrenia from healthy individuals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;88:66-73.
72. Gómez-Gastiasoro A, Zubiaurre-Elorza L, Peña J, et al. Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101781.
73. Sako W, Abe T, Izumi Y, et al. Deterministic-tractography-based approach for diagnosis and disease monitoring of a myotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;181:73-75.
74. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. 2016;139:616-630.
75. Szmuda M, Szmuda T, Springer J, et al. Diffusion tensor tractography imaging in pediatric epilepsy - A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50:1-6.
76. Essayed W, Zhang F, Unadkat P, et al. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *NeuroImage: Clinical*. 2017;15:659-672.
77. Panesar SS, Abhinav K, Yeh FC, et al. Tractography for Surgical Neuro-Oncology Planning: Towards a Gold Standard. *Neurotherapeutics*. 2019;16:36-51.
78. Callaghan F, Maller JJ, Welton T, et al. Toward personalised diffusion MRI in psychiatry: Improved delineation of fibre bundles with the highest-ever angular resolution in vivo tractography. *Transl Psychiatry*. 2018;8:91.
79. Yeh FC, Zaydan IM, Suski VR, et al. Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury. *Neuroimage*. 2019;202:116131.
80. Zayed A, Iturria-Medina Y, Villringer A, et al. Rapid Quantification of White Matter Disconnection in the Human Brain. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020;2020:1701-1704.
81. Craig BT, Hilderley A, Kinney-Lang E, et al. Developmental neuroplasticity of the white matter connectome in children with perinatal stroke. *Neur*. 2020;95:18.
82. Zhang Y, Vakhtin AA, Jennings JS, et al. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain. *PLoS One*. 2020;19:e0213952.

HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi

Relationship to Chronic Inflammation and Microbiota in Individuals with HIV

© Zeynep Bilgiç, © Bircan Kayaaslan

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

Öz

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda antiretroviral tedavi ile viral replikasyon tespit edilemeyen düzeylere indirilmiş olsa da, hastalığının ilerlemesi ile ilişkili kronik persistan enflamasyonun ömür boyu devam ettiği bilinmektedir. Enflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuları onarmak için oluşturduğu bir tepki olup bu yanıtın yavaş ilerleyip uzun süre devam etmesi kronik enflamasyon olarak adlandırılır. Birçok çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde mikrobiyota disbiyozu ve mikrobiyal translokasyonun enflamasyon patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Devam eden kronik enflamasyon ve mikrobiyota ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya konulması ve beraberinde mikrobiyotayı değiştirme amaçlı terapötik müdahale çalışmaları HIV enfeksiyonu tedavisinde nispeten yeni araştırılan bir alandır ve bu alandaki gelişmeler HIV enfeksiyonunun insan vücudu üzerindeki uzun dönem hasarlarının önlenmesinde umut vadetmektedir. Bu yazıda HIV enfeksiyonunda görülen kronik enflamasyon nedenleri ve mekanizması, mikrobiyota disbiyozunun etkisi değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: HIV Enfeksiyonu, Kronik Enflamasyon, Mikrobiyota, Mikrobiyal Translokasyon, Probiyotik

Abstract

Although viral replication has been reduced to undetectable levels with antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus (HIV) infection, chronic persistent inflammation associated with the progression of the disease is known to persist throughout life. Inflammation is a response created by the immune system to repair damaged tissues, and the slow progress of this response and its continuation for a long time is called chronic inflammation. Many studies have shown that microbiota dysbiosis and microbial translocation play an important role in the pathogenesis of inflammation in individuals living with HIV. The ongoing chronic inflammation and microbiota relationship and therapeutic intervention studies aiming at changing the microbiota are a relatively newly researched area in the treatment of HIV infection, and advances in this area show promise in preventing HIV infection's long-term damage to the human body. In this article, the causes and mechanism of chronic inflammation seen in HIV infection and the effect of microbiota dysbiosis will be evaluated.

Key Words: HIV Infection, Chronic Inflammation, Microbiota, Microbial Translocation, Probiotic

Giriş

HIV Enfeksiyonu ve Kronik Enflamasyon

Antiretroviral tedavide (ART) sağlanan hızlı gelişmeler sonrasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu kronik ve yönetilebilir bir hastalık haline gelmiştir. HIV ile enfekte olgular ART öncesi dönemde çoğunlukla edinsel

immün yetmezlik sendromu (AIDS) tanımlayıcı hastalıklar nedeniyle kaybedilirken, etkin ve kolay ulaşılabilir tedavi ile HIV replikasyonu tespit edilemeyen seviyelere indirilmiş ve AIDS ilişkili hastalıklara bağlı ölümler azalmıştır. Ancak saptanamaz HIV RNA düzeylerine rağmen, HIV enfeksiyonu ile ilişkili kronik persistan enflamasyonun devam ettiği bilinmektedir (1). Enflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuları onarmak için oluşturduğu bir yanıt olup, bu yanıtın yavaş ilerleyip uzun süre devam etmesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeynep Bilgiç

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

Tel.: +90 545 815 49 98 E-posta: zeynepunsal3860@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8206-913X

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



kronik enflamasyon olarak adlandırılır. Mukozal immünitede meydana gelen kronik hasarın kronik persistan enflamasyonun patogeneğinde majör rol oynadığı kabul edilmektedir (2). Yıllarca süregelen bu enflamatuvar süreç vasküler disfonksiyon ve koagülapatiye yol açarak uç organ hasarına ve sonuç olarak genel popülasyona kıyasla HIV ile yaşayan bireylerde artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (3).

Enflamasyonda, immün sistem bir tehdit algıladığında lökosit göçü ve aktivasyonu, ve bunun sonucunda sitokinler olarak bilinen kimyasal habercilerin salınması ile başlayan bir takım karmaşık olaylar dizisi meydana gelmektedir. Enflamasyonun patogenezi vasküler ve hücrel olaylar olmak üzere iki ana komponentten oluşmaktadır. Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler ve vazodilatasyon enflamasyonun erken döneminde görülen ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulgularının altında yatan mekanizmalardır. Bu sırada lökositler mikrosirkülasyondan göç ederek enflamatuvar bölgeye ulaşırlar. Hasarlı dokuya ilk göç eden hücreler nötrofillerdir. Akut enflamasyonda görevli temel hücre nötrofil olmasına karşılık aylar yıllar süren kronik enflamasyon durumunda ise lenfosit ve makrofajlar enflamatuvar yanıtta baskın hücreler haline gelmektedir. CD4+ T-lenfosit, monosit ve aktive makrofajlardan salınan sitokinler hücreler arasında mediatör olarak davranan antikor olmayan proteinlerdir. Enflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan sitokinlerin günümüzde immün sistem dışında da önemli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (4).

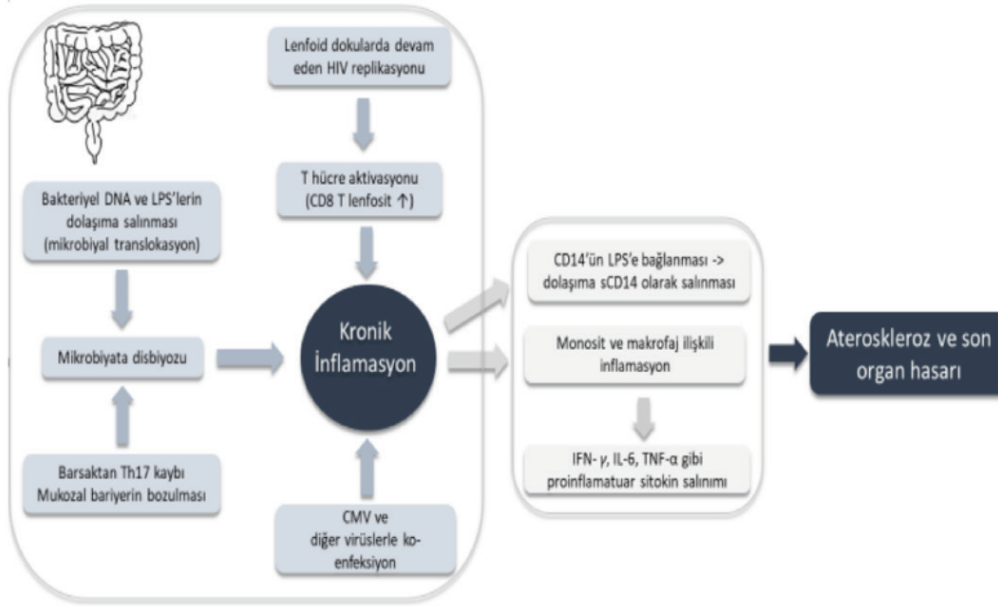
Mikroorganizmalar vücuda girdiğinde, mikroorganizmaların ürettikleri toksinlerden, hasara uğrayan hücrelerden ve vasküler yapılardan gelen sinyaller dokularda bulunan makrofajları ve diğer lökositleri uyarır. Hasara uğrayan hücrelerden nükleer faktör kapp-B (NF-KB) olarak adlandırılan ve immün yanıtta yer alan genleri aktive eden bir protein salınır. NF-KB doğal ve kazanılmış immünitenin transkripsiyonel bir regülatörüdür. Vücutun bir tehdit algılamadığı durumlarda bütün hücrelerde sitoplazmada inaktif halde bulunurken, stres, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar veya radyasyon maruziyet gibi durumlarda aktive olarak enflamatuvar sürecin başlatılmasında anahtar bir rol oynar. Yeni aktive edilmiş makrofajlar daha sonra interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinler üretmeye başlar. Bu sitokinler lökosit göçü (kemotaksis), hücre proliferasyonun uyarılması, vasküler permeabilite artışı gibi birçok basamakta görev alır. Sitokin salınımı sonrası, nötrofiller ve diğer immün hücreler hasar bölgesine göç eder. Burada patojenler fagosite edilir ya da toksinlerle yok edilir. Enflamasyonda görevli hücreler burada reaktif oksijen ve azot formları oluşumuna ve oksidatif strese yol açarak konak vücut hücrelerinin kendi deoksiribonükleik asitine (DNA) hasar verir. Ayrıca karaciğerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve plazminojen gibi akut faz proteinleri üretilir. Bu kimyasalların bazıları kanda tespit edilebilir ve enflamasyonu değerlendirmek üzere biyobelirteçler olarak kullanılır. Normal

koşullar altında, immün yanıt kendi kendini sınırlar. Ancak, uyarı devam ederse veya inhibitör kontrol mekanizmaları düzgün çalışmazsa enflamasyon kronik hale gelebilir (5).

Akut HIV enfeksiyonu, çeşitli sitokinlerin [interferon- α (IFN- α), interferon- γ (IFN- γ), indüklenbilir protein 10, TNF, IL-6, IL-10, IL-15] hızlı ve yoğun salınımı ile ilişkilidir (6). Aktive edilmiş T-lenfosit sayısı da akut HIV enfeksiyonu sırasında dramatik bir şekilde artar ve belirli CD8+ T alt gruplarının %50'si kadarı aktif hale gelir. Akut sürecin sona ermesiyle birlikte HIV RNA düzeyinde ve T-lenfosit aktivasyonunda bir dengelenme görülür (7). Yapılan çalışmalar sonucunda HIV enfeksiyonunda ART ile normal düzeylere indirilemeyen kronik persistan enflamasyonun patogenezi ile ilgili birkaç görüş öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, virüsün kanda tespit edilemeyen düzeylere inmesine rağmen lenf nodlarında ve lenfatik dokularda bulunmaya devam etmesidir. HIV virüsünün kendisi T-hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca HIV ile enfekte hastalarda çok sık görülen sitomegalovirüs (CMV) ko-enfeksiyonu da kronik enflamasyona yol açmaktadır (8,9). Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer neden ise HIV enfeksiyonunda intestinal floranın değiştiği, patojen bakterilerin baskın hale geldiği ve barsak mukozasında enflamasyonu uyararak mukozal geçirgenliği artırdığı görüşüdür. HIV ile yaşayan bireylerde virüs aracılı intestinal mukozal hasarı ve lipopolisakkarit (LPS) gibi intestinal mikrobiyal ürünlere sürekli maruz kalınması kronik persistan enflamasyonun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (9,10). Kronik enflamasyon patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

Kronik enflamasyon sırasında, nötrofiller daha az aktif hale gelirken, T-hücreleri ve diğer lenfositler daha büyük bir rol üstlenir. T-hücrelerinin sürekli aktivasyonu, büyüme ve bölünme hücre döngüsü boyunca olgunlaşmalarını ve ilerlemelerini hızlandırır (prematüre aging). Sonuçta T-hücreleri prematüre olarak apoptoza ("programlanmış hücre ölümü" veya "hücre intiharı") gider veya bölünme kabiliyetlerini kaybeder. Uzun süreli immünaktivasyon ve yüksek seviyede pro-enflamatuvar sitokin salınımı ilerleyici ve yaşa bağlı hastalıklara zemin oluşturan ortak bir payda olarak kabul edilmektedir (11).

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonunda immün fonksiyonların en iyi göstergesi CD4+ T hücre sayısı ve aktive T-hücre sayısıdır. Ancak bu varsayım tedavi edilen olgularda geçerli olmayabilir. Artan sayıda çalışmada tedavi edilen olgularda hastalık progresyonun asıl sebebinin T-hücre aktivasyonundan ziyade monosit ve makrofaj ilişkili enflamasyon olduğu gösterilmiştir (3). IL-6, çeşitli hücrelerden özellikle de monosit ve makrofajlardan salınan güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir. Yapılan bir çalışmada ART alan ve HIV replikasyonu kontrol altına alınan kişilerin HIV enfekte olmayan bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık %40-60 oranında daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (12). Yine soluble CD14 (sCD14) ve sCD163



Şekil 1: Kronik enflamasyon patogenezinin mekanizmaları

CMV: Sitomegalovirüs, LPS: Lipopolisakarit, DNA: Deoksiribo nükleik asit, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa, INF-γ: İnterferon-γ

de monosit ve makrofaj aktivasyonunun önemli belirteçlerinden olup HIV ile yaşayan bireylerde artmış morbidite ve mortalite habercileri olarak kabul edilmektedir (13,14). CD14 dolaşımında birçok monosit ve makrofaj tarafından ekprese edilmekte ve LPS için toll-benzeri reseptör-4 (toll-like receptors-4, TLR4) ile birlikte ko-reseptör görevi görmektedir. Monosit ve makrofaj yüzeyinde CD14 ve LPS bağlanması için bağlayıcı protein (LBP) varlığı şarttır. LPS'nin CD14'e bağlanması ile CD14 yüzeyinde bulunan glikozil fosfatidil inositol kısmı ayrılarak CD14 dolaşıma çözünebilir formda sCD14 olarak salınır. sCD14 dolaşımında LPS'leri vasküler endotel hücreler gibi çeşitli hücre tiplerine taşır ve yüzeylerinde CD14 bulundurmayan bu hücrelerin sCD14 aracılığı ile LPS tarafından aktive edilmesine sebep olur (3).

Mikrobiyal Translokasyon ve Kronik Enflamasyon İlişkisi

HIV enfeksiyonu seyrinde CD4+ T-hücre kaybının önemli bir bölümü gastrointestinal kanalda meydana gelmekte, bu sebeple gastrointestinal sistemin mukozal bariyeri HIV enfeksiyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Hücre kaybı genellikle mukozal savunmada görevli ve intestinal epitel bariyerini korumaya yardımcı olan T-helper 17 (Th17) hücrelerinde izlenmektedir (15). Barsakta Th17 hücre kaybının HIV ile enfekte olmuş kişilerde epitelyal bariyerin bozulması ile ilişkili olduğu, bakteriyel DNA (16) ve LPS'ler (17) gibi mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşımda yer değiştirmesine yol açtığı bilinmektedir (Şekil 1). Ayrıca mikrobiyal translokasyonla eş zamanlı olarak bakteriyel ve fungal patojenlere karşı immün yanıtta önemli bir görevi olan nötrofiller gastrointestinal kanala sızmakta ve mukozal bariyer

hasarına sebep olabilecek enflamatuvar sitokin salınımına sebep olmaktadır (18).

Mikrobiyal translokasyon gastrointestinal mikrofloranın intestinal epitelyal bariyer ve lamina propria ve sonunda lokal mezenterik lenf nodları ve oradan ekstranodal bölgelere fizyolojik olmayan geçişi olarak tanımlanmaktadır (19). Normal şartlar altında, transloke olan bakteriler ve mikrobiyal ürünler lamina propria ve mezenterik lenf nodları içinde fagositoza uğrar (20). Eğer konakçı mukozal bağışıklık sistemi tehlikeye girerse, savunma mekanizmaları başarısız olabilir, böylece bakteriler ekstraintestinal bölgelere ulaşabilir (21). Daha önce başka hastalıklardaki rolü araştırılmış olsa da mikrobiyal translokasyon, HIV enfeksiyonunda ilk olarak yaklaşık 10 yıl önce tanımlanmıştır (10). Ancak yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde mikrobiyal translokasyon HIV enfeksiyonu için genel bir fenomen kabul edilmektedir (18). Mikrobiyal translokasyon, indüklediği inatçı enflamasyona bağlı olarak, HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Önemli olarak, HIV ile enfekte bireylerde viral baskılanmadan bağımsız olarak mikrobiyal translokasyon ile hastalığın progresyonu ve mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir (14).

Gram negatif bakteriyel hücre duvarlarının bir bileşeni ve TLR-4'ün bilinen bir agonisti olan LPS, mikrobiyal translokasyonun ana belirleyicisi olarak kabul edilir (19,22). Yapılan birkaç çalışmada plazma LPS seviyesi ile CD38+HLA-DR+ CD8+ T-hücre sayısı, monosit aktivasyonu ve IFN-γ, IL-6, TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (10,23,24). Gastrointestinal sistem mukozası ve karaciğerde bulunan lokal savunma

mekanizmalarına ek olarak, dolaşımda transloke olan LPS'yi nötralize etmek ve koruyucu bir bağışıklık oluşturmak amacıyla çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu koruyucu faktörler arasında, LPS çekirdek antijenine karşı oluşan IgM, IgG ve IgA ve endotoksin çekirdek antikoları (EndoCAb) bulunmaktadır. Bu antikolar dolaşımda aşırı endotoksin sirkülasyonunun olduğu sepsis gibi durumlarda LPS'yi nötralize eder (19,25). Bunun sonucunda EndoCAb düzeyi azalır. Doğal immün sistemde, LPS'nin bağlayıcı protein (LBP) ile etkileşimi ile LPS CD14 üzerine katalitik olarak aktarılır. Daha sonra NF-KB aktivasyonu ve sitokin üretimine yol açan çeşitli tepkimeler başlatılır (26). Böylece anormal bir immün aktivasyon durumu başlatılmış olur. Akut HIV enfeksiyonunda konak cevabı ile rölatif normal LPS seviyeleri sağlanırken, HIV enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek LBP, sCD14 ve EndoCAb seviyeleri izlenmektedir. Ancak HIV/AIDS olgularında kronik enfeksiyon fazında EndoCAb titreleri düşerken, artmış LPS seviyeleri gözlenmektedir (19). HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyonu gösteren biyobelirteçler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Mikrobiyotaya Disbiyozisi ve HIV İlişkisi

Tüm anatomik bölgelerde birlikte yaşayan bakteri, virüs, mantarlar dahil olmak üzere tüm mikroorganizmalara genel olarak mikrobiyotaya denilmektedir. Mikrobiyotaya ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı, başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz net olmamakla beraber, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda hastalık durumunda oluşan, dengenin bozulduğu, faydalı bakterilerin azaldığı mikrobiyotaya "disbiyozis" adı verilmektedir. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda sindirim sistemi mikrobiyotasının birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" görevi yerine getirdiği anlaşılmıştır (27). İntestinal mikrobiyotaya sindirim sisteminde birçok noktada kilit role sahiptir ve sindirim sistemi hastalıkları ile ilişkilidir.

Tablo 1: HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyon biyobelirteçleri

CRP	↑↑↑
IL-6	↑↑↑
TNF-α	↑↑↑
sCD14	↑↑↑
sCD163	↑↑↑
Serum LPS	↑↑↑
EndoCAb	↓↓↓

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa, sCD14: Soluble CD14, sCD163: Soluble CD163, LPS: Lipopolisakarit, EndoCAb: Endotoksin çekirdek antikoları

Bunun dışında enflamasyon, immünite, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir.

HIV ile yaşayan bireylerde mikrobiyotaya disbiyozisi ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon birbiri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda serum LPS seviyeleri, kan mikrobiyotası ve proenflamatuvar sitokin seviyelerinin ölçümü ile disbiyozis ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon arasındaki pozitif korelasyon gösterilmeye çalışılmıştır (Şekil 1) (28).

İntestinal mikrobiyotadaki değişimin HIV ile yaşayan bireylerde de gözlemlendiği birçok çalışmada gösterilmiştir (29-31). HIV/AIDS olgularında bireylerin intestinal mukoza ve dışkı örneklerinde *Prevotella* spp. türünün nispi bolluğunda anlamlı bir artış bulunurken, *Bacteroides* spp. türünde anlamlı bir azalma olduğu ortaya konulmuştur (32-34). Bu disbiyozisin HIV/AIDS hastalarında engellenemeyen kronik enflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (35-37). İntestinal sistemden bakteri kaybı, HIV ile enfekte bireylerin gastrointestinal enflamasyonu yönetme yeteneğini azaltabilmekte ve T-hücre alt kümelerinin değişmesine neden olabilmektedir. Hayvan modellerinde *Bacteroides fragilis* tarafından üretilen polisakarit A'nın anti-enflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu ve hafıza CD4+ T-hücre popülasyonunu artırdığı gösterilmiştir (38). HIV enfeksiyonunda sayısı azalmış diğer bakteri türleri ise *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Coprococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Blautia* spp. ve *Ruminococcus* spp.'dir. *Prevotella* spp. türlerinin yanında sayısında artış izlenen türler ise *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia* spp. ve *Desulfovibrio* spp.'dir (18).

Mikrobiyotaya Disbiyozisi ve Mikrobiyal Translokasyonun Önlenmesinde Probiyotiklerin Yeri

İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyotaya manipülasyonunun bu hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür (39). Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı bu amaçla

Tablo 2: Probiyotiklerin tedavide kullanıldığı alanlar*

Laktöz intoleransı	Vajinal enfeksiyonlar
Diyare	Batın cerrahisi sonrası gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi
<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	Kolon kanseri
Chron hastalığı ve ülseratif kolit	Obezite
İrritable barsak sendromu	Allerjik hastalıklar (astım, egzema vs.)
Alkolik hepatosteatoz	Otizim
Fibromyalji	Multipl skleroz
Romatolojik hastalıklar	Şizofreni

*(38-41) no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır

kullanılabilecek yöntemlerdir. İntestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek artan oranda tedavide yer bulan yöntemlerdir. Son yıllarda birkaç çalışmada kritik hastalar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda probiyotik kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (40-42). Bu hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Probiyotikler mide asidi ve safra salgısı gibi gastrointestinal sistemin zor koşullarına dayanabilmelerini sağlayan çeşitli özelliklere sahiptir ve diğer enterik mikroorganizmalarla rekabet durumunda yaşayabilmektedir. Probiyotiklerin çoğu ilk olarak sağlıklı insanlardan izole edilmiştir ve kullanımının güvenli olması beklenmektedir (43).

Probiyotiklerin faydalı etkilerinin, yalnızca barsakla ilişkili hastalıklarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda farklı akut ve kronik bulaşıcı hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, probiyotiklerin barsak mikrobiyal ekosistemini değiştirebilmesi, barsak bariyer fonksiyonunu geliştirebilmesi, mukoza ve epitel için güçlü bir şekilde adherens sağlayabilmesi, antimikrobiyal maddeler üretebilmesi ve doğal ve kazanılmış immün yanıtı artırarak bağışıklık aktivitesini modüle edebilmesidir (43).

Daha önce bahsettiğimiz üzere, ART gastrointestinal mukozanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün restorasyonu ve dolayısıyla immün aktivasyonunun düzenlenmesinde minimal bir etkiye sahiptir. Ayrıca HIV ile yaşayan bireylerde intestinal mukozada yaşanan enterosit ve CD4+ T-hücre kaybının ART emilimini engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü artıran tamamlayıcı terapötik alternatifler arama gereksinimi ortaya çıkmıştır (44). Bir çalışmada probiyotik kullanımı ile serum LBP, IFN γ , IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüş izlendiği gösterilirken, diğer enflamasyon markerlarında ve CD4+, CD8+ T-lenfosit sayılarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (45,46). Ayrıca, HIV ile yaşayan bireylerde probiyotik kullanımının mikrobiyal translokasyon mekanizmasında önemli rol oynayan Th17 hücrelerini artırdığı ortaya konulmuştur (47). Ancak probiyotik kullanımının bu etkilerinin probiyotik içeriği ve dozu ile ilişkili olarak değişebileceği bildirilmiştir. Probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde probiyotik kullanımının, gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü artırdığı, CD14, LBP, pro-enflamatuvar sitokinleri azaltıp, epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantıyı güçlendirdiği gösterilirken, diğer bazı probiyotik çalışmalarında probiyotiklerin HIV/AIDS olgularında etkili olmadığı ortaya konulmuştur (48,49). Bahsedilen çalışmalarda probiyotiklerin kronik enflamasyon üzerinde ılımlı etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, bu etki net olarak açıklanamamıştır (50). Bu nedenle probiyotiklerin/prebiyotiklerin HIV-1 enfeksiyonunda sahip olabileceği

potansiyel terapötik kullanımı tanımlamak için bu alanda ek çalışmalar yapılması gerekmektedir (44).

Tedavi alanında sağlanan hızlı gelişmeler sonrasında HIV enfeksiyonu kronik ve yönetilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Ancak etkin ART ile HIV RNA düzeyi saptanamaz düzeylere indirilse de, HIV hastalığının ilerlemesi ile kronik enflamasyonun önlenemediği bilinmektedir. HIV enfeksiyonunda görülen kronik enflamasyon; kanda tespit edilemeyen düzeylere inmesine rağmen lenf nodlarında ve lenfatik dokularda virüsün bulunmaya devam etmesi, virüsün kendisinin T-hücre aktivasyonuna sebep olması, CMV ko-enfeksiyonu ve intestinal floranın değişmesi sonucu baskın hale gelen patojen bakterilerin barsak mukozasında enflamasyonu uyararak mukozal geçirgenliği artırması gibi bir takım faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır (8,9). HIV aracılı intestinal mukoza hasarı sonucu LPS gibi intestinal mikrobiyal ürünlere sürekli maruziyet (mikrobiyal translokasyon) persistan enflamasyon patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (9,10). Mikrobiyal translokasyon viral baskılanmadan bağımsız olarak hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Persistan enflamasyonu indüklemesi ile HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (13). Serum LPS seviyeleri, kan mikrobiyotası ve pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin ölçümü ile disbiyozis ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon arasındaki pozitif korelasyon araştırılmaya devam edilmektedir (27). İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyota manipülasyonunun HIV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı bu amaçla kullanılabilecek yöntemlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak, HIV enfeksiyonunda durdurulamayan kronik enflamasyon ve mikrobiyota ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya koyulması ve beraberinde mikrobiyotayı değiştirme amaçlı yapılacak terapötik müdahale çalışmaları, HIV enfeksiyonu tedavisinde çığır açabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.B., B.K., Dizayn: Z.B., B.K., Literatür Arama: Z.B., B.K., Yazan: Z.B., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kaur US, Shet A, Rajnala N, et al. High Abundance of genus *Prevotella* in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy. *Sci Rep*. 2018;8:17679.
- Herrera S, Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S. HIV, Cancer, and the Microbiota: Common Pathways Influencing Different Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1466.
- Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39:633-645.
- Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg*. 2006;16:143-152.
- Highleyman L. Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA*. 2010;22:12-26.
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009;83:3719-3733.
- Chevalier MF, Petitjean G, Dunyach-Rémy C, et al. The Th17/Treg ratio, IL-1RA and sCD14 levels in primary HIV infection predict the T-cell activation set point in the absence of systemic microbial translocation. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003453.
- Doisne JM, Urrutia A, Lacabaratz-Porret C, et al. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J Immunol*. 2004;173:2410-2418.
- Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:745-759.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365-1371.
- Highleyman L. Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA*. 2010;22:12-26.
- Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-1795.
- Burdo TH, Lo J, Abbara S, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2011;204:1227-1236.
- Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011;203:780-790.
- Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008;112:2826-2835.
- Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010;2:32ra36.
- Chege D, Sheth PM, Kain T, et al. Sigmoid Th17 populations, the HIV latent reservoir, and microbial translocation in men on long-term antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:741-749.
- Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, et al. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:182-190.
- Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:2-18.
- Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol*. 1995;3:149-154.
- Tancrède CH, Andreumont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*. 1985;152:99-103.
- Beutler B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:20-26.
- Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol*. 2013;21:6-13.
- Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008 ;3:e2516.
- Barclay GR, Scott BB, Wright IH, et al. Changes in anti-endotoxin-IgG antibody and endotoxaemia in three cases of gram-negative septic shock. *Circ Shock*. 1989;29:93-106.
- Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:13-19.
- Yılmaz K, Altındış M. Gastrointestinal Microbiota and Fecal Transplantation. *Nobel Med*. 2017;13:9-15.
- Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211:19-27.
- Ji Y, Zhang F, Zhang R, et al. Changes in intestinal microbiota in HIV-1-infected subjects following cART initiation: influence of CD4+ T cell count. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:113.
- Sun Y, Ma Y, Lin P, et al. Fecal bacterial microbiome diversity in chronic HIV-infected patients in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e31.
- Bandera A, De Benedetto I, Bozzi G, et al. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:73-80.
- Noguera-Julian M, Rocafort M, Guillén Y, et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*. 2016;5:135-146.
- Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, et al. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria. *AIDS*. 2017;31:857-862.
- Lu W, Feng Y, Jing F, et al. Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Front Microbiol*. 2018;9:1451.
- Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol*. 2014;7:983-994.
- Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003829.
- Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013;5:193ra91.
- Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453:620-625.
- Vujkovic-Cvijin I, Somsouk M. HIV and the Gut Microbiota: Composition, Consequences, and Avenues for Amelioration. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16:204-213.
- Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262.
- Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;67:571-580.
- Uymaz B. Probiotics and Their Use. *PAJES*. 2010;16:95-104.
- Karacaer C, Varım C, Toka B, et al. Bağırsak Mikrobiyotası, Probiyotikler ve İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS). *J Hum Rhythm*. 2017;3:120-125.
- Feria MG, Tabora NA, Hernandez JC, et al. Efecto de la terapia con probióticos/prebióticos sobre la reconstitución del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 [Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in hiv infected patients]. *Rev Med Chil*. 2017;145:219-229.
- Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:256-263.
- Pinacchio C, Scheri GC, Statzu M, et al. Type I/II Interferon in HIV-1-Infected Patients: Expression in Gut Mucosa and in Peripheral Blood Mononuclear

- Cells and Its Modification upon Probiotic Supplementation. *J Immunol Res.* 2018;2018:1738676.
47. Ishizaki A, Bi X, Nguyen LV, et al. Effects of Short-Term Probiotic Ingestion on Immune Profiles and Microbial Translocation among HIV-1-Infected Vietnamese Children. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2185.
48. Hummelen R, Chagalucha J, Butamanya NL, et al. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes.* 2011;2:80-85.
49. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials.* 2004;5:183-191.
50. Carter GM, Esmaili A, Shah H, et al. Probiotics in Human Immunodeficiency Virus Infection: A Systematic Review and Evidence Synthesis of Benefits and Risks. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw164.

Antenatal Hidronefroza Yaklaşım

Approach to Antenatal Hydronephrosis

© Kutay Bahadır¹, © Gülnur Göllü²

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Antenatal hidronefroz, çeşitli nedenlerden dolayı fetal dönemde başlayan pelvikalkisiyel sistemin dilatasyonu olan üriner sistem anomalisidir. Gebelik döneminde ultrasonografi takibinin artması ile doğum öncesi tanı sıklığı artmıştır. Bu anomali genelde geçici dilatasyon şeklindedir, fakat böbrek yetmezliğine kadar gidebilecek bir patoloji olmasından dolayı gebelik dönemi ve sonrasında takibi önemlidir. Antenatal hidronefroza neden olan patolojiye doğru tanı konulması takip, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Amaç böbrek fonksiyonları ve rezervini korumak, olası komplikasyonların önüne geçmektir. Bu derleme antenatal hidronefroz tanısı koyulan hastalara yaklaşımı değerlendirmek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antenatal Hidronefroz, Ultrasonografi, Yenidoğan

Abstract

Antenatal hydronephrosis, which is an urinary tract anomalies, is the dilatation of the fetal period beginning pelvicalyceal system for various reasons. Frequency of prenatal diagnosis has been increased with using ultrasonography follow-up during pregnancy. It is usually in the form of temporary dilation, but it is important to follow it during and after pregnancy because it is a pathology that can lead to kidney failure. The correct diagnosis of causing pathology for antenatal hydronephrosis is essential for treatment and prognosis. The aim is to preserve kidney reserve and function and to prevent possible complications. This review was written to evaluate the approach to patients diagnosed with antenatal hydronephrosis.

Key Words: Antenatal Hydronephrosis, Ultrasonography, Newborn

Giriş

Hidronefroz, pelvikalkisiyel sistemin dilatasyonu ile giden, prenatal ultrasonografide (USG) en çok tanı koyulan ve tüm gebeliklerin yaklaşık %1-5'inde karşımıza çıkar (1). Antenatal dönemdeki hidronefroz tanısı 3. trimesterde 5-MHz transüder kullanılarak yapılan USG ile koyulur (2). Tanı koymada USG dışında manyetik rezonans (MR) inceleme de yardımcı olur (3). Günümüzde doğum öncesi USG ile takibin artmasının sonucu olarak ender olarak yenidoğan ve genç çocuklarda, karında kitle veya üriner sistem enfeksiyonu, hematüri gibi tıkanıklığa bağlı komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir (4).

Antenatal USG de oligohidroamniyoz ciddi üriner sistem anomalilerinin işaretidir. Normalde antenatal USG fetal toplayıcı

sistemin ve üreterin görünür halde olmaması gerekir. Toplayıcı sistem görüntülenebiliyorsa o da hidronefroz varlığına bir işarettir (5).

Etiyolojisi; genellikle geçici hidronefroz (%48-88), üriner yoldaki bir obstrüksiyon (%10-30), vezikoüretal reflü (VUR) (%10-20), multistik böbrek hastalıkları (%4-6), posterior üretal valve (%1-2) bağlıdır (1,2). Antenatal hidronefroz görülme sıklığı erkeklerde iki kat artmıştır. Bilateral hidronefroz görülme sıklığı %17-54'tür (2). Etkilenen bebeklerde %8'e varan oranda aile öyküsü mevcuttur (6). Önemli olan takip veya ameliyat olması gerekenlerin ayrımının yapılmasıdır (7).

Antenatal dönemde yapılan USG görülen oligohidroamniyoz, kaliksiyel dilatasyon, dilate ve ince duvarlı mesane, üretal dilatasyon, kapı deliği bulgusu ve korteksin incilmesi, renal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kutay Bahadır

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

Tel.: +90 312 595 64 44 E-posta: dr.kutaybahadir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4492-5262

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



kistler, renal ekojenite artışı gibi renal parankim kaybını gösteren durumlar hidronefroza işaret eder. Bunun yanı sıra nazal kemik yokluğu, humerus, femur kısalığı, koroid pleksus kisti, ventrikülomegali gibi sistemik bulgular eş zamanlı görülebilir (2).

Obstrüktif üropatiden şüphelenilen fetusların böbrek fonksiyonları da intrauterin dönemde değerlendirilmelidir. Özellikle iki taraflı üreteropelvik (UP) bileşke darlıkları veya posterior üretral valv gibi böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilme potansiyeline sahip durumlarda fetal böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi şarttır. Antenatal USG'de mesane hacminin ve amniyon sıvı miktarının ölçülmesi fetal böbrek fonksiyonları hakkında dolaylı bilgi de verebilir. Tek taraflı UP bileşke darlıklarında mesane hacmi ve amniyon sıvı miktarı normaldir. Üreterde USG ile görüntülenemez (5).

Antenatal hidronefrozu olan nedeni ile takip edilen bebekler postnatal değerlendirilmelidir. Bunlar belirli aralıklarla yapılan renal USG, işeme sistoüretrografi, böbrek sintigrafisi ve MR ürogram olabilir (3).

Antenatal Hidronefroza Kötü Prognostik Faktörler

1. Uzayan oligohidroamniyoz
2. Renal kortikal kistlerin varlığı
3. İdrardaki sodyum miktarının 100mEq/Lt; klorun 90mEq/Lt ve idrar ozmolaritesinin 210 mOsm/Lt'nin üstünde olması
4. Akciğer alanının, toraks ve abdomen çevresinin küçük olmasıdır.

Diğer olumsuz parametreler arasında fetusun idrar ve serumunda β 2-mikroglobulin yüksekliği, yine fetal idrarda alanin, valin ve treonin yüksekliği sayılabilir (5).

USG

Hidronefroz şüphesi ve/veya prenatal tanısı olan olgularda postnatal dönemde üriner sistemi değerlendirmede mevcut en iyi yöntemdir. Bu nedenle, hidronefroz tanısı ve takibinde en sık faydalanılan tetkiktir. Radyasyon yaymayan, ucuz, hemen her yerde bulunan, invaziv olmayan bir yöntemdir.

Üriner USG; böbrek boyutlarını, parankim kalınlığını ve ekojenitesini, hidronefrozun varlığını ve derecesini, renal pelvis çapını, kaliks dilatasyonunu, tıkanıklığın seviyesini, böbreğin anatomisi ve ek anomali varlığını göstermede çok faydalıdır (8).

İnceleme doğumdan sonra ilk birkaç gün içinde yapıldığı takdirde, yenidoğanlar bu günlerde fizyolojik olarak oligürik olduklarından dilate veya tıkalı toplayıcı sistemler ilk 24-48 saat içinde yanıtıcı biçimde normal bulunabilir. İdeal olarak tek taraflı hidronefroz 72 saatten sonraya bırakılmalıdır (5). Posterior üretral valv şüphesi dışında ilk USG 7-10. günlerde yapılır (9).

Doğum sonrası yapılan ilk USG'de hastaların yaklaşık %30'unda doğum öncesi hidronefrozun gerilemiş olduğu saptanır. Ancak bu hastaların da bir kısmında daha sonra belirgin hidronefroz ortaya çıkabileceğinden, 4-6 hafta sonra USG ile ikinci bir kontrol önerilir (9).

Antenatal hidronefroz için birçok sınıflama sistemi mevcuttur. Fetal böbrek anteriorposterior (AP) çapına göre hafif, orta ve ileri derecede sınıflama mevcuttur (Tablo 1). Bu parametre aynı zamanda postnatal girişim beklentisini belirlemede en çok çalışılmış değerdir (1). Fakat hala kesin bir değer bulunamamıştır. Corteville ve ark.'nın (10) bir çalışmasında antenatal 33. haftasında AP çapı 4 mm üzerinde veya 40. haftasında 7 mm üzerinde olan hastaların postnatal tedavisi %100 cerrahi olduğunu savunmuştur. Fakat bu değerler ile doğup cerrahiye ihtiyaç duyulmadan takip edilen hastalar da görülmüştür (11). Yani bu değerler eşik olarak alınmış olsa da postnatal girişim beklentisi kesin olarak ortaya koyulamamıştır (7).

Bir diğer sınıflama şekli ise Fetal Üroloji Topluluğu'nun belirlediği sınıflamadır (Tablo 2) (6). Bu evrelemeye göre yapılan derecelendirmede hidronefrozun derecesi ne kadar yüksekse mevcut ürolojik anomali o kadar ciddi bulunmaktadır (5).

Antenatal hidronefroza bir diğer sınıflandırma ise Önen hidronefroz sınıflamasıdır (Tablo 3) (8). Bu sınıflama USG'deki böbrek bulgularından oluşan 2 kategori içermektedir. Birincisi, böbrek pelvikaliksiyel sistemdeki genişlemenin derecesi, ikincisi ise diğerler sınıflamalardan farkı parankim kalınlığının önemidir. Önen evrelemesinde diğer sınıflandırmalardan farklı olarak cerrahi gerekliliği olan hastaları tespit etmek için renal parankim kalınlığı ve hasarı 2 ayrı evrede gösterilmiştir (8).

Tablo 1: Renal pelvis AP çapı

Derece	2. Trimester	3. Trimester
Hafif	4-6	7-9
Orta	7-9	10-15
Ciddi	>10	>15

AP: Anteriorposterior

Tablo 2: Fetal Üroloji Topluluğu hidronefroz sınıflaması

Evre	Santral renal kompleks	Renal parankim kalınlığı
0	İntakt	Normal
1	Pelviste çok hafif genişleme	Normal
2	Pelviste ve kalikslerde belirgin genişleme	Normal
3	Pelviste ve kalikslerde ileri düzeyde genişleme	Normal
4	Pelvik ve kalikslerde aşırı genişleme	Azalmış

Evre 1 ve 2 genellikle zamanla rezolüsyona uğradığından, periyodik ultrasonografi kontrolleri ile takip edilebilir. Evre 3 ve 4 ise sintigrafik kontrollerle takip edilmelidir

Antenatal hidronefrozun derecesi arttıkça VUR ve üreterovezikal bileşke darlığı dışında tüm patolojilerin gelişme riski artmaktadır (Tablo 4) (3). Bu bilgi ışığında ciddi derecede sınıflanan hidronefrozlar, ek patolojiler açısından postnatal dönemde yakın takip edilmelidir.

Böbrek Sintigrafisi

Böbrek sintigrafisi, hem böbrek işlevlerini değerlendirmede hem de toplayıcı sistemlerden idrar akımını değerlendirmede yararlanılan minimal invaziv bir yöntemdir (12). Erken yapıldığında yanılma oranı arttığı için genellikle bebek 4-6 haftalık iken yapılması daha uygundur. (8).

Tc 99 m dimerkaptosüksinik asit büyük oranda böbrek dokusu tarafından tutulduğu, bu madde ile yapılan statik böbrek sintigrafisi günümüzde böbrek parankimini değerlendirmede kullanılan en değerli sintigrafi tekniğidir (9). Mesaneye katater takılması ve intravenöz radyonüklid madde enjeksiyonu takiben bebeğin 60 dakika kadar stabilizasyonunu gerektirdiğinden rölatif olarak kullanılan non-invaziv bir testtir. Bu test bize böbrek fonksiyonu ve kantitatif bulgu vermektedir. Bu nedenle renal uptake değeri daha fazla olan ve tübüler sekresyonla atılımı olan merkaptosetiltrigliserin kullanımı önerilir (6). Özellikle USG'de fetal üroloji sınıflamasında evre 3 ve 4 hidronefrozlu bebeklerde mutlaka yapılmalıdır (5). Yenidoğanın böbrekleri immatür olduğundan veya normal matür böbreklerde bile olabileceği gibi diüretiğe yeterli yanıt alınamayan durumlarda radyoaktif maddenin yarılanma ömrü uzun bulunabilir. VUR bulunan hastalarda mesaneden üretere kaçış bulunacağından yine yarılanma ömrünün uzun olduğu yorumu yapılmasına neden olabilir (5). Kass ve ark. (13) obstrüksiyonu tanımlamada, radyoaktif izotopların böbrekteki yarılanma ömrünü gösteren t1/2 değerini kullanmışlardır. Buna göre t1/2 10 dakikadan kısa ise obstrüksiyon yok, 20 dakikadan uzun ise obstrüksiyon olduğuna işaret eder. On - yirmi dakika arasında olması ise şüpheli olduğunu göstermektedir (13).

Tablo 3: Önen hidronefroz sınıflaması

Evre 1	Sadece renal pelviste genişleme
Evre 2	Renal pelvis ve kalikslerde genişleme
Evre 3	Pelvikaliksiyel genişleme ve hafif orta parankim incelmeleri
Evre 4	Aşırı parankim incelmeleri ve kist halini almış böbrek

Tablo 4: Antenatal hidronefroz derecesine göre postnatal patoloji görülme yüzdesi

Derece	Yüzde
Hafif	%12
Orta	%45
Ciddi	%88

Bilateral renal patoloji bulunması, anatomik bilgi vermemesi böbrek sintigrafisinin dezavantajıdır (6).

İşeme Sistoüretrografi

Mesane çıkış obstrüksiyon bulgusu veya bilateral hidronefrozlu olan olgularda erken neonatal dönemde (ilk hafta) çekilmelidir (8).

İşeme sistoüretrografisi (VCUG); invaziv bir tetkik olup radyasyon verilerek çekilmektedir. Hastalarda VUR, posterior üretral valv, üreterosel, Hutch divertikülü ve mesane divertikülü gibi patolojileri ortaya koyar (14). Unilateral hidronefrozlu olguların 1/3'ünde VUR mevcuttur. Hatta postnatal USG'si normal olan normal olan bebeklerin 1/4'ünde VUR olduğu görülmüştür. Bu nedenle bazı otörler VCUG'nin tüm yenidoğan hidronefrozlu hastalarda değil bazı durumlarda yapılmasını önermektedir (Tablo 5) (6).

Prenatal hidronefrozlu yenidoğanlarda klinik olarak; profilaksiye rağmen üriner enfeksiyon gelişmesi, işeme zorluğu olması, mesane distansiyonu (globu) olması, profilaksi gerekliliğinin belirlenmesi durumunda VCUG endikasyonu vardır (8).

Unilateral hidronefrozlu olup tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olmayan olgularda, USG'de eğer ureter dilatasyonu yok ise VCUG çekilmeyebilir (15).

Sinha ve ark.'na (2) göre VCUG de;

- AP çapı 10 mm üzerinde, Fetal Üroloji Sınıflaması'na göre evre 3 veya 4 olan unilateral veya bilateral hidronefrozlu çocuklarda,

- Alt üriner yolda obstrüksiyondan şüpheleniyorsa 24-72 saat içerisinde,

- Antenatal hidronefroz tanısı almış ve idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda çekilmesini tavsiye etmektedir (2).

MR

Son yıllarda hidronefrozların değerlendirilmesinde alternatif test olarak MR ürografi kullanılmaktadır. Radyasyon riski olmayan bu tetkik; özellikle şiddetli hidronefroz ve kötü böbrek

Tablo 5: İşeme sistoüretrogramı yapılması için KESİN endikasyonlar

Şiddetli bilateral hidronefroz
Şüpheli infravezikal obstrüksiyon
Dilate ureter
Duplike böbrek
Anormal ekojenite
Piyeloplasti öncesi

fonksiyonları olan yenidoğanlarda yararlıdır. T2 kesitlerinde hidronefroz net olarak izlenebilir, hatta obstrüksiyonun yeri lokalize edilebilir. Böbrek fonksiyonlarının durumu ve renal parankimin değerlendirilmesi T1 kesitleriyle yapılmaktadır (6). Bu tetkikin pahalı olması, uzun sürmesi ve anestezi gerektirmesi dezavantaj olarak görülmektedir.

Antenatal Hidronefrozda Yaklaşım

Antenatal hidronefroz tanısı alan hastalarda prenatal dönemde;

- Hidronefroz tek taraflı ise 3. trimesterde USG yapılmalıdır.
- Bilateral hidronefrozlu hastalarda 4-5 haftada bir seri USG kontrolü yapılmalıdır.

Postnatal dönemde ise ilk hafta USG kontrolü yapılmalıdır. USG sonucu;

- Hidronefroz tanısı yok ise (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 0, AP çapı 7 mm küçük durumlar) ayaktan takip edilmelidir.
- Üreter dilatasyonu olmayan hafif hidronefroz görüldüğünde (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 1-2, AP çapı

7-10 mm arasındaki durumlarda) 3-6 ayda bir USG tekrarı ile takip edilmelidir.

- Üreter dilatasyonu olan hafif hidronefroz veya orta veya ciddi hidronefroz görüldüğünde (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 3-4, AP çapı 10 mm üzerindeki durumlarda) VCUG yapılmalıdır (2).

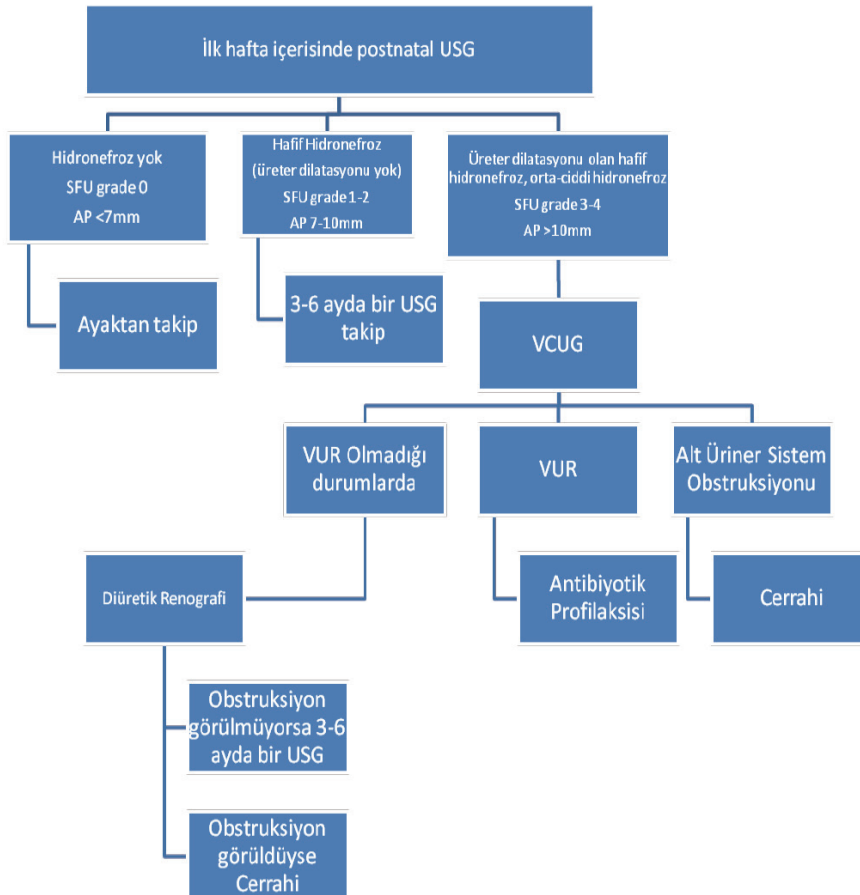
VCUG yapılan hastalarda takip ise;

- Reflü görülmediği durumlarda böbrek sintigrafisi yapılmalıdır. Hastaya yapılan böbrek sintigrafide obstrüksiyon yok ise 3-6 ayda bir USG ile takip edilmelidir. Obstrüksiyon var olduğu durumlarda cerrahi işlem yapılmalıdır.

- Reflü görülen durumlarda ise antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır.

- Alt üriner sistem obstrüksiyonu sonucunda ise yapılması gerek durum yine cerrahidir (2).

Antenatal hidronefrozlu hastalarda reflü tanısı ekarte edilene kadar oral amoksisilin (10 mg/kg/g) ile antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır (Şekil 1) (2,6).



Şekil 1: Postnatal hidronefroza yaklaşım algoritması

USG: Ultrasonografi, AP: Anteriorposterior, VCUG: İşeme sistoüretrografisi, VUR: Veziköüretal reflü, SFU: Fetal Üroloji Derneği

Sonuç

Fetal üriner sistem dilatasyonu olan antenatal hidronefroz geçici dilatasyondan böbrek yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir klinik yelpazesine sahiptir. Etiyolojisinde çeşitli nedenler olan antenatal hidronefrozda genel amaç böbrek fonksiyonlarının korunması ve olası komplikasyonlarının önlenmesidir. Hastalara cerrahi bir işlem gerekliliği belirli bir protokol ile takip edilmesi durumunda elde edilebilir. Antenatal hidronefroz tanılı hastaların takip ve tedavisinin belirli bir protokol ile yapılması çocuğun gelecek dönemde kalıcı renal hasarını önleyebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010;6:212-231.
2. Sinha A, Bagga A, Krishna A, et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian J Nephrol.* 2013;23:83-97.
3. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006;118:586-593.
4. Choi YH, Cheon JE, Kim WS, et al. Ultrasonography of hydronephrosis in the newborn: a practical review. *Ultrasonography.* 2016;35:198-211.
5. Başaklar AC. Antenatal Hidronefroz. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastaları 2. Cilt.* 2006:10.
6. Ağras K. Diagnostic evaluation of infants with antenatal hydronephrosis. *Turk. J. Urol.* 2011;37:47-53.
7. Tekin A, Ulman İ. Antenatal hidronefrozda görüntüleme. *Çoc. Cer. Derg.* 2016;30:43-47.
8. Onen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2007;3:469-476.
9. Emir H, Cenk Büyükkunal SN. Evaluation of antenatally detected hydronephrosis Review. *Turk Pediatri Ars.* 2006;41:18-23.
10. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:384-388.
11. Longpre M, Nguan A, Macneily AE, et al. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis. *J Pediatr Urol.* 2012;8:135-139.
12. Jang SJ. Nuclear medicine in pediatric urology. *Child Kidney Dis.* 2015;19:14-22.
13. Kass EJ, Majd M, Belman AB. Comparison of the diuretic renogram and the pressure perfusion study in children. *J Urol.* 1985;134:92-96.
14. Oliveira EA, Oliveira MC, Mak RH. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:195-201.
15. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev.* 2006;82:9-14.

Tamamlayıcı Görüntüleme Yöntemi: Raster-stereografinin Kullanılabilirliği ve Radyografi ile Validasyonu

Complementary Imaging Method: Applicability of Raster-stereography and Validation by Radiography

© Altuğ Yücekul

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Raster-stereografi (RST) tekrarlayan radyasyon dozlarından kaçınmak için radyografik görüntülemeye alternatif olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmanın amacı adölesan idiyoapatik skolyoz hastalarında, retrospektif olarak çekilmiş olan RST'yi radyografi ile karşılaştırılmak ve sagittal, koronal ve horizontal düzlem parametrelerinde geçerlilik onayını (validasyon) belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Daha önce çift düzlemli radyografi (EOS) ile eş zamanlı RST çekimleri yapılmış hastalar retrospektif olarak tarandıktan sonra 31 hasta çalışmaya alındı. EOS ve RST'de uzunluk (gövde uzunluğu), pelvik parametreler (pelvik obliklik, pelvik eğiklik, sakral eğim, pelvik inklinasyon), sagittal düzlem (torakal kifoz, lomber lordoz, T1 eğim, sagittal imbalans), koronal düzlem (ana Cobb açısı, orta hat apikal deviasyon, T1 eğiklik) ve horizontal düzlem (rotasyon miktarı) parametreleri ölçüldü ve değerler karşılaştırılarak birbirleri ile ilişkileri incelendi.

Bulgular: Gövde uzunluk ölçümünde, RST ve EOS arasında yüksek ilişki bulundu ($r=0,940$; $p<0,001$). Koronal Cobb açısı, apeks-orta hat mesafesi, pelvik obliklik ve koronal dizilim ölçümlerinde (sırasıyla $r=0,628$, $r=0,832$, $r=0,815$, $r=0,577$; $p<0,001$) orta-yüksek ilişki olduğu saptandı. Torasik kifoz ve sagittal dizilimde orta dereceli ilişki saptanırken ($r=0,562$, $r=0,452$; $p=0,001$), lomber lordozda ilişki olmadığı görüldü ($r=-0,276$; $p>0,05$). Vertebra rotasyon ölçümünde RST ve EOS arasında zayıf bağıntı belirlendi ($r=0,377$; $p=0,004$).

Sonuç: RST ve EOS arasında koronal değerlerde orta-yüksek ilişki, sagittal ve horizontal düzlem ölçümlerinde orta-zayıf ilişki saptanmıştır. Skolyoz olan hastalarda, RST'nin deformiteyi anlamada ve analizinde başarılı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Sagittal ve horizontal düzlem deformitelerinin analizinde ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Rehabilitasyon ve korse ile takip edilen skolyoz hastalarında, özellikle büyüme çağında tekrarlayan radyasyon kullanımından kaçınmak için, RST'nin tamamlayıcı şekilde kullanımı mümkündür, ancak takip protokolleri konusunda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: EOS Radyografi, Rasterstereografi, Yüzey Topografisi, Adölesan İdiyoapatik Skolyoz, Radyasyon Bağımsız Görüntüleme Yöntemleri

Abstract

Objectives: Raster-stereography (RST) has been developed as an alternative to plain radiography to avoid repeated radiation doses. The aim was to compare retrospectively evaluated RST with radiography in adolescent idiopathic scoliosis and to determine its validation in sagittal, coronal and axial plane parameters.

Materials and Methods: After retrospective evaluation of the patients with biplanar radiography (EOS) and RST scans, 31 patients were included. Height (trunk height), pelvic parameters (pelvic obliquity, pelvic tilt, sacral slope, pelvic inclination), sagittal plane (thoracic kyphosis, lumbar lordosis, T1 slope, sagittal imbalance), coronal plane (main Cobb angle, apical deviation, T1 tilt) and axial plane (rotation) parameters were measured in EOS and RST, and the values were compared for examining their relationships with each other.

Results: In trunk length measurements, a high correlation was observed between RST and EOS ($r=0.940$; $p<0.001$). In coronal Cobb angle, apex-midline distance, pelvic obliquity and coronal malalignment ($r=0.628$, $r=0.832$, $r=0.815$, $r=0.577$; $p<0.001$, respectively), a moderate-high correlation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Altuğ Yücekul

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 490 30 43 E-posta: ayucekul@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1942-2444

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.01.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

was found. There was a moderate correlation in thoracic kyphosis and sagittal malalignment ($r=0.562$, $r=0.452$; $p=0.001$) while there was no correlation in lumbar lordosis ($r=-0.276$; $p>0.05$). A weak correlation was found in vertebral rotation measurements ($r=0.377$; $p=0.004$).

Conclusion: RST was successful in understanding the deformity and in coronal plane analysis. Further studies will determine its utility in the analysis of sagittal and axial planes. It is possible to use RST as a complement to radiography for patients undergoing scoliosis rehabilitation, especially in the growing age, to avoid repeated radiation exposure. Further studies are warranted to determine follow-up protocols.

Key Words: EOS Radiography, Rasterstereography, Surface Topography, Adolescent Idiopathic Scoliosis, Radiation-free Imaging Methods

Giriş

Adölesan idiopatik skolyoz (AIS) sagittal, koronal ve horizontal düzlemde dizilim ve şekil değişiklikleri ile karakterize, omurganın 3 boyutlu deformitesidir (1). Tanı ve takibinde doğrudan omurganın morfolojisinin görüntülenmesini sağlayan ayakta postero-anterior omurga radyografileri, Cobb açısı ölçümüne de izin vermesi nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Radyografik değerlendirme, omurganın yalnızca 2 boyutlu görüntülenmesini sağlamanın yanı sıra, özellikle büyüme çağındaki çocukların takip ve tedavilerinde, yüksek doz radyasyon ve kanser ilişkisi nedeniyle ciddi dezavantajlara sahiptir (3,4). Geleneksel röntgen cihazlarında tekrarlayan yüksek doz iyonize radyasyon ve artmış onkojenik riskten kaçınmak için, düşük doz radyografik görüntüleme sistemleri (örneğin; EOS® düşük doz çift düzlemler radyografiler; EOS imaging, Paris, Fransa) ve radyasyon içermeyen yöntemler geliştirilmiştir.

Yüzey topografisi, skolyoz tanı ve takibinde, radyasyon içermeyen yöntemler arasında hasta takibi için tamamlayıcı bir araç olarak yer almaktadır (5). Yüzey topografisine dayanan ve radyografiye alternatif, Moiré topografisi, lazer tarayıcı, elektromanyetik topografi, ultrason görüntüleme ve raster-stereografi (RST) gibi çok farklı sistemler geliştirilmiştir (6-13). Drerup ve Hierholzer (14) tarafından radyografiye alternatif olarak geliştirilen RST'de (15), 3 boyutlu omurga deformitesinin ölçümü, nirengi prensiplerine dayanarak sırtın yüzeyi topografisinin analizi ile gerçekleştirilmektedir.

RST temelli sırt ölçüm yöntemlerinin, radyografi ile karşılaştırıldığındaki düşük korelasyon, omurganın 3 boyutlu yapısının anlaşılmasında radyografinin hala altın standart olduğunu göstermektedir (5). Ancak omurga deformitesinin dolaylı ölçümünün yapılabilmesi, ekonomik ve hızlı bir yöntem olması nedeniyle RST, erken tarama amacıyla ve omurga deformitesinin varlığının anlaşılmasında kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan RST ürünlerinden biri Formetrik-4D sistemidir (Formetric -4D Diers, International GmbH, Schlangenband, Almanya). Diers Formetrik-4D sisteminin, AIS'li hastaların spinal deformitelerinin değerlendirilmesinde kullanılmış, çoğu çalışma ile tekrar test güvenilirliği gösterilmiş

ancak, altın standart olan radyolojik ölçümler ile validasyonunu değerlendiren kısıtlı sayıda çalışması bulunmaktadır (16-22). Karşılaştırma çalışmalarında diğer bir kısıtlılık ise sadece birkaç radyografik parametreyi farklı metodolojiler ile değerlendirmiş olmalarıdır.

RST ölçümünü yapan medikal cihazların, omurga deformitesi takibi yapan merkezlerde yaygınlaşması ve artan bilimsel yayınlar sayesinde, son yıllarda radyasyon içermeyen alternatif görüntüleme ve takip yöntemi olarak kullanımı giderek artmaktadır (23). Bu çalışma ile amaçlanan AIS hasta grubunda, tüm vücut EOS çift-düzlemler görüntülemelerde elde edilen detaylı sagittal, koronal ve horizontal ölçümler ile formetrik-4D RST analizinde elde edilen ölçümleri, karşılaştırarak, iki sistemin ilişkilerini değerlendirmektir ve yerine kullanılabilirliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul izninin alınmasını takiben, çalışmaya katılma öncesinde onamları alınmış, skolyoz ile başvuran ve tüm vücut çift düzlemler radyografik değerlendirme için EOS çekimine ilave aynı gün RST görüntüsü olan hastalar, retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Aynı gün çekimi olan hastalar çalışmaya alınarak, EOS ve RST çekimleri arasında farkındalık gelişmesi ve uzun zaman farkı nedeniyle duruş değişikliği olması ihtimalinin önüne geçilmesi hedeflendi.

Çalışmaya; 10 yaşından büyük, daha önce geçirilmiş cerrahi hikayesi olmayan, bilinen nörolojik problemi olmayan hastalar dahil edilirken sırtında dövme, yara izi olan hastalar ve vücut kitle indeksi 40 üzerinde olanlar çalışmadan çıkarılmışlardır.

RST

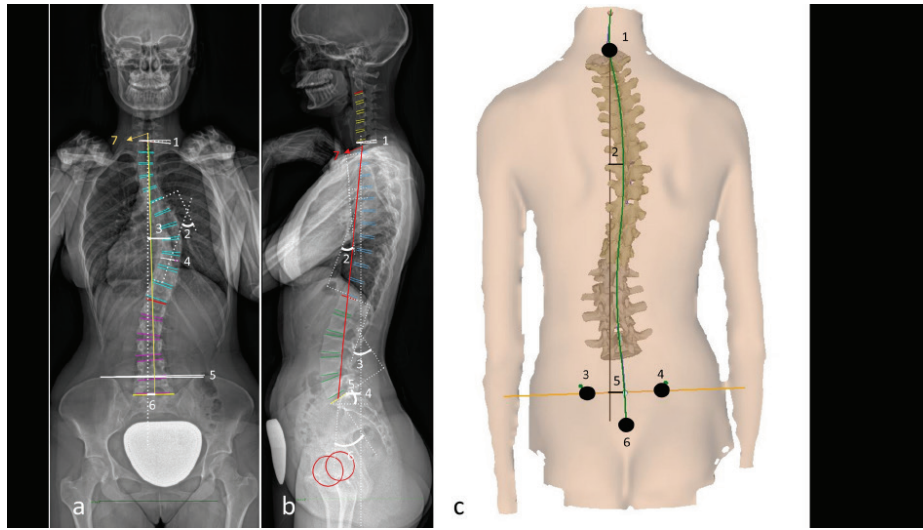
Katılımcıların omurgaları Dicom 3v3.11 işletim sistemli Diers formetrik-4D sistemi (DIERS International GmbH; Schlangenbad, Almanya) ile görüntülendi. RST'de hastanın sırtına beyaz ışık çizgileri (raster çizgileri) yansıtılmakta ve sırtın 3 boyutlu şeklinin bu çizgileri bükmesi kullanılarak, oluşan kavisli ışık desenleri kamera tarafından algılanmaktadır. Yazılım vasıtası ile, saptanan dış bükey ve iç bükey bölgeler, anatomik işaretlerin ve sabit noktaların hemen belirlenmesini sağlamakta ve matematiksel algoritma kullanılarak, omurganın 3-boyutlu

modeli yeniden yapılandırılmaktadır (24-26). Kullandığı anatomik noktalar; servikal bölgede vertebra prominens (VP), gluteal çizginin başlangıcı olarak sakrum noktası ve pelviste spina iliaca posterior superior pozisyonunu temsilen sağ ve sol lomber gamzelerdir (DR-DL) (Şekil 1). Gövdenin yüzey eğimi kırmızı ve mor alanlar olarak hesaplanarak, dış bükey ve iç bükey bölgeleri göstermekte, ek olarak pelvis ve omurganın 3 boyutlu rekonstrüksiyonunu sağlamaktadır (Şekil 2).

4D özelliği sayesinde, 3 boyutlu görüntülemeye ek olarak analize "zaman" dahil ederek görüntü 6-saniyelik veya 12-saniyelik zaman dilimlerinde alınmakta, böylece elde edilen görüntünün değişimi azaltılırken, doğruluğu artırılmaktadır.

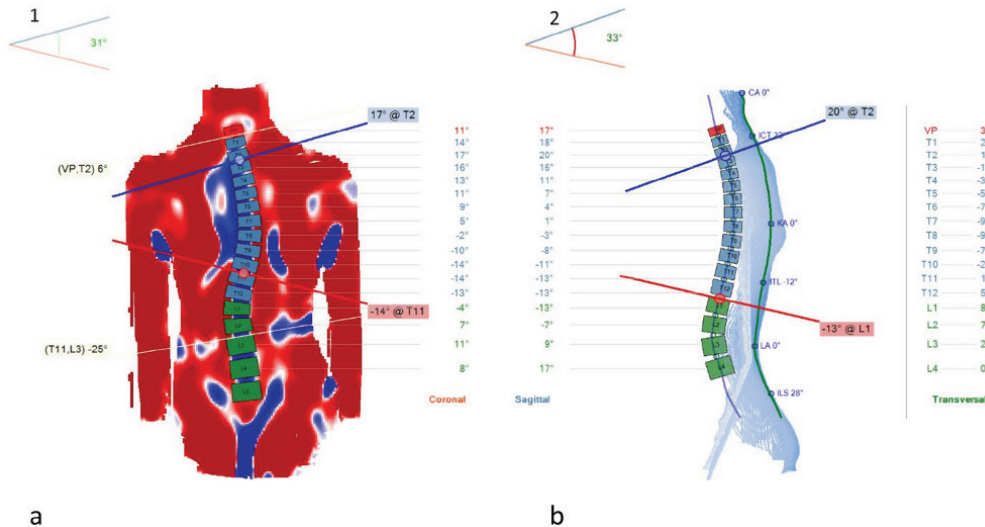
Ölçüm Prosedürü ve Parametreler

RST ölçümlerinde katılımcıların, rahatlamış, hareketsiz, iki ayağı üzerinde, kollar serbestte, sırtları kameraya dönük pozisyonda, topukları platformdaki işaretli alanda olacak şekilde, karşıya bakar pozisyonda çekimleri gerçekleştirildi. Güvenirliğin artırılması için RST çekimi, EOS ile aynı gün aynı saat diliminde ve minimum süre aralığı olacak şekilde, eğitim almış aynı 2 fizyoterapist tarafından gerçekleştirildi. Ölçüm yapılan hastalarda üretici firma tarafından verilen yansıtıcı işaretçiye gerek olmadan, yazılımın tanımladığı anatomik yerler kullanılarak çekimler gerçekleştirildi. Radyografik çekimler rahatlamış durumda, karşıya bakar pozisyonda, eller klavikulada



Şekil 1: Spinal EOS görüntüleme yöntemi ile (a) antero-posterior, (b) lateral radyografik görüntüler ve ölçümleri ve (c) 4D formetrik DIERS görüntülerinde kullanılan anatomik noktalar. a; (1) T1t, (2) CA, (3) AD (+), (4) RaiRot, (5) PO, (6) C7-PL, (7) C7-S, b; (1) T1s, (2) TK, (3) LL, (4) sakral eğim, (5) SVA, (6) pelvis insidans, (7) T1-S, c; (1) vertebra prominens, (2) AD (+), (3) sol gamze, (4) sağ gamze, (5) C.I. VP-DM, (6) sakrum orta noktası

PO: Pelvik obliklik, TK: Torasik kifoz, LL: Lomber lordoz, T1s: T1 eğim, CA: Cobb açısı, AD (+): Sağa apikal deviasyon, T1t: T1 eğiklik, VR: Vertebra rotasyon, SVA: Sagittal denge, EOS: Çift düzlemli radyografi, DIERS: Fonksiyonel omurga ve postür analizi



Şekil 2: Raster-stereografi (formetrik-4D) yapılandırılmış omurga modeli. a) (1) Omurga modelinin posterior görünümü ve skolyoz açısı ölçümü (31°), b) (2) Modelin sagittal düzlemdeki anatomik noktaları ve torasik kifoz ölçümü (33°)

olacak şekilde çekildi ve ölçümler kalibre tüm vücut EOS görüntüleri üzerinden Surgimap v2.3.1.5 (Nemaris Inc., New York, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak gerçekleştirildi.

Analiz edilen parametreler uzunluk, pelvik parametreler, sagittal düzlem, koronal düzlem ve horizontal düzlem alt başlıklarında incelendi (Şekil 1, 2).

Radyografik olarak koronal düzlemde, 7. servikal vertebra orta noktası ile sakrum superior orta noktasının mesafesi (C7-S), sagittal düzlemde 1. torakal (T1) ve 1. lomber (L1) vertebra ile sakrum gövdesinin orta noktalarının arasındaki mesafe (T1-S, L1-S) ölçüldü. Formetrik-4D sisteminde yazılımın otomatik hesapladığı VP-DM değeri alındı. Radyografik pelvis parametrelerinde; koronal düzlemde pelvik obliklik açısı, sagittal düzlemde pelvik insidans, pelvik eğiklik ve sakral eğim açısı ölçüldü.

RST'de otomatik algoritmanın DL ve DR'nin 3 boyutlu pozisyonuna göre analiz ettiği, pelvik obliklik, pelvik torsiyon ve pelvik inklınasyon açısal değerleri kullanıldı. Sagittal düzlem ölçümlerinde; EOS'de torakal kifoz (TK) açısı, torasik 2. vertebra üst köşesi ile on ikinci torasik vertebra (T12) alt köşesi arasından; lomber lordoz (LL) açısı, birinci lomber vertebra üst köşesi ile sakrumun üst köşesinden teğet geçen çizgilerin arasındaki açı olarak ölçüldü (Şekil 2). RST'de, ölçümlerde TK için VP-T12, LL için hesaplanmış T12-DM açısal değerler kullanılmıştır. Sagittal dizilimin değerlendirilmesinde radyografik olarak C7'den düz indirilen çizginin sakrum posterioruna mesafesi ölçüldü [sagittal denge (SVA)]. Karşılığında, RST sisteminde otomatik olarak belirlenen S.I. VP-DM değeri çalışmaya alınmıştır. Ayrıca sagittal düzlemde radyografik olarak T1 eğim ölçülmüş ve RST'de otomatik olarak hesaplanan T1 fleksiyon-ekstansiyon açısı ile karşılaştırılmıştır. Koronal düzlemde, radyografik olarak skolyotik eğriliği olan hastalarda eğriliğin son vertebra belirlenerek Cobb açısı üst son vertebra kranilyeli ve alt son vertebra kaudalinden teğet geçen çizgilerin arasındaki açı olarak ölçüldü. RST'de otomatik dışarı aktarılan "skolyoz açısı" parametresi çalışmaya alınmıştır (Şekil 2). RST'nin son vertebra seçimine müsaade etmemesi nedeniyle çalışmada radyografik olarak birden fazla skolyotik eğriliği olan hastalarda, EOS'de ölçülen en yüksek Cobb açısı çalışmaya dahil edildi. Radyografik olarak ölçülen en yüksek Cobb açılı skolyotik eğriliğin apeksinin, C7'den sakrumun ortasına çizilen çizgiye uzaklığı ölçüldü (Apeks deviasyon). Apeks orta hattın sağında ise +, solunda ise - değer verildi. RST'de otomatik hesaplanan eğriliğin apeks deviasyonu karşılaştırma parametresi olarak alındı. Koronal dizilimin saptanmasında C7 vertebra gövdesinden aşağıya indirilen düz çizginin, sakrum orta noktasına uzaklığı hesaplandı (C7-PL). Benzer şekilde RST'de vertebra prominansdan indirilen dik çizginin DM'den uzaklığını otomatik olarak veren C.I. VP-DM parametresi çalışmaya dahil edildi. Koronal düzlemde birinci torakal vertebra yer düzlemiyle yapmış olduğu açı T1 eğiklik

ölçüldü ve karşılığı RST'de T1 lateral-fleksiyon parametresi olarak alındı. Horizontal düzlem analizinde vertebra gövdelerinin rotasyonunu belirlemede EOS ölçümlerinde Raimondi methodu (Marrapese Editore-DemiS. r.1., Roma, İtalya) kullanıldı. Çalışmada torakolomber bileşkedeki vertebra radyografik olarak ölçümleri (RaiRot) ile, aynı vertebra RST'deki ölçülmüş olan rotasyonu (DiersRot) karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım testi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. RST ve EOS ölçümlerindeki farklılığın saptanması amacıyla parametrik değerlerde Paired t-test, parametrik olmayan değerlerde Wilcoxon signed-rank test kullanıldı. Validasyon amacıyla, RST'den ve EOS'den elde edilen data, Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılarak analiz edildi. Pearson testi için anlamlılık; $p < 0,05$ olduğu durumlarda, korelasyon katsayısı $> 0,7 / < -0,7$ olduğunda güçlü; $r > 0,5 / < -0,5$ olduğunda orta; $r > 0,3 / < -0,3$ zayıf olarak kabul edildi. $P > 0,05$ veya $r < 0,3 / > -0,3$ korelasyon katsayısı olduğunda anlamlı fark yok olarak kabul edildi.

Bulgular

EOS ve RST çekimi olan toplam 145 hastadan, 31 hasta kriterleri karşılayarak çalışmaya dahil edildi (26 kadın, 5 erkek). Katılımcıların ortalama yaşı 17,4 (10-56) ve EOS ile RST çekimleri arasındaki sürenin 38,4 dakika (11-106) olduğu belirlendi. Ana eğrilik 20 hastada torasik bölgede, kalan 11 hastada ise lomber bölgedeydi. RST'de elde edilmiş olan veriler ile EOS da ölçülen radyografik değerler Tablo 1'de verilmiştir.

Uzunluk alt başlığında VP-DM'nin C7-S ve T1-S ile ilişkisinin yüksek olduğu (sırasıyla $r = 0,940$, $r = 0,922$; $p < 0,001$) belirlendi. Pelvis parametrelerinde, PO'da iki ölçüm arasında yüksek ilişki olduğu ($r = 0,815$; $p < 0,001$), pelvik insidans ile pelvik torsiyon arasında orta dereceli ilişki olduğu saptandı ($r = 0,469$; $p = 0,008$). Sagittal parametrelerde, EOS'de ölçülen TK ile RST'de ölçülen VP-T12 arasında, orta dereceli ilişki olduğu ($r = 0,562$; $p = 0,001$), LL ile T12-DM arasında ilişki olmadığı saptandı ($r = -0,276$; $p = 0,133$). Sagittal düzlemde EOS'de ölçülen SVA ile RST'de ölçülen S.I. VP-DM arasında ve T1 eğim ile T1 fleksiyon-ekstansiyon değerleri arasında orta dereceli ilişkiler olduğu belirlendi ($r = 0,452$; $p = 0,011$ ve $r = 0,509$; $p = 0,003$). Koronal düzlem analizinde radyografik ölçülen ana Cobb açısı ile RST'de ölçülen skolyoz açısı arasında orta-yüksek ilişki saptandı ($r = 0,628$; $p = 0,001$). Ana eğriliklerin sağ (+) ve sol (-) apeks deviasyonlarının EOS ve RST ölçümlerindeki ilişkilerinde yüksek korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r = 0,832$, $r = 0,685$; $p < 0,001$). Koronal dizilim, C7PL ile C.I. VP-DM arasında ($r = 0,577$; $p = 0,001$) ve T1 eğiklik ile T1 lateral-fleksiyon arasında ($r = 0,659$; $p < 0,001$) orta-yüksek ilişki olduğu görüldü. Rotasyonda, EOS ile RST değerleri arasında zayıf

ilişki bulunduğu belirlendi ($r=0,377$; $p=0,004$). RST ve radyografi ölçümleri, korelasyon katsayıları, güven aralıkları ve Paired t-test sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Çalışmada EOS ile RST arasında ilişki saptanan parametreler arasında gözlemlenen fark ile, iki çekim arasındaki geçen süre arasında ilişki olmadığı saptandı.

Tartışma

4D RST, konvansiyonel radyografinin yerine alternatif görüntüleme yöntemi olarak tanıtılmış ve omurga hastalarının tanı ve takibinde, girişimsel olmayan, uygun maliyetli ve aynı zamanda güvenilir bir görüntüleme yöntemi olması amaçlanmıştır. Bu nedenlerle 4D RST'nin, kullanım sıklığı, farklı omurga deformitelerinde giderek artmaktadır. Güvenirliliğini ve tekrarlanabilirliğini gösteren çeşitli çalışmalar olmakla beraber (27-29), altın standart görüntüleme yöntemi olan radyografi ile validasyonunu gösteren, incelenmiş az sayıda parametre ile kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (24,29-32).

Tablo 1: Aynı zaman diliminde çekilmiş olan raster-stereografik ve radyografik ölçümlerin sonuçları

EOS	Ort. \pm SS*	DIERS	Ort. \pm SS*
Uzunluk			
C7-S (mm)	391,8 \pm 34,5	VP-DM (mm)	407,3 \pm 39,9
T1-S (mm)	404,1 \pm 39,2		
Pelvik Parametreler			
Pelvik obliklik ($^{\circ}$)	2,4 \pm 1,5	Pelvik obliklik ($^{\circ}$)	3,4 \pm 1,9
Pelvik insidans ($^{\circ}$)	39,8 \pm 18,9	Pelvik inklinasyon ($^{\circ}$)	22,5 \pm 6,3
Pelvik eğiklik ($^{\circ}$)	5,4 \pm 9	Pelvik torsiyon ($^{\circ}$)	2,1 \pm 1,2
Sakral eğim ($^{\circ}$)	34,4 \pm 14,6		
Sagittal Parametreler			
TK ($^{\circ}$)	29 \pm 18,5	VP-T12 ($^{\circ}$)	35,3 \pm 11,2
LL ($^{\circ}$)	46,9 \pm 21,4	T12-DM ($^{\circ}$)	29,5 \pm 8,4
SVA (mm)	-9,8 \pm 21,2	S.I. VP-DM (mm)	22,1 \pm 19,4
T1 eğim ($^{\circ}$)	11,9 \pm 12,3	T1 fleksiyon-ekstansiyon ($^{\circ}$)	16,6 \pm 8,7
Koronal Parametreler			
Ana eğrilik ($^{\circ}$)	16,5 (-46,74)	Skolyoz açısı ($^{\circ}$)	24,6 (-29,60)
Apeks deviasyon (+) (mm)	26,4 \pm 18,3	Apeks deviasyon (+) (mm)	21,2 \pm 15,7
Apeks deviasyon (-) (mm)	21,1 \pm 13,3	Apeks deviasyon (-) (mm)	8,6 \pm 8,4
C7-PL (mm)	-8 \pm 15,8	C.I. VP-DM (mm)	-6,5 \pm 17,7
T1 eğiklik ($^{\circ}$)	-1,5 \pm 5,2	T1 lateral fleksiyon ($^{\circ}$)	7,7 \pm 6,1
Rotasyon			
RaiRot ($^{\circ}$)	15,1 \pm 8,4	DiersRot ($^{\circ}$)	6,8 \pm 6,6

*Ortalama + SS standart sapma

($^{\circ}$): Açılar, Mm: Milimetre, TK: Torakal kifoz, LL: Lomber lordoz, SVA: Sagittal denge, VP: Vertebra prominens

Çalışmada AIS hastalarında, uzunluk, pelvis, sagittal ve koronal parametrelerde, RST'nin doğruluğu ile ilgili olarak, EOS ile arasında orta-yüksek düzeyde ilişki olduğu görülmektedir. Gövde uzunluğu ölçümünde RST'nin 15 mm farkla daha fazla ölçme eğiliminde olduğu görülmektedir (Tablo 2). Literatürde daha önce yapılmış olan güvenilirlik çalışmalarında da RST'nin ortalama çok yüksek korelasyon katsayısı ($r=0,98$; $p<0,001$) ile yüksek güvenilirliğe sahip olduğu hem skolyotik hem de normal popülasyonda gösterilmiştir (16,17,33,34). Benzer şekilde torasik kifoz ölçümündeki yüksek korelasyonun hem sağlıklı hem de skolyotik hasta popülasyonunda görüldüğü belirtilmektedir ($r=0,92$; $p<0,001$) (34). Çalışmada torasik kifoz ölçümünde RST'nin TK'yi ortalama 6 derece daha yüksek ölçme eğiliminde olduğu, radyografi ile orta dereceli ve diğer çalışmalara kıyasla daha düşük ilişki gösterdiği görüldü. Ancak daha yüksek örneklem sayısına sahip Bassani ve ark.'nın (30) çalışması, çalışmamızdakine benzer şekilde, skolyotik hastalarda torasik kifoz ölçümünde orta dereceli ilişki saptamışken, skolyotik olmayan hasta popülasyonunda yüksek ilişki olduğunu belirtmektedir ($r=0,56-0,7$). Krott ve ark. (34) yapmış olduğu 11 çalışmanın yer aldığı LL değerlendirmesindeki RST'nin güvenilirliğini gösteren meta-analizinde RST'nin yüksek korelasyona sahip olduğu ($r=0,95$; $p<0,001$) ve skolyotik hastalar ile normal popülasyon arasında benzer sonuçların olduğu belirtilmektedir. Radyografi ile karşılaştıran başka bir validasyon çalışmasında skolyotik hasta popülasyonunda, RST'de elde edilen LL değerlerinin daha düşük olduğu ve orta dereceli ilişkili olduğu söylenmektedir ($r=0,51$; $p<0,001$) (30). Çalışmada LL'nin tanımlanmasında altın standart değerlendirme yöntemi olan radyografi ile RST arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Literatürde yer alan çalışmaların sonuçları ile gözlenen farklılık, radyografik ölçüm noktalarındaki farklılıktan kaynaklanabileceği gibi, yazılımın pelvis simülasyonunda sagittal düzlem için yeterli veri sağlamıyor olması da olabilir (30,35). Pelvik oblikliğin RST ile ölçümünde radyografi ile gözlenen yüksek ilişkinin, sagittal düzlemde elde edilmemesi de bu nedenle olabilir. PO ile ilgili literatürde yer alan validasyon çalışmalarında özellikle skolyotik hastalarda ilişki olduğu, dejeneratif disk hastalarında ilişki olmadığı gösterilmiştir (23,35). Literatürdekine benzer şekilde sagittal düzlemde pelvis radyografi değerleri ile RST'de ölçülmüş olan karşılıkları arasında anlamlı bir korelasyon çalışmada saptanamamıştır.

Çalışmada Cobb açısının tanımlanmasında RST'nin doğruluğu ile ilgili olarak, EOS ile RST arasında, RST'nin 8 derecelik eksik tahminde bulunma eğilimiyle beraber, aralarında orta- yüksek düzeyde ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 2). Literatürde yer alan, RST'nin radyografiye kıyasla (ortalama 6-10 derecelik) az ölçme eğilimi, çalışmada da benzer şekilde görülmüştür (23,29,36). RST ile elde edilen Cobb açısının güvenilirliğini gösteren 4 çalışmada benzer şekilde yüksek ilişki olduğu gösterilmiştir, ancak son dönem çalışmalarda Cobb açısının derecesi

yükseldikçe RST ile radyografi arasındaki korelasyonun azaldığı bildirilmiştir (29,30,32,36,37). Ana eğriliğin apeksinin sağa ve sola deviasyonunu belirlerken RST ile EOS arasında, özellikle sağ eğriliklerde, sola kıyasla yüksek ilişki olduğu görülmektedir ($r=0,832$ vs $r=0,685$). AIS'de, ana torasik eğriliklerde sağ apeks deviasyonu hakimiyeti olduğu ve lomber eğriliklerde sol apeks deviasyon sıklığının fazla olduğu bilinmektedir (38). Sağ apeks deviasyonda, sola kıyasla, daha yüksek ilişkinin görülmüş olması, RST'nin ağırlıklı olarak posterior elemanların daha rahat algılanabildiği torakal bölgeyi daha iyi değerlendirmesinden kaynaklanabilir.

Vertebra rotasyonunu belirlemede RST'nin EOS'de ölçülen Raimondi değeri ile ilişkisinin zayıf, ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Mangone ve ark. (31) yapmış olduğu 25 hastalık çalışmada, 50 dereceden az olan skolyoz hasta grubunda, benzer şekilde Raimondi methodu ile RST arasında zayıf-orta dereceli ilişki olduğu ve lomber eğriliklerde ilişkinin daha az olacak şekilde gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada saptanan ilişkinin literatürdeki örneğinden daha düşük olması, çalışmada daha geniş Cobb açısı aralığı olması (-46,74), torakal ve lomber eğrilik dağılımının benzer olmaması (T:20, L:11) ve RST'nin rotasyonu ölçerken kullandığı spinöz proses ile transverse düzlem arasındaki açının subkutan yağ dokunun kalınlığından etkileniyor olması gibi nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmada değerlendirilen diğer parametrelerden; sagittal dizilim, T1 eğim, koronal dizilim ve T1 eğiklik ölçümünde,

RST'nin ölçümlerinin, EOS ile koronal düzlemde daha yüksek olacak şekilde orta şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

RST ile ölçülen değerler ile altın standart radyografik değerleri arasında ilişkinin ağırlıklı olarak koronal düzlemde, sagittal düzleme kıyasla daha iyi olduğu, sagittal düzleme bakıldığında ise, ilişkinin torakal bölge parametrelerinde, lomber ve pelvik bölgeye göre daha iyi olduğu saptanmıştır. RST'nin koronal düzlem analizinde sagittal düzleme kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olmasında, idiopatik skolyoz deformitesinin, 3 boyutlu olsa da koronal düzlem hakimiyetli bir deformite olması rol oynayabilir. Schroeder ve ark. (39) RST ölçümlerinin tekrarlanabilirliği çalışmasında, sağlıklı bireylerde, sagittal düzlemde mükemmel sonuç elde ederken, aksine koronal düzlemde apeks sapması ve skolyoz açısında, kötü-orta sonuçlar elde etmişlerdir. Lomber parametrelerindeki zayıf ilişki ise muhtemelen, topografi ölçümünü etkileyen anatomik işaretler olan kotların lomber bölgedeki eksikliğinden kaynaklanabilir.

Mevcut bulgular, RST'nin omurga deformitesini tanıyabileceğini göstermekle beraber, klinik amaçla kullanımı için kısmi güvenilirliğe sahip olduğunu göstermektedir. Elde edilen ve literatürdekine benzer şekilde saptanan Cobb açısını saptamasındaki orta-yüksek dereceli ilişki, diğer radyasyon içermeyen görüntüleme yöntemlerine benzer veya daha iyidir. Korelasyon kat sayısı RST ve Moiré topografisi için 0,6-0,8 arası değişirken, ultrason görüntülemeleri için 0,8-0,9 ve

Tablo 2: Raster-stereografide ve radyografide ölçülmüş olan uzunluk, pelvik obliklik, torasik kifoz, lomber lordoz, sagittal denge, T1 eğim, Cobb açısı, sağa apikal deviasyon, sola apikal deviasyon, koronal denge, T1 eğiklik ve vertebra rotasyon değerleri, ölçümler arasındaki farklar ve standart sapmaları

	EOS	RS	EOS-RS farkı	EOS-RS korelasyon %95 GA	Paired t-test
Uzunluk	391,8±34,5	407,3±39,9	15,4±13,9	0,940^v	0,811-1,070
PO	2,4±1,5	3,4±1,9	0,4±1,9	0,815^v	0,595-1,035
TK	29±18,5	35,3±11,2	6,3±15,3	0,562^v	0,248-0,876
LL	46,9±21,4	29,5±8,4	-17,3±20,7	-0,276 ^ö	
SI	-9,8±21,2	22,1±19,4	12,2±34,6	0,452^w	0,114-0,791
T1s	11,9±12,3	16,6±8,7	4,7±10,9	0,509^w	0,182-0,836
CA	16,5±38,5	24,6±19	8,1±30,4	0,628^v	0,333-0,924
AD (+)	26,4±18,3	21,2±15,7	-3,9±10,1	0,832^v	0,604-1,037
AD (-)	21,1±13,3	8,6±8,4	-11,6±9,7	0,685^v	0,390-0,975
KI	-8±15,8	-6,5±17,7	-1,5±15,5	0,577^v	0,267-0,887
T1t	-1,5 ^ö ±5,2	7,7±6,1	9,2±10,4	0,659^v	0,373- 0,945
VR	15,1±8,4	6,8±6,6	8,2±8,5	0,377^w	0,124-0,630

Tablonun sağında radyografi ile raster-stereografi arasındaki korelasyon katsayıları, %95 güven aralığı (%95 GA) ve Paired t-test (p) değerleri verilmiştir (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı).

^vKorelasyonda anlamlılık p≤0,001 düzeyinde

^wKorelasyonda anlamlılık p<0,05 düzeyinde

^öKorelasyonda anlamlılık p>0,05 düzeyinde

PO: Pelvik obliklik, TK: Torasik kifoz, LL: Lomber lordoz, SI: Sagittal denge, T1s: T1 eğim, CA: Cobb açısı, AD (+): Sağa apikal deviasyon, AD (-): Sola apikal deviasyon, KI: Koronal denge, T1t: T1 eğiklik, VR: Vertebra rotasyon

elektromanyetik topografi için 0,3-0,6 arasında değişmektedir (9,12,13,23,35,37,38). Aynı zamanda RST'nin güvenilirliğinin, tekrarlanan ölçümlerde, zaman ve çekim aralıklarından bağımsız şekilde, orta dereceli skolyoza sahip AIS grubunda yüksek olduğu da bilinmektedir (37). Bu sebeple kullanımı, hafif-orta eğriliklerde, klinik takiplerde, radyografiyi tamamlayıcı olarak mümkün olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İki ölçüm arasındaki duruş farkını asgari seviyeye indirmek için iki ölçüm arası süre olabildiğince kısa tutulmasına rağmen iki görüntüleme yöntemi arasındaki duruş farkı, RST çekiminde kollar yanda, rahat duruş pozisyonunda; EOS çekiminde eller klavikulada olacak şekilde gerçekleşmiş olduğu için, özellikle sagittal parametrelerde farklılık yaratmış olabilir. Eğriliklerdeki Cobb açısının şiddeti ve eğriliğin şeklindeki farklılıklar diğer kısıtlılıklardır. RST ölçümleri bir defa 4D olarak 12 saniye olarak alınmıştır. Çalışmada RST'de tekrar ölçümler alınmamış olması çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Ancak tekrarlanabilirlik çalışmalarında, RST'de ölçülebilen 40 parametreden 36'sında duruş pozisyonu ile etkilenmenin olmadığı, yakın ve uzak tekrarlarda benzer sonuçları verdiği ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (40). Çalışmada karşılaştırılan bütün parametreler bu 36 parametre içerisinde yer almaktadır. Daha önce literatürde tariflenmemiş olan sagittal, koronal ve horizontal RST parametrelerinin, radyografik karşılıklarına bakılmış olması ise çalışmanın önemli güçlü yanlarındanır.

Sonuç

Sonuç olarak RST, EOS ile koronal düzlemde orta- yüksek dereceli ilişki gösterirken, sagittal düzlemde bu ilişki orta düzeydedir. İki görüntüleme yöntemi arasında horizontal düzlemde zayıf ilişki olduğu; özellikle RST'nin pelvis parametrelerini ve lomber parametreleri ölçmede radyografik yöntemlere göre kısmi başarılı olduğu görülmektedir. Geleneksel görüntüleme yöntemlerinin yan etkileri göz önüne alındığında, RST'nin kısıtlılıkları olmasına rağmen, koronal düzlem patolojilerini saptamadaki doğruluğunun, orta-yüksek olması, ucuz, non-invazif ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle, AIS'de, hastaların takiplerinde kullanılabilir. Hangi tip eğriliklerde en güvenilir şekilde kullanılabileceği, takip sıklığı ve protokollerinin belirlenmesi için gelecekte, farklı eğrilik tiplerinde, daha homojen gruplarda, ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Acıbadem Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: ATADEK-2020/26).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hattori T, Sakaura H, Iwasaki M, et al. In vivo three-dimensional segmental analysis of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2011;20:1745-1750.
- Kuklo TR, Potter BK, Schroeder TM, et al. Comparison of manual and digital measurements in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31:1240-1246.
- Ronckers CM, Land CE, Miller JS, et al. Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders. *Radiat Res.* 2010;174:83-90.
- Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, et al. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:2052-63.
- Don R, Capodaglio P, Cimolin V, et al. Instrumental measures of spinal function: is it worth? A state-of-the-art from a clinical perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012;48:255-273.
- Aroeira RM, de Las Casas EB, Pertence AE, et al. Non-invasive methods of computer vision in the posture evaluation of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bodyw Mov Ther.* 2016;20:832-843.
- Prowse A, Pope R, Gerdhem P, et al. Reliability and validity of inexpensive and easily administered anthropometric clinical evaluation methods of postural asymmetry measurement in adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur Spine J.* 2016;25:450-466.
- Porto F, Gurgel JL, Russomano T, et al. Moiré topography: characteristics and clinical application. *Gait Posture.* 2010;32:422-424.
- Willner S. Moiré topography--a method for school screening of scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1979;95:181-185.
- Hill DL, Berg DC, Raso VJ, et al. Evaluation of a laser scanner for surface topography. *Stud Health Technol Inform.* 2002;88:90-94.
- Knott P, Mardjetko S, Nance D, et al. Electromagnetic topographical technique of curve evaluation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31:E911-5; discussion E916.
- Zheng R, Chan AC, Chen W, et al. Intra- and Inter-rater Reliability of Coronal Curvature Measurement for Adolescent Idiopathic Scoliosis Using Ultrasonic Imaging Method-A Pilot Study. *Spine Deform.* 2015;3:151-158.
- Knott P, Pappo E, Cameron M, et al. SOSORT 2012 consensus paper: reducing x-ray exposure in pediatric patients with scoliosis. *Scoliosis.* 2014;9:4.
- Drerup B, Hierholzer E. Automatic localization of anatomical landmarks on the back surface and construction of a body-fixed coordinate system. *J Biomech.* 1987;20:961-970.
- Hackenberg L, Liljenqvist U, Hierholzer E, et al. Scanning stereographic surface measurement in idiopathic scoliosis after VDS (ventral derotation spondylodesis). *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2000;138:353-359.
- Guidetti L, Bonavolontà V, Tito A, et al. Intra- and interday reliability of spine rasterstereography. *Biomed Res Int.* 2013;2013:745480.
- Schroeder J, Reer R, Braumann KM. Video raster stereography back shape reconstruction: a reliability study for sagittal, frontal, and transversal plane parameters. *Eur Spine J.* 2015;24:262-269.
- Frerich JM, Hertzler K, Knott P, et al. Comparison of radiographic and surface topography measurements in adolescents with idiopathic scoliosis. *Open Orthop J.* 2012;6:261-265.
- Manca A, Monticone M, Cugusi L, et al. Back surface measurements by rasterstereography for adolescent idiopathic scoliosis: from reproducibility to data reduction analyses. *Eur Spine J.* 2018;27:2130-2138.
- Hackenberg L, Hierholzer E, Pözl W, et al. Rasterstereographic back shape analysis in idiopathic scoliosis after anterior correction and fusion. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2003;18:1-8.

21. Mangone M, Raimondi P, Paoloni M, et al. Vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis calculated by radiograph and back surface analysis-based methods: correlation between the Raimondi method and rasterstereography. *Eur Spine J.* 2013;22:367-371.
22. Tabard-Fougère A, Bonnefoy-Mazure A, Dhouib A, et al. Radiation-free measurement tools to evaluate sagittal parameters in AIS patients: a reliability and validity study. *Eur Spine J.* 2019;28:536-543.
23. Knott P, Sturm P, Lonner B, et al. Multicenter Comparison of 3D Spinal Measurements Using Surface Topography With Those From Conventional Radiography. *Spine Deform.* 2016;4:98-103.
24. Drerup B, Hierholzer E. Back shape measurement using video rasterstereography and three-dimensional reconstruction of spinal shape. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 1994;9:28-36.
25. Stokes IA, Moreland MS. Measurement of the shape of the surface of the back in patients with scoliosis. The standing and forward-bending positions. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:203-211.
26. Liljenqvist U, Halm H, Hierholzer E, et al. [3-dimensional surface measurement of spinal deformities with video rasterstereography]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1998;136:57-64.
27. Schulte TL, Hierholzer E, Boerke A, et al. Raster stereography versus radiography in the long-term follow-up of idiopathic scoliosis. *J Spinal Disord Tech.* 2008;21:23-28.
28. Schülein S, Mendoza S, Malzkorn R, et al. Rasterstereographic evaluation of interobserver and intraobserver reliability in postsurgical adolescent idiopathic scoliosis patients. *J Spinal Disord Tech.* 2013;26:E143-149.
29. Tabard-Fougère A, Bonnefoy-Mazure A, Hanquinet S, et al. Validity and Reliability of Spine Rasterstereography in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42:98-105.
30. Bassani T, Stucovitz E, Galbusera F, et al. Is rasterstereography a valid noninvasive method for the screening of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis? *Eur Spine J.* 2019;28:526-535.
31. Mangone M, Raimondi P, Paoloni M, et al. Vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis calculated by radiograph and back surface analysis-based methods: correlation between the Raimondi method and rasterstereography. *Eur Spine J.* 2013;22:367-371.
32. Schröder J. Non-invasive scoliosis-screening - A validity study for early diagnosis by means of raster stereography. *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis.* 2015;4588-93.
33. Mohokum M, Mendoza S, Udo W, et al. Reproducibility of rasterstereography for kyphotic and lordotic angles, trunk length, and trunk inclination: a reliability study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:1353-1358.
34. Krott NL, Wild M, Betsch M. Meta-analysis of the validity and reliability of rasterstereographic measurements of spinal posture. *Eur Spine J.* 2020;29:2392-2401.
35. Wanke-Jellinek L, Heese O, Krenauer A, et al. Is there any use? Validity of 4D rasterstereography compared to EOS 3D X-ray imaging in patients with degenerative disk disease. *Eur Spine J.* 2019;28:2162-2168.
36. Frerich JM, Hertzler K, Knott P, et al. Comparison of radiographic and surface topography measurements in adolescents with idiopathic scoliosis. *Open Orthop J.* 2012;6:261-265.
37. Manca A, Monticone M, Cugusi L, et al. Back surface measurements by rasterstereography for adolescent idiopathic scoliosis: from reproducibility to data reduction analyses. *Eur Spine J.* 2018;27:2130-2138.
38. Richards BS, Sucato DJ, Johnston CE, et al. Right thoracic curves in presumed adolescent idiopathic scoliosis: which clinical and radiographic findings correlate with a preoperative abnormal magnetic resonance image? *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:1855-1860.
39. Schroeder J, Reer R, Braumann KM. Video raster stereography back shape reconstruction: a reliability study for sagittal, frontal, and transversal plane parameters. *Eur Spine J.* 2015;24:262-269.
40. Degenhardt BF, Starks Z, Bhatia S. Reliability of the DIERS Formetric 4D Spine Shape Parameters in Adults without Postural Deformities. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1796247.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ampütasyon Sıklığı ve Ampütasyonla İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Determination of Amputation Prevalence and Risk Factors Related to Amputation in Patients With Diabetic Foot Infection

© Zehra Karacaer¹, © Aysun Yalçı¹, © Hakan Şükrü Gündüz², © Cumhuri Artuk¹, © Burcu Çalışkan Demirkıran¹, © Mine Filiz¹, © Hanefi Cem Gül¹, © Kemal Şimşek²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş: Diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) diabetes mellitusun sık bir komplikasyonu olup %15-20'si ampütasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu grup hastalarda ampütasyona predispozisyon oluşturan risk faktörlerinin saptanması ampütasyonu önleyici tedbirlerin alınması ve gerekli medikal tedavilerin planlanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen DAE olan hastalarda ampütasyon sıklığı ve ampütasyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Hastalar ampütasyon uygulanma durumuna göre iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, diyabet süresi, antidiyabetik tedavi, Wagner yara sınıflaması, yara genişliği, yara süresi, periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği, osteomyelit (OM), ampütasyon geçmişi, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması, toplam antimikrobiyal tedavi süresi, tedavi öncesinde ateş varlığı, lökosit, sedimantasyon, C-reaktif protein, kreatinin, HBA1c düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. Ampütasyon sıklığı hesaplanıp, daha sonra ampütasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 146 hastada ampütasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Wagner yara sınıflaması skoru >2 olanlar, PAH, HT, OM bulunanlar ve lökosit, C-reaktif protein, sedimantasyon düzeyi yüksek saptananlar ile yara genişliği 11-15 cm² arasında olan olgularda ampütasyonun daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu faktörlerden Wagner yara sınıflaması skoru ≤2 olması ve PAH bulunmamasının ampütasyon riskini azalttığı, yaranın 11-15 cm² arasında olmasının ise ampütasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: DAE olan hastalarda ekstremitte kaybını önleyebilmek için dolaşım probleminin hızla çözülmesi, yaranın daha yüzeysel ve yüzey alanı olarak daha küçük olduğu erken dönemde tedavinin yapılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu, Ampütasyon, Risk Faktörü

Abstract

Objectives: Diabetic foot infections (DFI) are a frequent complication of diabetes mellitus and 15-20% of them result in amputation. Identifying the risk factors that predispose to amputation in this group of patients can help prevent amputation and plan the appropriate medical treatments. In this study, we aim to determine amputation frequency and risk factors related to amputation in patients with DFI, who were followed up in our clinic in the last five years.

Materials and Methods: Our study is a retrospective descriptive study. Patients were divided into two groups according to the amputation application. Age, gender, duration of diabetes, antidiabetic therapy, Wagner classification, wound width, wound time, peripheral artery disease (PAD), hypertension (HT), chronic kidney failure, osteomyelitis (OM) history, hyperbaric oxygen therapy application, total antimicrobial treatment duration,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aysun Yalçı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 324 48 62 E-posta: aky1976@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4074-0797

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

presence of fever before treatment, leukocyte, sedimentation, C-reactive protein, creatinine, and HBA1c levels were compared. The frequency of amputation was calculated, and independent risk factors were determined between univariate and multivariate logistic regression tests between the groups with and without amputation.

Results: The frequency of amputation was found to be 39.7% in 146 patients included in the study. It was found that amputation was more common in patients with Wagner wound classification score >2, with PAD, HT, OM, and in patients with a leukocyte, C-reactive protein, high sedimentation level, and wound width 11-15 cm². It was determined that the Wagner wound classification score ≤2 and absence of PAD reduced these factors, and that the wound between 11 and 15 cm² increased the risk of amputation by 8.2 times.

Conclusion: In order to prevent limb loss in patients with DFI, it may be a suitable approach to resolve the circulation problem rapidly and to treat in the early period when the wound is more superficial and smaller in terms of surface area.

Key Words: Diabetic Foot Infection, Amputation, Risk Factor

Giriş

Diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) diabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonu olup diyabetik nöropati ve periferik anjiyopatinin bir etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında diyabeti olan hasta sayısının 7 milyon kadar olduğu belirlenmiştir (1). Bunların bir milyondan fazlasında diyabetik ayak yarası olduğu ve beş yüz bine yakınında DAE bulunduğu söylenebilir. DAE olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde ampütasyon gerekmektedir (2). Zaten yüksek olan tedavi maliyeti ampütasyon ile beş ile sekiz kat artmaktadır (3). Ampütasyonlar hastanın hayat kalitesini bozmanın yanında yaşam beklentisi üzerinde de rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada majör ampütasyon yapılan hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %52-80 arasında bulunmuştur (4). Bu nedenle yüksek mortaliteye yol açan böyle bir komplikasyona neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir.

Bu grup hastalarda ampütasyona predispozisyon oluşturan risk faktörlerinin saptanması ampütasyonu önleyici tedbirlerin alınması ve gerekli medikal tedavilerin planlanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen DAE olan hastalarda ampütasyon sıklığı ve ampütasyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1 Ocak 2014-1 Ocak 2019 tarihleri arasında kapsayan retrospektif tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri dosya ve/veya otomasyon sisteminden taranarak elde edilmiştir. Hastalar ampütasyon uygulanma durumuna göre iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, diyabet süresi, antidiyabetik tedavi, Wagner yara sınıflaması, yara genişliği, yara süresi, periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği, osteomyelit (OM), ampütasyon geçmişi, hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) uygulanması, toplam antimikrobiyal tedavi süresi, tedavi

öncesinde ateş varlığı, lökosit, sedimantasyon, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, HBA1c düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. Analizlerde ampütasyon seviyesi dikkate alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen, 18 yaş üstü, minör veya majör ampütasyon uygulanan, en az 10 gün süre ile antimikrobiyal tedavi kullanan hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri ise hastanın medikal tedaviyi sonlandırmadan taburcu veya eksitus olması, acil ampütasyon uygulanması, hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi ve hasta verilerine tam ulaşılabilmesidir.

Çalışmaya hastaların dahil edilmesi ve verilerin toplanması/analizi/raporlanması süreçlerinin tümünde kişilerin mahremiyet ve bireysel hakların korunmasına azami özen gösterilmiştir; Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzları'na sadık kalınmıştır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Eik Kurulu'ndan 12/02/2019 tarih ve 2019/03 18/299 sayılı kararları ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS IBM 22,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programına aktararak 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 ± standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ise medyan (%25;%75) olarak ifade edilmiştir. Ampütasyon sıklığı hesaplanıp, daha sonra ampütasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile analiz edilerek bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir. İstatistiksel açıdan p<0,05 düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Planlanan çalışma süresinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen toplam 164 hasta dosyası

incelenmiştir. Bunlar arasında 18 hasta dosyası araştırma dışı bırakılmıştır (16 hasta antimikrobiyal tedavinin 10 günden kısa olması, bir hasta acil ampütasyon gerekliliği ve bir hasta da ampütasyonu kabul etmemesi nedeniyle).

Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın %73,3'ü erkek olup, yaş ortalaması 62+9,7 yıl ve diyabet süresi 16,5 (10-22) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların yara süreleri ortalama 21 (10-60) gündü ve hastaların %59,6'sının insülin, %24'ünün oral antidiyabetik (OAD) preparatları, %15,8'inin insülin ve OAD kombinasyon tedavisi kullanırken %0,7'sinin DAE tanısı aldığı anda herhangi bir diyabet tedavisi kullanmadığı belirlenmiştir.

Çalışma grubunda ampütasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Hastaların ampütasyon durumuna göre demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda çoğunluğu ampütasyon uygulanmayan hastalar olmak üzere 112 hastaya HBOT verilmiş, çalışma grupları arasında ampütasyon açısından anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Ampütasyon uygulanan hastalarda lökosit, CRP ve sedimantasyon düzeylerinin daha yüksek olduğu, HT, OM ve PAH'sine daha sık rastlandığı saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda yara yüzeyinin daha geniş ve Wagner yara sınıflama skorunun >2 olduğu gözlenmiştir. Yara sınıflaması, PAH varlığı ve yara genişliğinin ampütasyon ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu, Wagner skoru ≤ 2 olması ve PAH bulunmamasının ampütasyondan koruduğu, yara genişliğinin 11-15 cm olmasının ampütasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir.

Tartışma

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan DAE hastaların ekstremitte kayıplarına ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Çalışma grubunda ampütasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Literatürde ampütasyon sıklığı çeşitli yayınlarda %15-35 arasında değişmektedir (2,5). Kliniğimizde ampütasyon sıklığının yüksek oluşu ileri olguların hastanemizde takip edilmesine bağlanabilir.

Periferik nöropati ve PAH diyabetik ayak ülserlerinin patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır (6,7). DAE olan hastalarda düşük sosyo-ekonomik seviye, sigara kullanımı, cinsiyet, nefropati, iskemi, nöropati, yüksek glukoz ve trigliserid seviyeleri gibi faktörler de ampütasyon ile ilişkilendirilmektedir (5,8-10). Bizim çalışmamızda demografik ve diyabet ile ilgili özelliklerin ampütasyona etki etmediği gözlenirken, en önemli faktörlerin PAH, yara derinliği ve genişliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Ampütasyonu etkileyen değişkenlerin irdelendiği diğer araştırmalarda hasta grubu veya araştırma dizaynına göre değişebilen farklı risk faktörlerine rastlanmaktadır. Enfeksiyon ve osteomyelit bunlar arasında sıkça yer almaktadır (11,12,14-

16). Bizim hasta grubumuzda da lökosit, CRP ve sedimantasyon düzeylerinde yükseklik ampütasyon açısından önemli bulunmuştur. Bu tür hastanın takibinde enfeksiyon ile ilgili laboratuvar belirteçlerinin yüksek seyretmesi ampütasyon açısından uyarıcı olabilir. Wagner sınıflaması yaranın derinliği ve kemiğin tutulup tutulmamasının değerlendirilmesine dayalı bir sınıflandırmadır. Derin yaralarda ampütasyon riski daha yüksektir. Yine bu araştırmanın sonuçlara göre derin enfeksiyon olarak nitelendirebileceğimiz Wagner skoru >2 olan veya OM gelişen hastalar ampütasyona daha çok maruz kalmıştır. Çalışmamızda yaranın derinliği kadar genişliğinin de ampütasyonu etkilediği ve genişliğin 11-15 cm2 arasında olmasının ampütasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle hastaların başlangıç evrelerinde saptanıp, etkili şekilde tedavi edilmesinin ampütasyondan koruyabileceği düşünülebilir (Tablo 2).

Ampütasyon ile ilişkilendirilen sıkça saptanan bir başka durum da PAH'dir (11,12,17,18). Bizim araştırmamızda da PAH önemli bir faktördür. Dokuların beslenmesinden, antibiyotiklerin ideal doku konsantrasyonuna ulaşmasına kadar pek çok yönden DAE iyileşme sürecine etki etmektedir (19). Damar yapısındaki patolojilere katkısının olabilecek başka bir durum da HT'dir (19). Çalışma grubumuzda ampütasyon uygulananlarda daha sık rastlanılan HT, periferik damar yapılarına ek bir zarara yol açmış olabilir. Diyabetik hastaların glisemi regülasyonu ile birlikte HT gibi damar yapısına etki eden komorbiditeler ve PAH açısından düzenli olarak değerlendirilmesi hem DAE oluşumu hem de tekrarını önleyebilir.

Merkezimizde HBOT seçeneğinin bulunması nedeni ile hasta grubumuzda HBOT tedavisinin ampütasyona etkisi de değerlendirilmiştir. Bazı hasta ve hekimler tarafından DAE tedavisinde HBOT'ye önemli bir yer verilmektedir. HBOT ampütasyonu önlemekten öte, bazen sadece hastayı ameliyata hazırlamak için kullanılmaktadır. Bizim çalışma gruplarımız arasında HBOT uygulanması bağlamında önemli bir fark bulunmamaktadır. Ancak bu sonuç ileri evre hastalar olması nedeniyle hafif olgulardaki HBOT etkisini değerlendirmekten uzaktır. Yapılan bir çalışmada HBOT tedavisinin yara genişliğinde belirgin küçülme sağladığı belirtilmiştir (20). Ancak ampütasyonu azalttığı ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren yeterli delil olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (21). Bizim çalışmamızda da ampütasyonu azalttığını gösteren verilere rastlanmamaktadır; yara genişliği ve derinliğini azaltıp azaltmadığı değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızın ampütasyon ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmenin yanı sıra HBOT'nin bu açıdan değerlendirilmesi ile literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bunlardan ilki kullanılan antimikrobiyal tedavi şemalarının farklı olması nedeni ile kullanılan tedavilerin ampütasyon üzerine etkisi olup

Tablo 1: Ampütasyon durumuna göre demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ampütasyon olmayanlar (n=88)		Ampütasyon olanlar (n=58)		p-değeri
Cinsiyet (n/%)					
Kadın	21	53,8	18	46,2	0,338
Erkek	67	62,6	40	37,4	
Yaş (yıl) (ort + SS)	61,3+9,6		62,9+9,9		0,327
Diyabet süresi (yıl) [medyan (%25; %75)]	16	(10;20)	17,5	(10;25)	0,473
Yara süresi (gün) [medyan (%25; %75)]	25,5	(15;60)	20,5	(10;60)	0,638
Lökosit (hücre/uL) [medyan (%25; %75)]	10570	(8172,5;13792,5)	13505	(10250;17785)	<0,001
CRP (mg/L) [medyan (%25; %75)]	54,5	(18,5;116,25)	105,5	(46,25;176,25)	0,001
Sedimantasyon (mm/saat) [medyan (%25; %75)]	83	(56,75;96)	96,5	(82,25;107)	0,001
Kreatinin (mg/dL) [medyan (%25; %75)]	1,06	(0,89;1,48)	1,14	(0,96;1,87)	0,290
HBA1c (birim yazılacak) [medyan (%25; %75)]	9,05	(8,03;10,18)	9	(7,9;10,3)	0,625
TAMTS (gün) [medyan (%25; %75)]	18	(14;29,75)	20,5	(13;31,25)	0,702
Yara genişliği (cm ²) (n/%) ≤4	44	77,2	13	22,8	
5-10	16	51,6	15	48,4	0,002
11-15	7	31,8	15	68,2	
16≤	21	58,3	15	41,7	
Wagner skoru (n/%) ≤2	49	89,1	6	10,9	<0,001
2<	39	42,9	52	57,1	
HBOT (n/%)					
Yok	23	67,6	11	32,4	0,316
Var	65	58	47	42	
Ateş (38° C≤) (n/%)					
Yok	74	63,8	42	36,2	0,087
Var	14	46,7	16	53,3	
Ampütasyon geçmişi (n/%)					
Yok	56	59,6	38	40,4	0,816
Var	32	61,5	20	38,5	
HT (n/%)					
Yok	45	71,4	18	28,6	0,016
Var	43	51,8	40	48,2	
KBY (n/%)					
Yok	69	63,9	39	36,1	0,132
Var	19	50	19	50	
OM* (n/%)					
Yok	20	83,3	4	16,7	0,005
Var	28	50	28	50	
PAH (n/%)					
Yok	43	75,4	14	24,6	0,003
Var	45	50,6	44	49,4	
Diyabet tedavisi (n/%)					
Tedavisiz	1	100	0		0,158
İnsülin	52	59,8	35	40,2	
Oral tedavi	25	71,4	10	28,6	
Oral tedavi+insülin	10	43,5	13	56,5	

*Osteomyelit varlığı araştırılan 80 hasta arasında analiz yapılmıştır.

CRP: C-reaktif protein, HBA1c: Hemoglobin A1c, TAMTS: Toplam antimikrobiyal tedavi süresi, HBOT: Hiperbarik oksijen tedavisi, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, OM: Osteomyelit, PAH: Periferik arter hastalığı

Tablo 2: Ampütasyon ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

	B	Wald	p-değeri	OR	GA
Wagner ≤ 2	-1,68	4,6	0,033	0,186	0,04-0,87
Periferik damar hastalığı olmaması	-1,24	4,2	0,04	0,289	0,09-0,95
Yara genişliğinin 11-15 cm olması	2,11	4,4	0,036	8,2	1,14-59,06
Cox and Snell R ²	0,33				
Nagelkerke R ²	0,44				
Genel yüzde	78,8				

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

olmadığı değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmanın retrospektif özelliği nedeni ile ampütasyon yapılmayan hastaların kısa veya uzun vadeli tıbbi durumları hakkında bilgi edinilememiştir. Hastaların daha sonra başka bir merkezde ampütasyona maruz kalıp kalmadığı bilinmemektedir. Ayrıca çalışmamıza poliklinikten takip edilen hastalar dahil edilmediği için genel popülasyonu yansıtmamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda yer alan DAE olgularında demografik veriler ve diyabet ile ilgili özelliklerin, laboratuvar bulgularının, HBOT kullanılmasının veya antimikrobiyal tedavi süresinin ampütasyon riskini etkilemediği gözlenmiştir. Dolayısıyla hastaları bu faktörlere göre değerlendirmek yanıltıcı olabilir. DAE olan hastalarda ekstremitte kaybını önleyebilmek için dolaşım probleminin hızla çözülmesi, yaranın daha yüzeysel ve yüzey alanı olarak daha küçük olduğu erken dönemde tedavinin yapılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/03 toplantı no ve 18/299 karar no ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastaneye yatışta alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.K., A.Y., H.Ş.G., C.A., B.Ç.D., M.F., H.C.G., K.Ş., Konsept: Z.K., A.Y., H.Ş.G., Dizayn: Z.K., A.Y., H.Ş.G., Veri Toplama veya İşleme: B.Ç.D., M.F., Analiz veya Yorumlama: Z.K., A.Y., Literatür Arama: Z.K., A.Y., Yazan: Z.K., A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:169-180.
- APhA drug treatment protocols: management of foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2000;40:467-474.
- Ertuğrul MB, Bakıroğlu S, Aksoy M, et al. Diyabetik ayak enfeksiyonu. *Clin Infect Dis.* 2004;17:3-12.
- Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, et al. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55:591-599.
- Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, et al. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. *The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S65-71.
- Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, et al. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. *Prim Care Diabetes.* 2012;6:241-246.
- Weck M, Slesacek T, Paetzold H, et al. Structured health care for subjects with diabetic foot ulcers results in a reduction of major amputation rates. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:45.
- Van Olmen J, Marie KG, Christian D, et al. Content, participants and outcomes of three diabetes care programmes in three low and middle income countries. *Prim Care Diabetes.* 2015;9:196-202.
- Markowitz JS, Gutterman EM, Magee G, et al. Risk of amputation in patients with diabetic foot ulcers: a claims-based study. *Wound Repair Regen.* 2006;14:11-17.
- Carlson T, Reed JF. A case-control study of the risk factors for toe amputation in a diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds.* 2003;2:19-21.
- Yesil S, Akinci B, Yener S, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones (Athens).* 2009;8:286-295.
- Ugwu E, Adeleye O, Gezawa I, et al. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *J Foot Ankle Res.* 2019;12:34.
- Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther.* 2014;31:817-836.
- Uysal S, Arda B, Taşbakan MI, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. *Int Wound J.* 2017;14:1219-1224.
- Wang DD, Jamjoom RA, Alzahrani AH, et al. Prevalence and Correlates of Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetic Foot Ulcer in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15:26-33.
- Tabur S, Eren MA, Çelik Y, et al. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:45-50.

17. Pemayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, et al. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:29629.
18. Sadriwala QS, Gedam BS, Akhtar MA. Risk factors of amputation in diabetic foot infections. *Int Surg J*. 2018;5:1399-1402.
19. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:435-444.
20. Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WN, Mohd Yazid B, et al. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*. 2019;74:418-424.
21. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17:1-142.

The Adaptation Study of the Test of Functional Health Literacy in Patients with Cardiovascular Diseases

Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testinin Kardiyovasküler Hastalarda Uyarlama Çalışması

Esra Üçpunar¹, Birgül Piyal², Ümit Çelen³

¹Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Division of Public Health Nursing, Erzincan, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

³Amasya University Faculty of Education, Department of Educational Sciences, Amasya, Turkey

Abstract

Objectives: The aim of the study was to make the adaptation of the Functional Health Literacy in Turkish Adults (TOFHLA) in patients with cardiovascular disease.

Materials and Methods: Data collection form consisted of questions on socio-demographic-health related characteristics (31 items), verbal (30 items) and numeral (15 items) parts of TOFHLA. Computation was made out of 50. Data collection form was applied to the cardiology outpatient clinic applicants with face to face interview technique by the researcher (EU).

Results: The mean verbal and numerical competency scores were 41.67 and 43.33, respectively. The correlation coefficient between the verbal and numerical competency scores was $r=0.48$ ($p<0.001$). No linear relation was found between age and scores. Spearman's Rho values are as follows; age and verbal score $r=0.02$, $p>0.05$, age and numeral score $r=-0.02$, $p>0.05$, age and total score $r=-0.01$, $p>0.05$. Statistically significant differences were found between verbal, numeral and total scores of the education groups. It was found that the scores increased in parallel with the increased educational degree. Nuclear families had the highest scores.

Conclusion: In terms of public health, to design and implement studies on a national scale in a broad context and to study the factors affecting the health literacy levels of different segments of society seem important.

Key Words: Health Literacy, Test of Functional Health Literacy in Adults, Adaptation Study of Test of Functional Health Literacy in Turkey

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı Türk Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığının (TOFHLA) kardiyovasküler hastalarda adaptasyonunu sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Veri toplama formu TOFHLA'nın sosyo-demografik sağlıkla ilgili özelliklerini (31 soru), sözel (30 soru) ve sayısal (15 soru) bölümlerini içermektedir. Hesaplama 50 puan üzerinden yapılmıştır. Araştırmacı (EU) tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile kardiyoloji polikliniğine başvuran bireylere veri toplama formu uygulanmıştır.

Bulgular: Ortalama sözel ve sayısal yeterlilik puanları sırasıyla 41,67 ve 43,33'tü. Sözel ve sayısal yeterlilik puanları arasındaki korelasyon anlamlı olarak bulundu ($r=0,48$, $p<0,001$). Yaş ve skorlar arasında doğrusal bir ilişki bulunamadı. Spearman'ın Rho değerleri yaş ve sözel puan için $r=0,02$, $p>0,05$, yaş ve sayısal puan için $r=-0,02$, $p>0,05$, yaş ve toplam puan için $r=-0,01$, $p>0,05$ olarak bulundu. Eğitim gruplarının sözel, sayısal ve toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Eğitim derecesinin artmasıyla skorların arttığı belirlenmiştir. Çekirdek aileler en yüksek puanları aldı.

Sonuç: Halk sağlığı açısından, geniş bir bağlamda ulusal ölçekte çalışmalar tasarlamak ve uygulamak ve toplumun farklı kesimlerinin sağlık okuryazarlığı düzeylerini etkileyen faktörleri incelemek önemli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Okuryazarlığı, Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testi, Türkiye'de İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testinin Uyarlama Çalışması

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Esra Üçpunar

Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Division of Public Health Nursing, Erzincan, Turkey

Phone: +90 506 947 92 79 E-mail: esraucpunar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8584-3722

Received/Geliş Tarihi: 02.06.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 31.08.2020

©Copyright 2021 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

Health literacy can be defined as the use of basic health knowledge to guide individuals' own health and community health decisions and behavior (1). The issue of health literacy has become an important public health concept today, with an increasing prevalence of chronic diseases and also increased follow-up time. Today, it has become a priority issue that health information has increased in an aggregate, the sources of information are diversified, and the quality of accessible information cannot be evaluated sufficiently. In addition, patients are expected to play new roles in understanding rights and responsibilities and making health-related decisions for themselves and others (2). Given the impact of health literacy on health status, health expenditure, access to healthcare, the understanding of health information, and health-related decision-making skills, it would be appropriate to assess the health literacy levels of patients (served groups) (3).

Health literacy depends on the cultural infrastructure of the individual (4). Therefore, measurement of health literacy in different cultures and adaptation of measurement tools to the local language seems to be important. There are limited number of studies using different scales in this area in Turkey. Rapid estimate of adult literacy in medicine (REALM), newest vital sign (NVS), and short version of the test of functional health literacy in adults (S-TOFHFLA) scales have been used to determine the health literacy in Turkey (5-7). In these studies, the most important determinant of health literacy was determined as the level of education. Adequate health literacy rate has been reported at the rate of 26.2%-58.7%. In the study of Bilgel et al. (8) using the TOFHFLA scale in adults, education level was determined as the most important determinant of health literacy. They reported that women and the elderly were the most disadvantaged group due to their level of education. In our country, more studies on determining health literacy are needed and in the light of these studies, and also necessary educational activities should be done.

Our primary goal was to carry out the validation and adaptation study in the Turkish language of the TOFHFLA scale. The secondary aim was to identify the health literacy status of individuals who applied to the cardiology outpatient clinic, and to examine the socio-demographic characteristics affecting their literacy levels.

Materials and Methods

The population of the study was made up of individuals who applied to the Gülhane Hospital cardiology clinic between December 2012 and February 2013. Institutional approval and ethics committee approval were obtained for the study (2012,

Ref. no: 187). In addition, informed voluntary consent form was obtained from the patients. General health status is stable, between 19-65 years old, at least primary school graduates, verbally agreed to participate in the study, individuals who can communicate in Turkish were included in the study. Individuals who are illiterate, have insufficient capacity to see survey questions, and have a cognitive impairment level that prevent them from understanding the questionnaire questions or providing clear and explicit answers are excluded from the study. The data collection form was applied to the individuals who applied to the cardiology clinic by the researcher through face-to-face interview technique. The Questionnaire was applied to 450 individuals, but 351 forms were taken into consideration due missing and inconsistent answers.

The data collection form of the research; socio-demographic data collection form consisted of TOFHFLA verbal and numerical questions.

TOFHFLA

The test consists of two parts: Comprehension (verbal) and numerical part. Numerical part: It is a 17-item test created using real hospital forms and medicine bottle labels. The weighted score of the correct answer for each question is calculated and the total score obtained from the numerical section is reached. The test takes approximately 22 minutes to complete. The sum of reading comprehension and the weighted score of the numerical section gives a value between zero and 100, and these sections have equal participation in the result (Reading comprehension is evaluated between 0-50 points and the numerical section is evaluated between 0-50 points). According to the TOFHFLA scoring, the literacy level of those who answered the questionnaire is divided into three categories: 1) Insufficient health literacy (0-59 points); 2) Low level/Limited health literacy (60-74 points); 3) Adequate health literacy (75-100 points). According to the scoring results, most of the people with adequate health literacy are considered to have the ability to read, understand and interpret the health text, while those with low or inadequate health literacy were assessed to have difficulties in reading, understanding and interpreting most health text (3,5,9-11).

The Following Steps Were Performed in Order For The Test to be Adapted to Turkish

- Translation of TOFHFLA to Turkish, language validity and preliminary trial of volunteers was done by the Research-Based Pharmaceutical Companies Association (AIFD). They allowed the form to be used for academic studies on January 7, 2012 in digital environment.

- The test was applied to 10 volunteers in our center for the adaptation of the test translated by AIFD into Turkish (February 2012).

- The correction and changes were made on the scale translated into Turkish by taking the evaluation of 10 faculty members from the field of public health, assessment and evaluation and linguistics, who are experts in the subject (October 2012 - November 2012).

- The pretest evaluation was made on 10 volunteers in our center (November 2012).

- Data were collected from individuals who applied to the cardiology outpatient clinic and met the criteria for participation in the study (December 2012- February 2013).

Removal of the questions those were not compatible to the demographic and social security system conditions in Turkey has decreased the number of questions. However, the lowest and highest scores that can be obtained from the test were kept the same so that the evaluation criteria did not change. While the lowest score that can be obtained from 30 questions in reading comprehension section is zero, the highest score is 50 and all questions give the same score. (Supplementary Data: Translated and Validated Form of TOFHLA in Turkish Language).

Statistical Analysis

The Cronbach Alpha coefficient of the test was determined as 0.98 by Parker et al. (9). Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 software program was used to examine the relationships between variables. Number, percentage, average and standard deviation (SD) were used in summarizing the data. Scores of the tests' (verbal competency, numeracy competency and total scores) did not match to normal distribution, skewed to left so we used transformed scores for independent sample t-test, One-Way ANOVA and regression analysis. For the transformation, scores were removed from the 1 point over of the maximum score that can be taken, after that logarithmic transformation applied. In the case that even the transformation did not fit, non-parametric statistical tests were used. In addition, in order to identify the most important determinants of health literacy, multiple linear regression analysis was performed after the univariate analysis, in which variables that made significant difference in verbal and numerical scores were included. To meet the assumptions of the regression analysis, transformed points were used as the dependent variable. Since independent variables other than the number of people in the household are in the classification and ranking scale, dummy variables are defined. Our aim was to determine which variables predicted verbal, numerical and total scores. In regression analysis, stepwise method was used.

Results

Of the study participants 30.7% were between the ages of 19-29, 68.1% were males. The group's 39.9% were

of university graduates, 60.7% were married, 35.6% were officer-office workers, 53.0% reported their economic status as moderate. The group's 63.2% evaluated own reading comprehension level as good, 86.6% stated computer proficiency. Of the study group 27.9% were current smokers and almost half of them (43.3%) reported that they never smoked. The Group's history of hospitalization average was 2.21±1.24; mean contact number with a health care provider within one-month period due to health problems of himself or relatives was 1.87±1.22.

Median verbal and numeracy competency scores ± SD were 41.67±8.43 and 43.33±8.31 in order. Internal consistency (Cronbach-α) values measured 0.86 and 0.73 with the same order (Table 1). The correlation between the verbal competency and numeracy competency scores was r=0.48 (p<0.001).

Median difficulty index of verbal (0.87) and of numeral (0.87) competency sub test's items reflected too easy articles (Table 2). Median discrimination power index of the verbal (0.46) and numeral (0.47) competency sub test's items reflected pretty good substances (Table 2).

A statistically significant relationship was found between the socio-demographic characteristics of the study group, gender (verbal), education level, family type and alcohol use, and health literacy (Table 3). Increasing the educational degree, increasing the scores. Nuclear families had the highest scores, statistically significant differences were found between verbal, numeral and

Table 1: Descriptive Statistics of verbal and numeral competency scores and internal consistency

Statistics	Scores		
	Verbal competency	Numeral competency	Total
Mean	38.75	41.79	80.54
Median	41.67	43.33	85.00
Mode	43.33	50.00	88.33
Standard deviation	8.43	8.30	14.63
Minimum	6.67	0.00	11.67
Maximum	50.00	50.00	100.00
Cronbach alpha	0.86	0.73	0.88

The correlation between the verbal competency and numeracy competency scores was r=0.48 (p<0.001). Internal consistency was good

Table 2: Difficulty index and discrimination power index of the verbal and numeral competency sub test's items

Statistics	Verbal competency		Numeral competency	
	Difficulty index (p)	Discrimination power index (r)	Difficulty index (p)	Discrimination power index (r)
Mean	0.78	0.47	0.83	0.47
Median	0.87	0.46	0.84	0.47
Minimum	0.31	0.26	0.68	0.31
Maximum	0.95	0.65	0.95	0.63

total scores of family types. There was no relationship between the marital status and health literacy (Table 3).

Of the patients participated to the study, 67.8% were working actively. And 53% of the working group identified themselves as middle income earners. It was observed that both study and economic level were significantly associated with health literacy ($p=0.046$).

No linear relation found between age and scores. Spearman's Rho values are as follows; age and verbal score $r=0.02$, $p>0.05$, age and numeral score $r=-0.02$, $p>0.05$ and, age and total score $r=-0.01$, $p>0.05$.

Weak but statistically significant differences were found between verbal, numeral and total scores of household groups. Increasing the number of people living in the household, decreasing the scores. Spearman's Rho values are as follows; household group and verbal score $r=-0.26$, $p<0.001$, household group and numeral score $r=-0.19$, $p<0.001$, household group and total $r=-0.27$, $p<0.001$.

No statistically significant differences were found between verbal, numeral and total scores of the smoking groups.

Multivariate regression analysis results regarding determination of verbal skills, numerical skills and predicting

Table 3: Socio-demographic characteristics that have a significant relationship with health literacy

	n	Verbal score		Numeral score		Total score	
		Mean	S	Mean	S	Mean	S
Gender							
Female	112	40.22	7.41	41.76	7.47	81.98	12.97
Male	239	38.06	8.79	41.80	8.67	79.86	15.33
Total	351	38.75	8.43	41.79	8.30	80.54	14.63
		$t=-2.26$, $p=0.025$		$t=0.40$, $p=0.690$		$t=-1.03$, $p=0.304$	
Education							
Primary school	26	29.55	7.54	28.97	10.60	58.53	15.59
Secondary school	42	31.63	9.34	38.33	8.99	69.96	15.82
High school	120	37.13	8.09	41.58	7.31	78.71	12.73
University	140	42.83	5.18	44.45	5.84	87.29	8.88
Post graduate studies	23	45.80	3.25	47.39	4.02	93.19	5.20
Total	351	38.75	8.43	41.79	8.30	80.54	14.63
		$\chi^2=124.4$, $p=0.00$		$\chi^2=77.00$, $p=0.000$		$\chi^2=124.6$, $p=0.000$	
Marital status							
Married	213	39.22	7.89	41.88	8.36	81.10	14.21
Single	127	38.02	9.16	41.71	8.10	79.72	14.96
Divorced	7	44.05	3.17	46.67	3.85	90.71	5.84
Widow	4	27.92	8.96	30.83	9.57	58.75	17.61
Total	351	38.75	8.43	41.79	8.30	80.54	14.63
		$t=-0.91$, $p=0.366$		$t=-0.22$, $p=0.828$		$t=-0.77$, $p=0.445$	
Family type*							
Nuclear	278	39.94	7.54	42.75	7.18	82.69	12.65
Extended	55	33.67	9.33	38.30	11.00	71.97	17.09
Single parents	18	35.93	11.99	37.59	11.01	73.52	22.49
Total	351	38.75	8.43	41.79	8.30	80.54	14.63
		$\chi^2=24.93$, $p=0.00$		$\chi^2=11.47$, $p=0.003$		$\chi^2=24.15$, $p=0.000$	
Alcoholic							
Drinks	26	39.74	8.62	40.28	10.28	80.00	17.65
On special days	139	40.59	6.96	43.81	6.48	84.40	10.79
Does not drink	186	37.24	9.13	40.48	8.92	77.72	16.02
Total	351	38.75	8.43	41.79	8.30	80.54	14.63
		$F=5.78$, $p=0.003$		$F=5.56$, $p=0.004$		$F=6.45$, $p=0.002$	

t: t-test, χ^2 : Kruskal-Wallis test

variables of total points are presented in Table 4. Occupation, education level and the number of individuals in the household have emerged as the most important parameters determining health literacy.

Discussion

We observed good verbal and numeral competency scores and internal consistency in the Turkish version of TOFHLA. Correlations between the different reading comprehension passages and the numeracy test were statistically significant. In addition, difficulty index and discrimination power index of the verbal and numeral competency sub test's items measurements were acceptable. It may conclude that TOFHLA in Turkish was culturally accepted and understandable.

Factors that positively affect health literacy are high level of education, low household size, being an employer, self-employed, actively working in a job, having a good economic level, having health security, living in the city center, reading comprehension level. It can be summarized as being good, knowing how to use computers, having easy access to news sources, using regular medicines, and understanding the information written in the drug package. The average age of patients in our study group, education level, the rate of having health insurance, economic level, the number of people living in households were similar with studies of HL carried out in Turkey (12-15). In our study, the ratio of women to men is in favor of men, unlike other studies. The rate of people of our study capable of using computer was higher than the average of Turkey. The reason for this can be explained by the selection of the cohort of our study from the military hospital.

In the study, no statistically significant relationship was found between the level of health literacy and gender (numerical TOFHLA) or marital status. This finding is similar to the health literacy measurements made by national and international measurement (15-19). However, in studies conducted with different scales (REALM, NVS) in Turkey, HL level was found to be better in men or women, probably, depending on the level of education of the selected cohort (5,13,20).

The relationship we found statistically significant between the level of education and HL is consistent with the literature. In many studies, a positive correlation has been reported between

the number of completed school years and the level of HL (16-19,21). In the literature, the important effect of being a college graduate on the level of health literacy has been emphasized. In addition, it has been stated that education is at least as effective as ethnicity and age on health literacy and health outcomes (19). In the study of Berkman et al. (22) the factors that determine low health literacy are stated as advanced age, low income, low education level and ethnicity. There are publications in the literature showing that education level and consequently low health literacy are more common among older adults. Similar to the literature, the occupational groups associated with the level of education were found to be significantly higher among professional groups such as civil servant-office employees, health literacy, highly educated, or tradesmen in individuals with higher education (23). In our country, the relationship between education level and health literacy is shown with other scales (5,13,15). In addition, a statistically significant relationship was found between reading comprehension and health literacy level in our study and seems to be compatible with the literature (20).

In our study, the positive relationship between the economic situation and the health literacy level seems to be compatible with the literature. Baker et al. (17,18) reported a statistically significant relationship between individuals' health literacy level and annual income status. In addition, Ozdemir et al. (5) reported that the weak/bad economic situation is associated with low health literacy. In our study, it was found that health insurance, which is associated with economic income, positively affects health literacy, and that the household presence, which is inversely related to per-household income, negatively affects health literacy.

Advantages, Limitations and Suggestions for Improvement

Although we present the results of patients of one single outpatient clinic, we included large number of participants to this cross-sectional study. This was one of the very early studies evaluating the health literacy of Turkish patients which was studied using the long version of TOFHLA. In additions we did not evaluate whether the communication style of health provider on the verbal or numeral scores especially in patients with limited literacy skills. Also, some factors can influence patients' satisfaction and their willingness to undergo literacy assessment. These factors may influence the results. However, these disadvantages can be discarded because of correlations

Table 4: Predictors of verbal, numeral competency scores

Score	Variables of the model	R square	F	p
Verbal	Education, number of people living in the household	0.35	46.23	0.000
Numeral	Job, education, number of people living in the household	0.25	18.75	0.000
Total	Job, education, number of people living in the household	0.35	31.33	0.000

We obtained a statistically significant model in all three. We can interpret R squares as follows, 35% of the change in verbal score can be explained by the level of education and the number of people living in the household

between the different reading comprehension passages and the numeracy test were statistically significant. Besides, we performed univariate and multivariate analyses of many different parameters to achieve a better understanding the value of the different demographic parameters to predict health literacy level of patients.

Conclusion

From the point of view of public health to design and implement studies on a national scale in a broad context and to study the factors affecting the health literacy levels of different segments of society seems important. The validated TOFHLA will allow conducting studies in Turkey in medical care. The TOFHLA seems to be capable of accurately assessing the level of health literacy among Turkish population and by the way give opportunity to develop strategies to improve enhance health status and achieve a high quality of life.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from the Gülhane Military Medical Academy Ethics Committee at the session number 187 on 06.03.2012.

Informed Consent: All patients were informed about the study and content of the survey; written and verbal patient consent was taken.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: E.Ü., B.P., Design: E.Ü., B.P., Data Collection or Processing: E.Ü., B.P., Analysis or Interpretation: E.Ü., B.P., Ü.Ç., Literature Search: E.Ü., B.P., Writing: E.Ü., B.P.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

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

References

- Liu C, Wang D, Liu C, et al. What is the meaning of health literacy? A systematic review and qualitative synthesis. *Fam Med Community Health*. 2020;8:e000351.
- Institute of Medicine (US) Committee on Health Literacy. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.
- Commentary on Mancuso JM. Assessment and measurement of health literacy: an integrative review of the literature. *Nursing & Health Sciences* 2009; 11: 77-89. *Nurs Health Sci*. 2010;12:145-146.
- Levin-Zamir D, Leung AYM, Dodson S, et al. Health Literacy in Selected Populations: Individuals, Families, and Communities from the International and Cultural Perspective. *Stud Health Technol Inform*. 2017;240:392-414.
- Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, et al. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health Educ Res*. 2010;25:464-477.
- Eyüboğlu E, Schulz PJ. Validation of Turkish health literacy measures. *Health Promot Int*. 2016;31:355-362.
- Yılmazel G, Çetinkaya F. The importance of health literacy for community health. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2016;15:69-74.
- Bilgel N, Sarkut P, Bilgel H, et al. Functional health literacy in a group of Turkish patients: A pilot study. *Cogent Soc. Sci*. 2017;3:1287832.
- Parker RM, Baker DW, Williams MV, et al. The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. *J Gen Intern Med*. 1995;10:537-541.
- Pawlak R. Economic considerations of health literacy. *Nurs Econ*. 2005;23:173-147.
- Betz CL, Ruccione K, Meeske K, et al. Health literacy: a pediatric nursing concern. *Pediatr Nurs*. 2008;34:231-239.
- Kuru NY. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Koroner Arter Hastalığı Tanılı Bireylerin Sağlık Davranışlarının Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Halk Sağlığı Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi, Ankara. 2010.
- Campbell P, Lewis M, Chen Y, et al. Can patients with low health literacy be identified from routine primary care health records? A cross-sectional and prospective analysis. *BMC Fam Pract*. 2019;20:101.
- Zhang D, Sit RWS, Wong C, et al. Cohort profile: The prospective study on Chinese elderly with multimorbidity in primary care in Hong Kong. *BMJ Open*. 2020;10:e02729.
- Geboers B, Uiters E, Reijneveld SA, et al. Health literacy among older adults is associated with their 10-years' cognitive functioning and decline - the Doetinchem Cohort Study. *BMC Geriatr*. 2018;18:77.
- Gausman Benson J, Forman WB. Comprehension of written health care information in an affluent geriatric retirement community: use of the Test of Functional Health Literacy. *Gerontology*. 2002;48:93-97.
- Baker DW, Wolf MS, Feinglass J, et al. Health literacy and mortality among elderly persons. *Arch Intern Med*. 2007;167:1503-1509.
- Baker DW, Gazmararian JA, Williams MV, et al. Health literacy and use of outpatient physician services by Medicare managed care enrollees. *J Gen Intern Med*. 2004;19:215-220.
- Paasche-Orlow MK, Parker RM, Gazmararian JA, et al. The prevalence of limited health literacy. *J Gen Intern Med*. 2005;20:175-184.
- Uğurlu, Z. Sağlık Kurumlarına Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığının ve Kullanılan Eğitim Materyallerinin Sağlık Okuryazarlığına Uygunluğunun Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara. 2011.
- Baker DW, Gazmararian JA, Williams MV, et al. Functional health literacy and the risk of hospital admission among Medicare managed care enrollees. *Am J Public Health*. 2002;92:1278-1283.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155:97-107.
- Gazmararian JA, Baker DW, Williams MV, et al. Health literacy among Medicare enrollees in a managed care organization. *JAMA*. 1999;281:545-551.

Catheter Malposition as a Considerable Complication of Central Venous Catheterization: An Analysis of 23 Cases in a Tertiary Referral Hospital

Santral Venöz Kateterizasyonun Önemli Bir Komplikasyonu Olarak Kateter Malpozisyonu: Üçüncü Basamak Sevk Hastanesinde 23 Olgunun Analizi

© **Ufuk Turan Kürşat Korkmaz, © Erhan Renan Uçaroğlu**

Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Bolu, Turkey

Abstract

Objectives: We aimed to present the clinical characteristics of patients with catheter malposition following central venous catheterization, and to review the relevant literature.

Materials and Methods: A total of 1816 patients who underwent central venous catheterization via internal jugular or subclavian vein in a tertiary referral hospital between January 2011 and December 2018 were researched for this cross-sectional study. Among them, procedure-related catheter malposition was detected in 23 cases, and the study population composed of these cases with catheter malposition. Medical data of study population were obtained and retrospectively reviewed.

Results: The rate of catheter malposition following central venous catheterization was 1.26%. The mean age of the study population was 55.1±21.3 years, and 52.2% of them were male. The blind-landmark technique without ultrasound guidance was the selected approach in 21 of cases (91.3%). In study population, additional procedure-related complications were subcutaneous hematoma, pneumothorax, and hemo-pneumothorax in six, three and two cases, respectively. In-hospital death was observed in two cases because of the causes other than procedure-related complications.

Conclusion: Catheter malposition is a relatively lesser encountered but an important complication of central venous catheterization. We suggest that during central venous catheterization, the radiological-guided approach should be of choice instead of the blind-landmark technique to minimize the risk of catheter malposition.

Key Words: Catheter Malposition, Central Venous Catheterization, Complication, Adverse Event

Öz

Amaç: Bu çalışmada santral venöz kateterizasyon sonrası kateter malpozisyonu olan hastaların klinik özelliklerini sunmayı ve ilgili literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 - Aralık 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak bir sevk hastanesinde internal juguler veya subklavyen ven yoluyla santral venöz kateterizasyon uygulanan toplam 1816 hasta bu kesitsel çalışmada değerlendirildi. Bunlardan 23 olguda işleme bağlı kateter malpozisyonu tespit edildi ve çalışma popülasyonu kateter malpozisyonu olan bu olgulardan oluşturuldu. Çalışma popülasyonunun tıbbi verileri elde edildi ve geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Santral venöz kateterizasyon sonrası kateter malpozisyon oranı %1,26 idi. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 55,1±21,3 yıl idi ve %52,2'si erkekti. Olguların 21'inde (%91,3) seçilen yaklaşım ultrason rehberliği olmaksızın kör nokta tekniği idi. Çalışma popülasyonunda, prosedüre bağlı diğer komplikasyonlar sırasıyla altı, üç ve iki olguda gözlenen subkütan hematoma, pnömotoraks ve hemopnömotoraks idi. İşlemle ilişkili komplikasyonlar dışındaki nedenlere bağlı hastanede ölüm iki olguda görüldü.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ufuk Turan Kürşat Korkmaz

Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Bolu, Turkey

Phone: +90 536 567 00 37 E-mail: ufuktkk@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6107-2943

Received/Geliş Tarihi: 11.11.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 19.02.2021

©Copyright 2021 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.



Abstract

Sonuç: Kateter malpozisyonu, nispeten daha az karşılaşılan ancak santral venöz kateterizasyonun önemli bir komplikasyonudur. Santral venöz kateterizasyon sırasında, kateter malpozisyon riskini en aza indirmek için kör nokta tekniği yerine radyolojik kılavuzlu yaklaşımın tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kateter Malpozisyonu, Santral Venöz Kateterizasyon, Komplikasyon, İstenmeyen Olay

Introduction

Central venous catheterization (CVC) is an invasive procedure that is frequently applied for the treatment of total parenteral nutrition and hemodialysis as well as in complicated patients who required a large and safe vascular access. For these purposes, while internal jugular vein, subclavian vein and femoral veins are the most frequently accessed veins, external jugular vein, cephalic and basilic veins are the less frequently preferred (1-3). The success rate of CVC procedure has been reported to be between 75 and 99% (2,4-9). Although it is a relatively safe procedure, serious complications related to the procedure such as pneumothorax, hemothorax and vessel perforation are rarely encountered as well. The overall procedure-related complications have been reported to occur between 0-21% in various reports (4,6-9). Among the procedure-related complications, catheter malposition is a relatively lesser described but a significant complication of CVC insertion, in which the tip of the central catheter usually malpositioned into a vessel other than the superior vena cava (SVC).

The aim of this study was to present our experiences on the cases with catheter malposition following CVC via percutaneous internal jugular vein or subclavian vein. In addition, in this paper we also reviewed the existing literature in the light of current data.

Materials and Methods

Ethical considerations

This study was initiated after obtaining approval from the Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Researches Ethics Committee (date: 19.12.2019; decision number: 2019/320) and conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Before the procedure, all patients were informed about the intervention and their informed procedural consents were obtained.

Study population and design

This study was a retrospective cross-sectional study conducted at a tertiary referral hospital in Turkey. In the study, we screened the medical data of our hospital, and detected that a total of 1816 adult patients underwent percutaneous CVC via internal jugular vein or subclavian vein from January 2011 to December

2018. We observed that 23 cases had malpositioned CVC via the routine screening the posteroanterior chest radiographs at post-catheterization period, and these cases constituted our study population. For this study there were no described exclusion criteria and all these 23 adult cases with catheter malposition following CVC were included in this study. All medical data of the patients were screened via the computerized database of our hospital, and then recorded and retrospectively analyzed. For this study, catheter malposition was defined as catheter tip placement into a vein other than SVC or right atrium which detected at the postprocedural routine chest radiography scan.

Procedural approach

All interventions were performed under local or general anesthesia with sterile conditions in the intensive care unit or operating room. Patients' non-invasive arterial blood pressure, electrocardiography and fingertip oxygen saturation were monitored before the intervention. After the proper body position was provided, the right or left internal jugular vein or subclavian vein were percutaneously punctured using Seldinger needle through either blind landmark technique or ultrasound guidance. After a sufficient amount of blood was withdrawn into the syringe, a guidewire was progressed into the central vein through Seldinger needle. Afterwards, the CVC was inserted into the target vessel through the guidewire. After the procedure was completed, in order to check the position of the catheter, a posteroanterior chest radiograph was routinely obtained from all patients undergoing CVC. Hereby the catheter malposition was detected if present. Examples of chest radiograph of patients with central catheter malposition are shown in Figure 1.

Statistical Analysis

Data were assessed with using Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation. Categorical variables were expressed as frequency and percentage.

Results

Twenty one of 23 cases (91.3%) were punctured through blind landmark technique without ultrasound guidance while only 2 cases (8.7%) received an ultrasound guidance during the catheterization; thus, we were not able to perform a

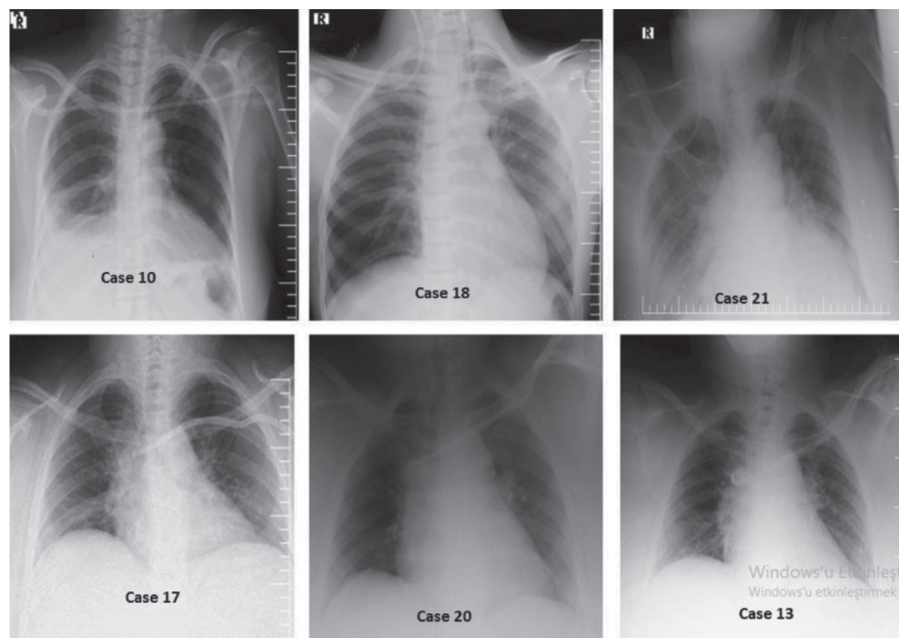


Figure 1: X-ray images of patients with catheter malposition

comparative analysis between the cases with and without ultrasound guidance. Overall procedure-related catheter malposition rate was 1.26% (n=23/1816). Mean age of the cases with catheter malposition was 55.1 ± 21.3 years (range: 19-87 years), and 12 (52.2%) of patients were male. The most common diagnoses of these cases were chronic renal failure in 8 cases and malignancy in five cases. Inserted CVC types were short-term CVC in nine cases, temporary or permanent (tunneled) hemodialysis catheters in 9 cases, and totally implantable venous-access port catheter in remaining five cases. Mean length of hospital stay was 5.2 ± 5.5 days (range: 1-22 days). In this patient group the most common occurred complication related to CVC was superficial hematoma, which was observed in six cases. Other complications related to the procedure were pneumothorax in three cases and hemopneumothorax in two cases. In-hospital mortality occurred in two cases due to causes other than CVC associated complications. Clinical characteristics of patients with central catheter malposition are summarized in Table 1.

Discussion

In the current study, we presented the clinical features of 23 cases with catheter malposition among 1816 patients inserted CVC via percutaneous internal jugular vein or subclavian vein, and shared our experiences in the relevant topic. In this case series, we witnessed that catheter malposition could occur in many different and atypical localizations. Furthermore, we detected that the majority of cases with catheter malposition (91.3%) had a venous access with blind-landmark technique

without ultrasound guidance, and just two of all cases with catheter malposition (8.7%) received radiological guidance during CVC insertion. Therefore, we suggest that the radiological guidance during CVC insertion are of utmost importance and necessary to prevent catheter malposition, although we did not conduct a comparative analysis between blind-landmark technique and radiological-guidance approach and could not obtain quantitative evidence.

The first application of CVC was performed for intravenous fluid administration and parenteral nutrition by Aubaniac (10) in 1952. Since then the CVCs have become gradually more available and implantable because they provide safer and longer-term venous access; and nowadays, CVC has become a commonly-performed invasive procedure in contemporary clinical practice. Nevertheless, in spite of these benefits of CVCs, CVC insertion has a dangerous potential of complications including catheter malposition, migration and embolization, pneumothorax, hemothorax, air embolism, vascular injury, perforation and even tamponade (1-9). Among these serious and life-threatening complications, a relatively less defined but a very important complication of CVC is the malposition of catheter tip into a vessel other than the SVC.

Catheter malposition is defined as catheter tip placement into a vein other than SVC or right atrium, impingement with lateral wall of SVC ($>40^\circ$) or arterial cannulation (11,12). The frequency of catheter malposition has been reported to be between 1.4 and 11.2% in the large-scale studies in the literature (4,13-15). In the applications of central catheterization at our center, procedure-related catheter malposition rate (1.26%)

was acceptable and even lower as compared to the rates of the literature. If not addressed, catheter malposition may cause several adverse events such as venous thrombosis, erosion and perforation of vessel wall, catheter wedging and dysfunction. In

fact, as stated by Roldan and Paniagua (11), catheter malposition is not a complication of central catheter insertion, nevertheless its underdiagnosis or delayed treatment can be associated with significant morbidity and even death.

Table 1: Clinical characteristics of the patients

Patient	Age	Gender	Primary diagnosis	Type of CVC	Puncture	Punctured vein	Location of catheter tip	Complications related to CVC	Length of hospital stay (day)	Mortality
1	47	Female	Malignancy	TIVAP	Blind	RSV	RAV	Hematoma	2	No
2	55	Female	Malignancy	TIVAP	US-guided	RSV	LJV	No	1	No
3	70	Male	Malignancy	TIVAP	Blind	RSV	RICV	No	1	No
4	82	Male	Malignancy	TIVAP	Blind	LSV	RSV	No	2	No
5	33	Male	CRF	Temporary HD	Blind	RJV	LJV	No	2	No
6	78	Female	CRF	Temporary HD	Blind	LSV	LICV	Hematoma, Hemo-pneumothorax	3	Yes
7	62	Male	CAD	Short-term CVC	Blind	RJV	RSV	No	8	No
8	74	Female	ARF	Short-term CVC	Blind	RJV	RICV	Pneumothorax	13	No
9	51	Female	Subdural hematoma	Short-term CVC	Blind	RSV	RIMV	No	10	No
10	49	Female	Hypercalcemia	Temporary HD	Blind	RSV	LSV	No	7	No
11	83	Male	Pericardial effusion	Short-term CVC	Blind	RJV	LSV	Hematoma	5	No
12	74	Male	ARF	Short-term CVC	Blind	LJV	LSV	No	6	No
13	27	Female	Epidural hematoma	Short-term CVC	Blind	LSV	RSV	No	15	No
14	87	Female	Intoxication	Short-term CVC	Blind	RSV	LICV	Pneumothorax	22	Yes
15	19	Male	CRF	Temporary HD	Blind	RSV	LJV	No	1	No
16	47	Male	CRF	Permanent HD	Blind	LJV	LSV	No	1	No
17	42	Female	CRF	Permanent HD	Blind	LSV	RSV	No	1	No
18	20	Male	CRF	Permanent HD	Blind	RSV	RJV	No	1	No
19	25	Male	Gunshot injury	Short-term CVC	Blind	RSV	RICV	Hematoma, Hemo-pneumothorax	5	No
20	41	Female	CRF	Permanent HD	Blind	LSV	RICV	No	1	No
21	55	Male	CRF	Permanent HD	Blind	RSV	RJV	No	1	No
22	77	Male	Malignancy	TIVAP	Blind	LSV	RSV	Hematoma	4	No
23	69	Female	CAD	Short-term CVC	US-guided	RJV	RSV	Hematoma	8	No

ARF: Acute respiratory failure, CAD: Coronary artery disease, CRF: Chronic renal failure, CVC: Central venous catheter, HD: Hemodialysis, LICV: Left intercostal vein, LJV: Left jugular vein, LSV: Left subclavian vein, RAV: Right axillary vein, RICV: Right intercostal vein, RIMV: Right internal mammary vein, RJV: Right jugular vein, RSV: Right subclavian vein, TIVAP: Totally implantable venous access port, US: Ultrasonography

The position of catheter tip is of great importance for safety and longer-term maintenance of CVCs. American Food and Drug Administration has reported that the catheter tip should not be placed or allowed to migrate into the heart (16). If a central catheter is placed into the right atrium or other cardiac cavities, it can lead to cardiac-related adverse events including dysrhythmias, intracardiac thrombosis, perforation, tamponade, and even death. Additionally, catheter tip placed into SVC can also lead to the catheter malfunction. It is recommended that the catheter tip should be positioned into the area of the junction of SVC and right atrium, as the ideal catheter tip position (11,17-19).

Predisposing factors of catheter malposition are as follows: Existence of congenital or acquired anatomical variations, catheter insertion in left thoracic venous system, methodological inaccuracy, inappropriate bevel orientation upon needle insertion, and difficult body habitus variants of patients (e.g., obesity or large breasts). Congenital variations in venous anatomy such as persistent left-sided SVC, and acquired factors such as venous thrombosis or stenosis, venous compression due to tumoral mass may result in catheter malposition. Catheter malposition is more commonly observed when the left internal jugular vein or left subclavian vein is cannulated. Increased malposition risk with the left-side central venous access is probably on account of existence of a long left brachiocephalic vessel, a more oblique course to the heart, and existence of small branches in this region. Appropriate bevel orientation upon needle insertion facilitates the progression of guidewire towards intended direction, and the guidewire plays a key role in steering the successful placement of the catheter. If the guidewire is unexpected to kink, entering in other vessel incorrectly, the catheter would tend to be malpositioned or obstructed after the guidance, even to other venous system, by following an abnormal path to neck, arm, thorax, or contralateral side. Moreover, the excessive force that is used inappropriately as the guidewire run out of vessel, may lead to the catheter pass into the mediastinum, pleura or other extravascular areas, which will bring out serious and lethal results (11,18).

Although the malpositioned central catheters have been reported to localize in almost every possible anatomical positions, catheter malposition most commonly occurs through subclavian vein cannulation in which catheter tip entrances into the internal jugular vein (14). During the percutaneous subclavian vein access, some measures can be taken to avoid the catheter malposition. When the subclavian vein cannulation is attempted, practitioners should make certain that the J-tip of the guidewire must be pointed caudad during insertion (20). Lateral flexion of the head toward the insertion side stretches and narrows the internal jugular vein, preventing the tip from entering the jugular venous circulation (21). Manual occlusion of the ipsilateral internal jugular vein during subclavian vein

cannulation, also known as "finger in the fossa" technique, can be applied for preventing malposition of catheter into internal jugular vein (22). In addition, appropriate catheter length is another important factor in terms of preventing catheter malposition. Inappropriate catheter length increases the risk of catheter malposition. Apart from these, ultrasound-guided access along with fluoroscopy-guided positioning has become widely considered to decrease the risk of this adverse event (23-26).

Since the available publications regarding this adverse event are in the form of isolated case reports or small case series which are cumbersome or time-consuming to access and do not provide pragmatic guidance or solutions to the problem, an universal consensus has not been established for the management of catheter malposition yet. Except in some exceptional cases, the recommendation in cases of central catheter malposition is to reposition, replace or remove the catheter as soon as it is practical (23,24). In all our cases, the malpositioned catheters were removed immediately after the detection of malposition.

While the surgeons usually prefer the blind-landmark approach without radiological guidance, the interventional radiologists use the radiological imaging modalities such as ultrasonography and fluoroscopy during CVC insertion. In many reports in recent years, it has been indicated that the radiological guidance during CVC insertion decreases the complications including catheter malposition (5,8,23-27). Nevertheless, despite this significant benefit of radiological approach, it has also several disadvantages as follows: Requirement of equipment and experienced staff, probable longer procedure time, radiation exposure, and additional cost of radiologic imaging. On the other hand, since we, the cardiovascular surgeons, are familiar with the percutaneous puncture technique and the anatomy of the chest and neck vasculature, and can detect possible complications and manage them promptly and accurately, we usually performed the blind-landmark technique in our procedures and but unfortunately more frequently encountered with this adverse event as compared with radiological guidance. Moreover, perhaps, another reason of this situation is that we have not sufficient experience to use the radiological approach. In our opinion, also based on our experiences, radiological guidance during CVC insertion should be preferred in all catheterization practices if possible.

Study Limitations

The main limitations of this study were its retrospective nature and single-centered design. Another important limitation of the study was the lack of the comparison between blind-landmark and radiological-guidance procedures. In addition, we could not provide sufficient data on the number of puncture, preference for puncture vessel and side because our work was a

retrospective study; thus, the aforementioned topics were could not be discussed in the light of practitioners' experiences.

Conclusion

It should be keep in mind that CVC insertion carries a substantial procedure-related catheter malposition risk even in the experienced hands. In spite of its some disadvantages, radiological-guided CVC insertion should be considered as first choice instead of the blind-landmark technique during CVC in order to minimize the occurrence of catheter malposition.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Researches Ethics Committee (date: 19.12.2019; decision number: 2019/320).

Informed Consent: Before the procedure, all patients were informed about the intervention and their informed procedural consents were obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

- Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med.* 2007;35:1390-1396.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia.* 2012;67:65-71.
- Deşer SB, Demirağ MK, Zengin S. Right brachiocephalic vein perforation after central venous catheterization: case report. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2015;23:570-573.
- Parienti JJ, Mongardon N, Mégarbane B, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med.* 2015;373:1220-1229.
- Struck MF, Ewens S, Schummer W, et al. Central venous catheterization for acute trauma resuscitation: Tip position analysis using routine emergency computed tomography. *J Vasc Access.* 2018;19:461-466.
- Calvache JA, Rodríguez MV, Trochez A, et al. Incidence of Mechanical Complications of Central Venous Catheterization Using Landmark Technique: Do Not Try More Than 3 Times. *J Intensive Care Med.* 2016;31:397-402.
- Comerlato PH, Rebelatto TF, Santiago de Almeida FA, et al. Complications of central venous catheter insertion in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63:613-620.
- Yavuz C, Cil H, Basyigit I, et al. Factors having effect on complication and success rate in central venous catheterization. *Anatol J Clin Investig.* 2010;4:198-205.
- Velioğlu Y, Yüksel A, Sınmaz E. Complications and management strategies of totally implantable venous access port insertion through percutaneous subclavian vein. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019;27:499-507.
- Aubaniac R. L'injection intraveineuse sous-claviculaire; avantages et technique [Subclavian intravenous injection; advantages and technic]. *Presse Med.* 1952;60:1456.
- Roldan CJ, Paniagua L. Central Venous Catheter Intravascular Malpositioning: Causes, Prevention, Diagnosis, and Correction. *West J Emerg Med.* 2015;16:658-664.
- Yüksel A, Velioğlu Y, Demirel ME, et al. An unusual catheter malposition following totally implantable venous access port insertion: The catheter tip is located into the right axillary vein. *J Surg Med.* 2019;3:903-905.
- Schummer W, Schummer C, Rose N, et al. Mechanical complications and malpositions of central venous cannulations by experienced operators. A prospective study of 1794 catheterizations in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1055-1059.
- Pikwer A, Bääth L, Davidson B, et al. The incidence and risk of central venous catheter malpositioning: a prospective cohort study in 1619 patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:30-37.
- Agrawal S, Payal YS, Sharma JP. A retrospective clinical audit of 696 central venous catheterizations at a tertiary care teaching hospital in India. *J Emerg Trauma Shock.* 2012;5:304-308.
- Scott WL. Central venous catheters. An overview of Food and Drug Administration activities. *Surg Oncol Clin N Am.* 1995;4:377-393.
- Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:527-534.
- Wang L, Liu ZS, Wang CA. Malposition of Central Venous Catheter: Presentation and Management. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:227-234.
- Deşer SB, Demirağ MK. Analysis of totally implantable venous access of 70 cases with modified fast track technique. *Turk J Vasc Surg* 2017;26:39-44.
- Tripathi M, Dubey PK, Ambesh SP. Direction of the J-tip of the guidewire, in seldinger technique, is a significant factor in misplacement of subclavian vein catheter: a randomized, controlled study. *Anesth Analg.* 2005;100:21-24.
- LeDonne J. Re: complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg.* 2007;205:517.
- Ambesh SP, Dubey PK, Matreja P, et al. Manual occlusion of the internal jugular vein during subclavian vein catheterization: a maneuver to prevent misplacement of catheter into internal jugular vein. *Anesthesiology.* 2002;97:528-529.
- Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth.* 2013;110:333-346.
- Nayeemuddin M, Pherwani AD, Asquith JR. Imaging and management of complications of central venous catheters. *Clin Radiol.* 2013;68:529-544.
- Teichgräber UK, Kausche S, Nagel SN, et al. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol.* 2011;21:1224-1232.
- Balkanay OO. The use of Doppler ultrasonography and double control method during catheterization for hemodialysis. *Turk J Vasc Surg* 2017;26:104-110.
- Denli Yalvaç EŞ, Bademci MŞ, Kocaaslan C, et al. Patency and complications of patients with tunneled dialysis catheters: A long-term follow-up study. *Turk J Vasc Surg.* 2019;28:138-143.

Pediyatrik Hastalarda Malign Karaciğer Tümörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Malignant Liver Tumors in Pediatric Patients: A Single Center Experience

İ Zeliha Güzelkücü¹, İ Derya Özyörük¹, İ Arzu Yazal Erdem¹, İ İnci Yaman Bajın¹, İ Ayça Koca Yozgat¹, İ Can Barış Aker¹, İ Can İhsan Öztörün², İ Suna Emir³, İ Ahmet Demir⁴, İ Ayşe Ertoy², İ Emrah Şenel²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çocukluk çağıında malign karaciğer tümörleri nadirdir. Hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom en sık görülen iki tiptir. Bu çalışma ile; kliniğimizde izlenen malign karaciğer tümörü tanısı alan hastalarımızın demografik, klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 2010-2019 tarihleri arasında takip edilen, karaciğerde malign tümörü olan 13 olgunun demografik özellikleri, tümör lokalizasyonu, klinik ve radyolojik bulguları, histopatolojik bulguları, tedavileri ve son durumları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Karaciğerde malign tümörü olan 13 çocuk hasta (erkek/kız: 6/7) değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 38 ay (minimum: 4- maksimum: 198 ay) olarak hesaplandı. Hepatoblastom (n=11, %84,6), hepatoselüler karsinom (n=1, %7,69), karaciğerin farklılaşmamış sarkomu (n=1, %7,69) tanıları alan hastalar mevcuttu. Hepatoblastom tanılı 1 hastada (%9) ve undiferansiye sarkom tanılı hastada alfa fetoprotein düzeyi (AFP) <100 ng/mL (0-9) idi. Cerrahi ve kemoterapi uygulanan tedaviler uygulandı. Relaps ve/veya progresif hastalık nedeni ile 2 hasta eksitus oldu. Genel sağkalım oranı %88,9 olarak hesaplandı.

Sonuç: Karaciğerde malign tümörü olan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirerek, tek merkez deneyimi sunulmuştur. Hasta sayımız kısıtlıdır. Ancak çocukluk çağıındaki karaciğer kanserleri için oldukça iyi yaşam oranlarını içermektedir. Kemoterapiye bağlı uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesi için uzun soluklu takip sürelerini içeren çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoblastom, Hepatoselüler Karsinom, Çocuk

Abstract

Objectives: Malignant liver tumors are rare in childhood. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma are the two most common types of malignant liver tumors. In our study, we reviewed the demographic, clinical features and treatment outcomes of pediatric patients with malignant liver mass followed in our clinic retrospectively.

Materials and Methods: Patients with 13 malignant liver tumors, who were diagnosed in University of Health Sciences Turkey, Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Pediatric Oncology Clinic between 2010 and 2019, were included in the study. Their files were reviewed retrospectively, and their demographic characteristics, tumor localization, clinical and radiological findings, treatments and response to treatment were also investigated.

Results: Thirteen pediatric patients (male/female: 6/7) with malignant tumors in the liver were evaluated. The median age of the patients was calculated as 38 months (minimum: 4- maximum: 198 months). There were patients diagnosed with hepatoblastoma (n=11, 84.6%), hepatocellular

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeliha Güzelkücü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 465 97 30 E-posta: drguzelkucuk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1462-6867

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

carcinoma (n=1, 7.69%), and liver undifferentiated sarcoma (n=1, 7.69%). Alpha fetoprotein level was <100 ng/mL (0-9) in one patient (9%) with a diagnosis of hepatoblastoma and in one patient with undifferentiated sarcoma. Treatments consisting of surgery and chemotherapy were applied. Two patients died due to relapse and/or progressive disease. Overall survival rate was calculated as 88.9%.

Conclusion: A single-center experience was presented by retrospectively evaluating our patients with liver malignant tumors. The number of our patients was limited. However, this study contains very good survival rates for childhood liver cancers. Studies involving long-term follow-up periods should be planned in order to evaluate long-term complications due to chemotherapy.

Key Words: Hepatoblastoma, Hepatocellular Carcinoma, Child

Giriş

Primer karaciğer (KC) tümörleri çocukluk çağında nadirdir (1). Çocukluk çağı kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (2). Bu lezyonların 2/3'ü malign karakterdedir (3-5). Hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom (HSK) malign karaciğer tümörlerinin en sık görülen iki tipidir (1). Hepatoblastom; olguların büyük kısmını oluşturur ve bu olguların çoğu 2 yaşından önce tanı alır (6). Hepatoblastom olgularının görülme sıklığı; 5 yaşın üzerinde belirgin olarak azalır (7). Hepatoselüler kanser ise 15 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sık görülmektedir (8). Bu çalışmada; kliniğimizde izlenen malign KC tümörü tanısı ile izlenen hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bölümümüzde; Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında takip edilen KC'de malign tümörü olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nden 30/07/2019 tarihinde 2019-232 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyalarından başvurudaki demografik özellikleri, klinik özellikleri, radyolojik görüntüleme ve patoloji raporları, tedavi şemaları kaydedildi. Tüm hastalarda tanı biyopsi ile konuldu. Hepatoblastom tanısı ile izlenen olgularda; evreleme için PRETEXT evreleme sistemi kullanıldı. Bu evreleme sisteminde karaciğerin damarsal yapısına göre; karaciğeri her iki ana lobda ikiye bölünmüş üzere 4 segmente ayrılır. Buna göre karaciğer sol lob iç, sol lob dış, sağ lob ön ve sağ lob arka olmak üzere 4 segmente ayrılmaktadır. Yan yana tümör saptanmayan 3 segment olduğunda PRETEXT I, yan yana tümörden saptanmayan 2 segment olduğunda PRETEXT II, yalnızca 1 segment sağlam ya da yan yana olmayan 2 segment sağlam olduğunda PRETEXT III ve tüm segmentlerin tutulumunda PRETEXT IV olarak kabul edilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan tüm istatistik analizler Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Sağkalım analizi; Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 13 hasta [7 hasta (%53,8) kız, 6 hasta (%46,2) erkek] alındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 38 aydı (minimum - maksimum değer: 4-198 ay).

Hepatoblastom (n=11, %84,6), hepatoselüler kanser (n=1, %7,69), karaciğerin farklılaşmamış sarkomu (n=1, %7,69) tanıları olan hastalar mevcuttu.

En sık başvuru şikayeti; karın şişliği (%76,9) ve huzursuzluk (%61,5) idi. Kusma, kabızlık, halsizlik, iştahsızlık diğer başvuru şikayetleri (%69,2) arasında yer aldı. Bir hastada; çoklu doğumsal anormallik, 2 hastada; prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı öyküsü, 1 hastada ise total parenteral nutrisyon alma öyküsü vardı.

Hepatoblastom olan hastaların histopatolojik alt tipleri; mix epitelyal patern (n=8, %72,7), epitelyal embroyonal patern (n=3, %27,3) idi. PRETEXT evreleme sistemine göre hastalarımız gruplandırıldığında; PRETEXT evre 2 olan 5 hasta (%45,4), PRETEXT evre 3 olan 1 hasta (%9), PRETEXT evre 4 olan 5 hasta (%45,4) vardı.

Karaciğer sağ lob tutulumu %72,7 oranında daha sık olarak saptandı. Akciğer metatazi; 4 hastada (%30,7) saptandı. Ortanca alfa fetoprotein (AFP) değeri; 54000 ng/mL (51-764000 ng/mL) saptandı. İki hastada AFP düzeyi <100ng/mL (normal sınır: 0-9 ng/mL) saptandı. Bu hastalar tanıları; hepatoblastom (n=1) ve farklılaşmamış KC sakromuydu (n=1).

Hepatoblastom tanısı ile izlenen hastalarda PLADO (sisplatin, adriamisin) ve süper PLADO kemoterapi protokolü kullanıldı. Preoperatif kemoterapi; 4 kür - 6 kür verildikten sonra cerrahi

tedavi uygulandı. Bir hastaya karaciğer nakli yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hepatoselüler kanser tanısı alan hastada, karaciğer sağ lobunu dolduran 14x13x17 cm boyutunda kitle saptandı. Daha önce sağlıklı olduğu bilinen hastanın alfa fetoprotein değeri; 15400 ng/mL saptandı. Toplam 6 kür sisleptin (80 mg/m² 1. gün) adriamisin (30 mg/m², 2. ve 3. gün) ve sorafenib (250 mg/m² 5-21. günler) kemoterapisi ve sağ hepatektomi uygulandı. Hasta 7 yıldır remisyonda izlenmektedir.

Farklılaşmamış karaciğer sarkomu tanısı alan hastada, karaciğerde segment 2 ve 3'ü dolduran 36x37x49 mm boyutlu kitle saptandı. Total kitle eksizyonu yapıldı. Cerrahi sınır negatif saptandı. İfosfamid (3 gr/m²), doksorubisin (37,5 mg/m²) içeren kemoterapi protokolü 5 kür verildi. Hasta 2 yıldır remisyonda izlenmektedir.

İki hastada safra yollarında dilatasyon ve striktüre bağlı kolestaz (%15,3) görüldü. Perkütan transhepatik yöntem ile stent takıldı. Kolestaz bulguları geriledi.

Tüm hastaların ortanca takip süresi 54 ay (3-107 ay) bulundu. Relaps ve/veya progresif hastalık nedeni ile hepatoblastom tanılı 2 hasta eksitus oldu. Bu hastalardan

Tablo 1: Hastaların karakteristik özellikleri

Özellikler	n (%)
Tanı	
HB	11 (84,6)
HSK	1 (7,69)
Undiferansiye karaciğer sakromu	1 (7,69)
Cinsiyet	
Erkek	6 (46,2)
Kız	7 (53,8)
Yaş (ay)	
Medyan (aralık)	38 (4-198)
Histopatolojik	
HB	
Pür fetal	0
Mix epitelyal	8 (72,7)
Epitelyalembroyonal	3 (27,3)
HSK	1 (100)
Diğer	1 (100)
Serum AFP (ng/mL)	
Medyan (aralık)	54000 (51-764000)
Pulmoner metastaz	
Evet	4 (30,7)
Hayır	9 (69,3)
PRETEXT	
Grup I	0
Grup II	5
Grup III	1
Grup IV	5
Vaskülerinvazyon	
Evet	1
Hayır	12

HB: Hepatoblastom, HS: Hepatoselüler kanser, HSK: Hepatoselüler karsinom, AFP: Alfa fetoprotein düzeyi

birinde AFP değeri yaşına göre normal sınırlardaydı. Diğer hastada ise; postoperatif damar invazyonu saptandı. Hepatoblastom tanılı olgularımızda yaşam oranı %81,8, tüm KC malign tümörleri değerlendirildiğinde ise yaşam oranı %88,9 bulundu.

Tartışma

Çocukluk çağında görülen malign KC tümörleri; HSK, undiferansiye embriyonal sarkom, anjiyosarkom, rabdomiyosarkom ve epitelioid hemanjiyo endoteloma ve kolanjiyokarsinomdur (1,4,9,10). Hepatoblastom; benzer şekilde bizim hastalarımız içinde de çoğunluğu oluşturmaktaydı. Çocukluk çağında nadir görülen farklılaşmamış KC sarkomu ve HSK tanısı alan 2 hasta vardı.

Hepatoblastom; 2 yaş altında daha sık görülmektedir ve ortanca tanıya yaş 18 ay olarak bildirilmektedir (4). Hepatoselüler kanser ise daha çok adolosan yaş grubu çocuklarda karşımıza çıkmaktadır (8). Hepatoblastom olgularının sadece %5'i, 4 yaşından büyük çocuklardır (4). Pateva ve ark. (7) tarafından yapılan literatür değerlendirilmesinde; 5 yaş üzerinde tanı alan az sayıda olgu (13 olgu) derlenmiştir. Hepatoselüler kanser olan hastamız adolosan yaşta, hepatoblastom tanılı hastalarımızdan sadece bir tanesi 5 yaşın üzerindeydi.

Malign karaciğer kanseri olan hastalar, kitlenin yerleşimine ve büyüklüğüne göre farklı şikayetler ile karşımıza gelebilirler (2). Karında şişlik, kabızlık en sık karşılaşılan şikayetlerdir (4). İştahsızlık, huzursuzluk, kusma, kilo kaybı eşlik eden diğer şikayetler arasında yer alabilir (6,8). Çocuk hastalarda sarılık görülen karaciğer kitlesi daha sıklıkla biliyer rabdomiyosarkom ve karaciğerin farklılaşmamış sarkomudur (10). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikayetleri karın şişliği ve huzursuzluktu. Hastalarımızın yarısında evre 4 hastalık görülmesi karın şişliğinin kolayca fark edilemediği anlaşılmaktadır.

Beckwith-Wiedemann sendromu, ailevi adenomatöz polipozis, prematüritelik, çok düşük doğum ağırlığı öyküsü, fototerapi, kan transfüzyonu ve total parenteral nütrisyon (TPN) gereksinimi hepatoblastom görülme riskini artıran faktörler arasında sayılmaktadır (6,10-12). Hepatoblastom tanısı alan hastalarımızdan iki hastada prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü, bir hastada TPN alma öyküsü vardı. Bu faktörlerin hepatoblastom gelişimi üzerine etkisini belirlemek hasta sayımızın az olması nedeni ile oldukça güçtür.

Hepatoselüler kanser, kronik viral hepatit metabolik karaciğer hastalığına ikincil siroz ile ilişkilendirilmiştir (8,13). Hepatoselüler kanser tanısı ile izlediğimiz hastamızda altta yatan viral hepatit, metabolik hastalık veya otoimmün hepatit tespit edilmedi. Bu nedenle; her zaman altta yatan risk faktörü olmayabileceği unutulmamalıdır.

Malign KC kanserlerinde kesin tanı; histopatolojik olarak koyulmaktadır (3). Tüm hastalarımız histopatolojik olarak tanı almıştır. Hepatoblastom histopatolojik olarak farklı alt tiplere ayrılmaktadır (14). Pür fetal tipte olan hastamız yoktu. Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique - Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL) tedavi öncesi KC'de tümör yaygınlığını değerlendirme sistemini (PRETEXT) geliştirmiştir (15). Bizim hastalarımızda bu evrelendirme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Hastaların çoğunluğunun PRETEXT evre 4 hastalar olduğu görüldü. Bu durum kitlelerin ancak belirgin şekilde büyümesiyle aileler tarafından fark edilir olması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ailelerin farkındalığının artırılması çok önemli olduğu düşünülmektedir.

Malign KC tümörlerinde; total olarak çıkarılabilecek kitlelerde öncelikli olarak cerrahi tedaviler uygulanmaktadır (13). Hepatoblastomda cerrahi tedavi uygulama zamanı; SIOPEL grubu ve Çocuk Onkoloji Grubu'na (COG) göre değişmektedir. SIOPEL grubu cerrahi öncesi kemoterapi, COG grubu ise; kitlenin total olarak çıkarılabileceği hastalarda öncelikli olarak cerrahi tedavi yapılmasını önermektedir (3). Tam rezeksiyon yapılamayacak hastalarda, kemoterapi ile kitlenin boyutları küçültüldükten sonra cerrahi tedavi uygulanmaktadır (16). Cerrahi uygulanmayacak boyutlarda veya yerleşimde olan hastalara ise karaciğer nakli önerilmektedir (17). Bizim merkezimizde de hepatoblastom tanılı hastalarda sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi prensibi benimsenmiştir. Cerrahi öncesi evresine göre PLADO ve/veya süper PLADO protokolü (4 veya 6 kür) sonrasında cerrahi tedavi uygulandı. Hepatoselüler kanser tanısı ile izlenen hastaya da kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulandı.

Karaciğerin farklılaşmamış embriyonel sarkomu, nadir bir malign karaciğer kanseridir (10,18). Total cerrahi rezeksiyona ek olarak, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin kombinasyonu ile daha iyi bir sağkalım sağlanmaktadır (18). Undiferansiye karaciğer sarkomu tanısı ile izlenen hastamıza öncelikle cerrahi ardından adjuvan kemoterapi verildi.

Hepatoblastomlu çocuklarda %20 oranında akciğer metastazı saptanmaktadır (19). Hepatosellüler karsinomlu hastalarda bu oran daha yüksektir (8). HSK ve farklılaşmamış KC sarkomu tanılı hastamızda uzak organ metastazı saptanmadı. Hepatoblastom tanılı olgularımız değerlendirildiğinde bu oran %30 civarında olup daha yüksekti ve bu durum hastalarımızın ileri evre hastalık bulguları ortaya çıkana kadar hastaneye başvurmamasına bağlanmıştır.

The Children's Hepatic Tumors International Collaboration tarafından; ileri PRETEXT evresi, düşük a-fetoprotein (AFP; <100 ng/mL) ve metastatik hastalık daha kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılan parametreler olarak belirlenmiştir (20). Bazı çalışmalarda ise çok düşük

doğum ağırlıklı olgularda progresyonun daha hızlı olduğu bildirilmektedir (21). Bizim karaciğer nakli sırasında rezeksiyon materyalinde damar invazyonu saptanan hastamız, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğum öyküsü olan bir hastaydı. Kaybedilen hepatoblastom tanılı bir diğer hastanın ise AFP değeri tanı anında yaşı ile uyumlu sınırlar içindeydi. Hasta sayımız kısıtlı olması sebebi ile bu faktörlerin prognoza etkisi değerlendirilememiştir.

Özellikle hepatoblastomlu çocuklar için prognoz, kemoterapi, cerrahi rezeksiyon ve postoperatif bakım şartlarındaki gelişmeler sayesinde önemli ölçüde iyileşmiştir (22). Hepatoblastomda; hastalısız sağkalım oranları evreye göre değişir ve iyi risk özellikleri taşıyan hastalarda %90'dan fazladır (19). Hepatoselüler kanser tanılı hastalarda bu oran belirgin şekilde düşmektedir (8). Karaciğer nakli ve kemoterapi kombinasyonu ile ileri evre olgularda bile iyi sonuçlara ulaşılabileceği bildirilmektedir (23). Merkezimizde sisplatin bazlı kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Cerrahi tedavi ve kemoterapi kombinasyonu ile yüksek yaşam oranları elde edilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ancak; bu tümörlerin nadir olarak görüldüğü düşünüldüğünde sonuçlarımız yüksek yaşam oranları elde edildiğini göstermesi sebebi ile değerlidir.

Sonuç

Sonuç olarak; karaciğer malign tümörü olan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirerek, tek merkez deneyimi sunmayı amaçladık. Hasta sayımız kısıtlıdır. Ancak çocukluk çağındaki KC kanserleri için oldukça iyi yaşam oranlarını içermektedir. Kemoterapiye bağlı uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesi için uzun soluklu takip sürelerini içeren çalışmalar planlanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nden 30/07/2019 tarihinde 2019-232 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.G., D.Ö., A.Y.E., İ.Y.B., A.K.Y., C.B.A., S.E., A.D., C.İ.Ö., E.Ş., A.E., Konsept: Z.G., D.Ö., Dizayn: Z.G., D.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Z.G., A.Y.E., Analiz veya Yorumlama: Z.G., D.Ö., Literatür Arama: Z.G., D.Ö., İ.Y.B., A.K.Y., Yazan: Z.G., D.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Chavhan GB, Siddiqui I, Ingley KM, et al. Rare malignant liver tumors in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49:1404-1421.
- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:632-638.
- Tanyel FC. Karaciğer tümörleri. *Çoc. Cer. Derg.* 2016;30:441-451.
- Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist.* 2008;13:812-820.
- Finogold MJ, Egler RA, Goss JA, et al. Liver tumors: pediatric population. *Liver Transpl.* 2008;14:1545-1556.
- Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34:192-200.
- Pateva IB, Egler RA, Stearns DS. Hepatoblastoma in an 11-year-old: Case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e5858.
- Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25:265-275.
- Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol.* 2007;16:195-203.
- Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol.* 2014;6:486-495.
- Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet.* 1992;43:1023-1025.
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1797-1803.
- Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis.* 2015;19:433-447.
- Perilongo G, Shafford EA. Liver tumours. *Eur J Cancer.* 1999;35:953-959.
- Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* 2000;36:1418-1425.
- Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials - clinical lessons learnt. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:470-479.
- Emre S, Umman V, Rodriguez-Davalos M. Current concepts in pediatric liver tumors. *Pediatr Transplant.* 2012;16:549-563.
- Gao J, Fei L, Li S, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013;5:739-742.
- Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, et al. Hepatoblastoma-The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel).* 2018;6:1.
- Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23:79-95.
- Divarçı E, Çelik A. Çocuklarda Solid Karaciğer Tümörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics.* 2015;5:10-19.
- Khaderi S, Guiteau J, Cotton RT, et al. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population. *World J Transplant.* 2014;4:294-298.
- Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, et al. Effect of Liver Transplant on Long-term Disease-Free Survival in Children With Hepatoblastoma and Hepatocellular Cancer. *JAMA Surg.* 2015;150:1150-1158.

The Effect of Obesity on COVID-19 Course

Obezitenin COVID-19 Seyrine Etkisi

Belgin Coşkun¹, Müge Ayhan¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, Rahmet Güner², Eragül Akıncı³, Bircan Kayaaslan²,
Adalet Altunsoy Aypak³, İmran Hasanoğlu², Ayşe Kaya Kalem², Fatma Eser², Yeşim Aybar Bilir¹, Burcu Özdemir¹

¹Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

³Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Clinical features and risk factors are highly variable for Coronavirus disease-2019 (COVID-19). Researchers investigate for the prediction of people who have high risk of developing severe illness and dying. The aim of this study is to examine the effect of obesity on the course of COVID-19.

Materials and Methods: Patients with laboratory confirmed COVID-19 were retrospectively screened between March 11 and April 30. Anthropometric measures including standing height and body weight were measured at admission. Body mass index (BMI) was calculated and patients were classified into three groups as BMI<25, BMI 25-29.99, and BMI≥30 according to the guidelines for the diagnosis and treatment of obesity in Turkey.

Results: A statistically significant correlation was found between BMI and disease severity and intensive care unit admission ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively). A significant relationship was found between the BMI and support of invasive mechanical ventilation ($p=0.007$). Mortality rates of the patients were also significantly different in BMI groups ($p=0.030$). The mortality rate was 1.1% in patients with a BMI <25 and 1.3% in patients with a BMI 25-29.99. However, mortality rate was 8.6% in patients with a BMI ≥30.

Conclusion: The relationship between infectious diseases and obesity has not been established yet. Immune system deficiency, obesity-related comorbidities and respiratory tract abnormalities may cause poor prognosis of infectious diseases. So early detection and aggressive treatment for obese patient with COVID-19 is very important.

Key Words: Obesity, COVID-19, Infection Diseases

Öz

Amaç: Klinik özellikler ve risk faktörleri, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) için oldukça değişkendir. Ağır hastalığa yakalanma ve ölme riski yüksek olan kişileri öngörmek için çeşitli araştırmalar yapılıyor. Bu çalışmanın amacı obezitenin COVID-19 seyrine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarca doğrulanmış COVID-19'ü olan hastalar, 11 Mart ile 30 Nisan tarihleri arasında retrospektif olarak tarandı. Yatışta antropometrik ölçümlerden boy ve vücut ağırlığı ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve hastalar Türkiye obezite tanı ve tedavi kılavuzlarına göre VKİ<25, VKİ 25-29,99 ve VKİ≥30 olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: VKİ ile hastalık şiddeti ve yoğun bakım ünitesine yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). VKİ ile invazif mekanik ventilasyon desteği arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,007$). Hastaların ölüm oranları da VKİ gruplarında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,030$). Ölüm oranı VKİ <25 olan hastalarda %1,1, VKİ 25-29,99 olan hastalarda %1,3 idi. Ancak VKİ 30 olan hastalarda ölüm oranı %8,6 olarak saptandı.

Sonuç: Enfeksiyon hastalıkları ile obezite arasındaki ilişki net bir şekilde kurulamamıştır. Bağışıklık sistemi yetersizliği, obezite ile ilişkili komorbiditeler ve solunum yolu anormallikleri bulaşıcı hastalıkların kötü prognozuna neden olabilir. Bu nedenle COVID-19 ile izlenen obez hasta için erken teşhis ve agresif tedavi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, COVID-19, Enfeksiyon Hastalıkları

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Belgin Coşkun

Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

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

Received/Geliş Tarihi: 02.04.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 04.05.2021

©Copyright 2021 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

On February 11, 2020, the World Health Organization (WHO) named the pneumonia with unknown etiology as Coronavirus disease-2019 (COVID-19). Clinical features and risk factors are highly variable for COVID-19. COVID-19 can be asymptomatic, mild or severe forms. So researchers investigate for prediction of people who have high risk of developing severe illness and dying. Chronic conditions such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), chronic lung diseases (CLD) and cardiovascular diseases, increase the risk for severe COVID-19 (1,2). Recent study have linked obesity to more severe COVID-19 illness and mortality (3,4). Obesity leads to dysregulated immune response. This is very important for infection diseases. The aim of this study is to examine the effect of obesity on COVID-19 course.

Materials and Methods

Patients with laboratory confirmed COVID-19 who were admitted to the main pandemic hospital in Turkey, between March 11 and April 30, were retrospectively screened. Patients with COVID-19 were confirmed by a positive result from real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay with nasal and pharyngeal swab specimens for severe acute respiratory syndrome causing Coronavirus-2 RNA. The clinical data of 335 patients have been obtained. Patients who were under the age of 18, underweight [body mass index (BMI)<18.5], pregnant, using steroid therapy and who had malignancy were excluded. A total of 229 patients were included in the final analysis. Cases were diagnosed on the basis of interim guidance of WHO (5). Patients were classified into three groups as mild disease, pneumonia and severe pneumonia (Table 1). Clinical symptoms, signs and laboratory data were obtained from medical records of hospital. Anthropometric measures including standing body weight and height were measured at admission, with no shoes and light indoor clothing. Weight was measured to the nearest 0.1 kg and height was measured to the nearest 0.1 cm and BMI was calculated as weight divided by height, expressed as kilogram per square meter. Patients were classified into three

groups as BMI <25, BMI 25-29.99 and BMI ≥30 according to Turkey obesity diagnosis and treatment guidelines. This study was approved by Locals Ethics Committee (date: 21.05.2020, number: E1-20-623) and by Ministry of Health (number: 2020-05-07T08_51_26.xml).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using Statistical Package for the Social Sciences (Version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. The normal distribution of the data was tested with the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics of categorical variables were reported as number and percentage (%). Descriptive statistics of continuous variables were reported as mean ± standard deviation or median ± interquartile range (minimum-maximum) according to data normality distribution. Relationships between BMI level and socio-demographic characteristics, smoking, symptoms, comorbidity, disease severity, need for intensive care, need for mechanical ventilation, and mortality were investigated using the chi-square test or Fisher's exact test, depending on the number of data in the crosstab cells. Relationships between continuous variables were evaluated with the Pearson correlation coefficient. Hospitalization durations of the patients between 3 different BMI groups were compared using the One-Way ANOVA test. Post-hoc pairwise comparison tests with Bonferroni correction were used to determine which groups caused the difference. Covariance analysis (ANCOVA) was used to compare the length of hospital stay by statistically controlling the effect of patient ages among the BMI groups. Since the data was not normally distributed between two different BMI groups, the length of ICU stay was compared with the Mann-Whitney U test. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

Two hundred and twenty-nine patients were included in the study. One hundred and twenty-two (53.3%) of patients were female and 107 (46.7%) were male. The mean age of the patients was 45.16 ± 16.19 (18-86). The seventy-six (33.2%) patients were BMI <25.95 (41.5) patients were BMI 25-29.99

Table 1: Study groups

Mild disease	<ul style="list-style-type: none"> - Positive results of RT-PCR for SARS-CoV-2 - Uncomplicated upper respiratory tract viral infection symptoms of COVID-19 such as fever, fatigue, cough, anorexia, muscle pain, headache and sore throat. Patients may also experience diarrhea, nausea and vomiting. - No typical computed tomography (CT) image abnormalities of viral pneumonia
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Positive results of RT-PCR for SARS-CoV-2 - Fever or fatigue, cough (with or without sputum production), anorexia, malaise, muscle pain, sore throat, dyspnea, nasal congestion, headache, diarrhea, nausea, and vomiting - Typical CT image abnormalities of viral pneumonia.
Severe pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Shortness of breath, respiratory rate (RR) ≥30 times/min. - Oxygen saturation (resting state) ≤93% on room air

RT-PCR: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction, SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome causing Coronavirus-2, COVID-19: Coronavirus Disease-2019, min: Minute

and 58 (25.3%) patients were BMI ≥ 30 . Female and male ratios were similar between BMI groups ($p=0.074$) (Table 2). Patient ages were statistically significantly different between BMI groups ($p<0.001$).

In the BMI groups, the gender distribution, smoking rates, and symptom rates were similar ($p=0.074$, $p=0.707$, $p=0.112$, respectively) (Table 2), and the rates of comorbidity were significantly different ($p=0.032$). The distributions of coronary artery, CLD and kidney disease were similar ($p=0.581$, $p=0.412$, $p=0.091$, respectively). The distribution of DM and HT was significantly different between BMI groups ($p=0.027$, $p=0.047$, respectively).

A statistically significant correlation was found between BMI and disease severity ($p<0.001$, Table 3). A significant correlation was found between the BMI and intensive care unit (ICU) admission ($p<0.001$), (Table 3). A significant relationship was found between the BMI and support of invasive mechanical ventilation ($p=0.007$) (Table 3). While the support of mechanical ventilation was required in 1.3% of the patients with a BMI <25 and in 1.1% of the patients with a BMI 25–29.99, support of

mechanical ventilation was required in 10.3% of the patients with a BMI ≥ 30 . Mortality rates of the patients were also significantly different in BMI groups ($p=0.030$) (Table 3). Since the mean age of the patients in the BMI groups was statistically significantly different, the patients were divided into two groups as under 60 and over 60 and a statistically significant relationship was found between BMI level and disease severity in both age groups (age <60 : $p<0.001$; age ≥ 60 : $p=0.026$) (Table 4). In patients under the age of 60: Mild disease was observed in 44.4% of patients with a BMI <25 , while 24.3% of patients with a BMI 25–30 and 21.6% of patients with a BMI ≥ 30 had mild disease. In patients aged 60 and above, mild disease was observed in 50% of those with a BMI <25 , while 12% of patients with a BMI 25–29.99 and 9.5% of patients with a BMI ≥ 30 had mild diseases.

The comparison of hospital stay times between research groups is given in Table 5. The length of stay in hospital was statistically significantly different between the groups ($p=0.001$). The post-hoc double comparison test was performed to determine the groups where the difference

Table 2: Comparison of gender, smoking, symptom and comorbidity distributions of patients between BMI groups

		BMI Groups			Total (n=229)	p-values
		<25 (n=76)	25-30 (n=95)	>30 (n=58)		
Gender	Female	35 (46.1%)	49 (51.6%)	38 (65.5%)	122 (53.3%)	0.074 ^a
	Male	41 (53.9%)	46 (48.4%)	20 (34.5%)	107 (46.7%)	
Smoking		9 (11.8%)	9 (9.5%)	8 (13.8%)	26 (11.4%)	0.707 ^a
Symptoms		69 (90.8%)	93 (97.9%)	54 (93.1%)	216 (94.3%)	0.112 ^b
Comorbidity		15 (19.7%)	32 (33.7%)	23 (39.7%)	70 (30.6%)	0.032^a
Coronary artery		2 (2.6%)	6 (6.3%)	3 (5.2%)	11 (4.8%)	0.581 ^b
HT		5 (6.6%)	17 (17.9%)	13 (22.4%)	35 (15.3%)	0.027^a
DM		5 (6.6%)	8 (8.4%)	11 (19.0%)	24 (10.5%)	0.047^a
CLD		4 (5.3%)	5 (5.3%)	6 (10.3%)	15 (6.6%)	0.412 ^b
Kidney disease		0 (0%)	4 (4.2%)	0 (0%)	4 (1.7%)	0.091 ^b

^aChi-square test, ^bFisher's exact test

DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, CLD: Chronic lung disease, BMI: Body mass index

Table 3: Comparison of disease severity, intensive care need, mechanical ventilation need and patient conditions among BMI groups

		BMI groups			Total (n=229)	p-values
		<25 (n=76)	25-30 (n=95)	>30 (n=58)		
Disease severity	Mild disease	34 (44.7%)	20 (21.1%)	10 (17.2%)	64 (27.9%)	<0.001^a
	Pneumonia	41 (53.9%)	64 (67.4%)	27 (46.6%)	132 (57.6%)	
	Severe pneumonia	1 (1.3%)	11 (11.6%)	21 (36.2%)	33 (14.4%)	
Need for intensive care		1 (1.3%)	6 (6.3%)	14 (24.1%)	21 (9.2%)	<0.001^a
Need for mechanical ventilation		1 (1.3%)	1 (1.1%)	6 (10.3%)	8 (3.5%)	0.007^b
Mortality rate		1 (1.3%)	1 (1.1%)	5 (8.6%)	7 (3.1%)	0.030^b

^aChi-square test, ^bFisher's exact test

BMI: Body mass index

Table 4: Comparison of COVID-19 disease severity at different ages between BMI groups

Age group	Disease severity	BMI Groups			Total	p-values
		<25	25 - 30	>30		
<60	Mild disease	32 (44.4%)	17 (24.3%)	8 (21.6%)	57 (31.8%)	<0.001 ^a
	Pneumonia	39 (54.2%)	48 (68.6%)	20 (54.1%)	107 (59.8%)	
	Severe pneumonia	1 (1.4%)	5 (7.1%)	9 (24.3%)	15 (8.4%)	
	Total	72	70	37	179	
≥60	Mild disease	2 (50%)	3 (12%)	2 (9.5%)	7 (14%)	0.026 ^b
	Pneumonia	2 (50%)	16 (64%)	7 (33.3%)	25 (50%)	
	Severe pneumonia	0 (0%)	6 (24%)	12 (57.1%)	18 (36%)	
	Total	4	25	21	50	

^aChi-square test, ^bFisher's exact test
 COVID-19: Coronavirus disease-2019, BMI: Body mass index

Table 5: Comparison of the length of stay in the hospital between BMI groups

Length of hospital stay	BMI Groups			p-values	Post-hoc p-values with Bonferroni corrections
	<25 (1) (n=76)	25-30 (2) (n=95)	>30 (3) (n=58)		
One-Way ANOVA	9.76±4.15 (8.81-10.71)	12.32±5.36 (11.22-13.41)	12.28±6.95 (10.45-14.10)	0.001 ^a	1-2: 0.002 1-3: 0.019 2-3: 1.000
ANCOVA	10.35±5.51 (9.11-11.6)	12.18±5.34 (11.1-13.26)	11.73±5.45 (10.32-13.14)	0.094 ^b	-

^aOne-Way ANOVA test with mean ± standard deviation (95% confidence interval for mean)
^bANCOVA test with mean ± standard deviation (95% confidence interval for mean)
 BMI: Body mass index, ANOVA: Analysis of variance, ANCOVA: Analysis of covariance

originated. The length of stay in hospital of the patients with a BMI 25-29.99 was 11±5 (4-38), BMI≥30 was 11±5 (2-52) and BMI <25 was 9±5 (2-26). The length of stay in hospital of the patients with a BMI 25-29.99 and BMI≥30 were significantly higher than BMI<25 (respectively, p=0.002, p=0.019) (Table 5, Figure 1). The mean age of the patients in the BMI groups was statistically significantly different (p<0.001) and there was a weakly significant linear relationship between age and length of hospital stay (r=0.282, p<0.001). Therefore, keeping the age of the patients under control with ANCOVA among the BMI groups, the hospitalization periods of the patients were compared. In the model, the effect of age on the length of stay in hospital was significant (p<0.001). After controlling for patient ages (The mean age in all groups was evaluated as 45.16), no significant difference was found between the length of hospital stay between BMI groups (p=0.094), (Table 5).

The comparison of the length of the stay in ICU between the study groups is given in Table 5. There was only 1 patient in the group with a BMI<25 who was admitted to intensive care so the BMI groups were combined. The length of stay in the ICU was similar between the patient groups with BMI<30 and BMI≥30 (p=0.636), (Table 5,6, Figure 2).

Since there was no significant relationship between patient ages and the length of stay in ICU (p=0.623), the effect of age was not taken into account when comparing intensive care hospitalization periods.

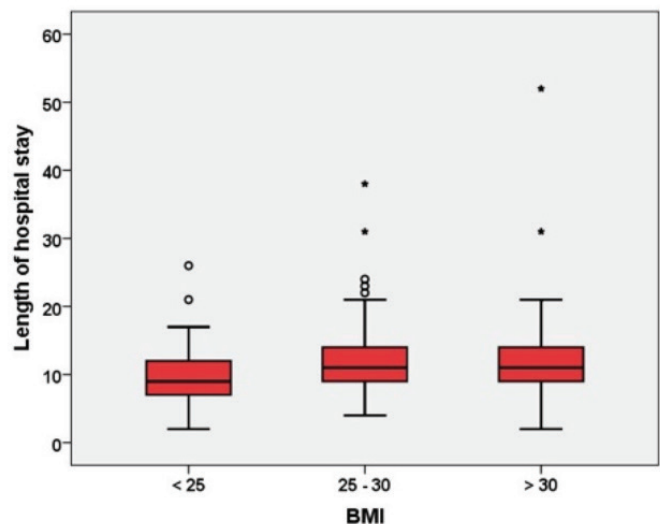
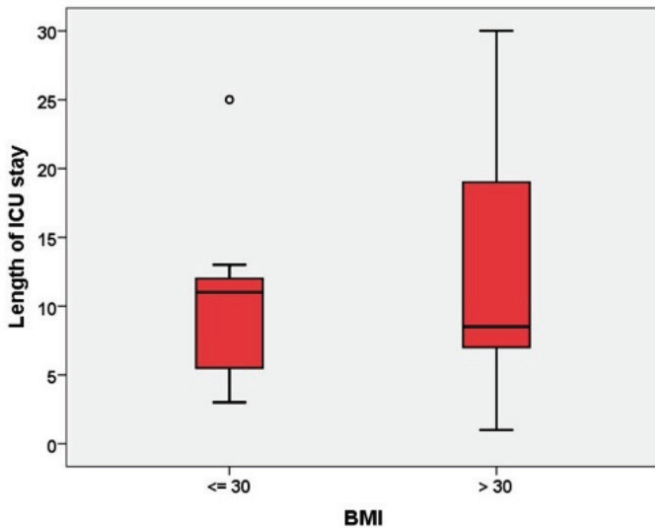


Figure 1: Length of hospital stay
 BMI: Body mass index

Table 6: Comparison of the length of stay in the intensive care unit between BMI groups

	BMI groups		p-values
	≤30 (n=7)	>30 (n=14)	
Length of ICU stay	11±8 (3-25)	8.5±12 (1-30)	0.636

Mann-Whitney U test with median ± interquartile range (minimum-maximum)
 BMI: Body mass index, ICU: Intensive care unit

**Figure 2: Length of intensive care unit (ICU) stay**

BMI: Body mass index

Discussion

Obesity, which is accepted as a multifactorial and complex disease negatively affects health. It is the second most important cause of preventable deaths after smoking today. Interest in the interactions between infections and obesity has been prompted by the influenza H1N1 pandemic. A global study conducted by WHO included 70,000 laboratory confirmed cases with H1N1 indicated a clear association between obesity and poor outcome in H1N1 (6). Some of reports have linked obesity is associated with severe COVID-19 illness and death (7). In our study, the rates of BMI levels of the patients in the mild disease, pneumonia and severe pneumonia groups were significantly different ($p<0.001$). Severe disease was observed in 1.3% of patients with a BMI <25 , while 11.6% of patients with a BMI 25-29.99 and 36.2% of patients with a BMI ≥ 30 had severe disease. Disease severity was correlated with the increase in BMI. In our study, the mean age of the patients between BMI groups was statistically significantly different ($p<0.001$). Older age was associated with increased risk of severe disease. In our study, after adjustment for age increased BMI was also correlated with disease severity but

older age was associated with length of stay in hospital. A study from New York including 3615 objects, patients with a BMI <30 and BMI between 30-34.9 were compared. Patients with a BMI between 30-34.9 were 2.0 and 1.8 times more admitted to ICU (3). The risk for mechanical ventilation in patients with COVID-19 in ICU was more than seven-fold higher for those with BMI >35 compared with BMI <25 kg/m² (4). In our study, consistently with the literature a significant correlation was found between the BMI and ICU admission and mechanical ventilation support ($p<0.001$ and $p=0.007$ respectively) (Table 3).

The relationship between infectious diseases and obesity has not been established yet. Immune system deficiency, respiratory tract abnormalities, and obesity-related comorbidities may cause poor prognosis of infectious diseases (8). Obesity causes reduced expiratory reserve volume, functional residual capacity and ventilation/perfusion abnormalities. Sleep apnea syndromes is commonly associated with obesity too (9). Obesity has various effects on the immune system (10). Adipocytes and immune system cells show similarities in function and structure of various inflammatory mediators (10). The differentiation of macrophages has been shown to be affected by the presence of obesity and complex interactions take place between immune and metabolic system cells (8). Obesity disrupt the well-balanced system of adipocytes and immune system cells. This leads to dysregulated immune response, impaired chemotaxis and altered macrophage differentiation. Leptin plays a key role in linking nutritional status with T-cell function. As a result of the increase in leptin, CD 8+ T-cells, natural killer cells activity and antigen presentation of dendritic cells decrease (8). Adiponectin has been used to predict mortality in critically ill patients upon admission to the ICU (11). Obesity is strongly associated with circulating levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen. High levels of CRP and fibrinogen cause chronic inflammation. It is explaining the increased risk of atherosclerotic disease associated with obesity (12). Serum angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) plays important role in the course of COVID-19. ACE-2 enzyme is expressed in adipose tissue (13). Therefore, as the amount of adipose tissue increases, ACE-2 expression also increases.

Obesity is a confirmed cause of DM and cardiovascular disease, leading to higher overall mortality (14). DM was associated with a higher mortality rate, severe COVID-19 and acute respiratory distress syndrome (15). In our study, DM and HT was significantly different between BMI groups ($p=0.027$ and $p=0.047$, respectively).

Study Limitations

Our study has some limitations. The number of patients was not equal among the study groups. And our study sample size was small.

Conclusion

In conclusion, the risk of severe diseases is high in obese patients. So early detection and aggressive treatment for obese patient is very important. In our study sample size was small. Further studies are needed to understand the impact of obesity on COVID-19 severity and the mechanisms behind this with larger patients groups.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by Ankara City Hospital Clinical Researchs Locals Ethics Committee (date: 21.05.2020, number: E1-20-623) and by Ministry of Health (number: 2020-05-07T08_51_26.xml).

Informed Consent: Patients were retrospectively screened.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.C., M.A., E.M.S., A.A.A., B.K., R.G., İ.H., A.K.K., F.E., E.A., Concept: B.C., R.G., Design: B.C., R.G., Data Collection or Processing: Y.A.B., B.Ö., B.C., M.A., E.M.S., Analysis or Interpretation: B.C., M.A., E.M.S., Literature Search: B.C., Writing: B.C., M.A.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study received no financial support.

References

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-1242.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71:896-897.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1195-1199.
- Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.
- Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8:e1001053.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *MedRxiv*. 2020.
- Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:333-340.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13:203-210.
- Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2:131-140.
- Koch A, Sanson E, Voigt S, et al. Serum adiponectin upon admission to the intensive care unit may predict mortality in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26:166-174.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1407-1415.
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*. 2020;21:e13034.
- Xu L, Lam TH, Jiang CQ, et al. Adiposity and incident diabetes within 4 years of follow-up: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Diabet Med*. 2017;34:1400-1406.
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:395-403.

Predictors of Success in Sialendoscopy

Sialendoskopide Başarının Göstergeleri

Levent Yücel¹, Zahide Çiler Büyükkatalay², Ozan Bağış Özgürsoy²

¹University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Sialolithiasis accounts for about 50% of major salivary gland diseases. Sialendoscopy allows direct visualization of the salivary duct through a small-caliber endoscope and treatment of sialolithiasis. In spite of developing technologies and techniques, there may be some difficulties or limitations in the sialendoscopic approach. The purpose of this study is to evaluate the outcomes of sialendoscopic procedures at our department.

Materials and Methods: Medical records of 34 patients, who underwent sialendoscopy between December 2015 and September 2018, were retrospectively reviewed, and surgical data, success rates, stone characteristics and complications were noted.

Results: Sialendoscopy was performed in the submandibular gland in 26 (76.5%) patients and in the parotid gland in the remaining 8 (23.5%) patients. The mean sialolith size and number were 6.5 mm and 1.5, respectively. The sialoliths were located in the duct in 22 (64.7%) patients and in the hilum in 12 (35.3%) patients. The sialoliths were mobile in 15 (44.1%) patients and immobile in 11 (32.4%) patients. Diagnostic and therapeutic sialendoscopy were successfully performed in 33 (97.1%) patients and 25 (73.5%) patients, respectively. There was not statistically significant difference between success rates and sialolith dimensions ($p>0.05$); however, a statistically significant difference was found between success rates when the localization and mobility of sialoliths were taken into account ($p=0.004$, $p=0.018$).

Conclusion: Sialendoscopy is a minimally invasive and reliable surgical technique in the treatment of sialolithiasis, which can be affected by many factors such as size, localization, mobility, number of sialoliths, surgeon's experience, and the availability of the sialendoscopic equipment.

Key Words: Diagnosis, Endoscopy, Therapeutics, Salivary Glands, Salivary Gland Calculi

Öz

Amaç: Tükürük bezi taşları, tükürük bezi hastalıklarının yaklaşık %50'sini oluşturur. Sialendoskopi, küçük kalibreli bir endoskop aracılığıyla tükürük kanalının doğrudan görüntülenmesine ve tükürük bezi taşlarının tedavisine olanak sağlar. Gelişen teknoloji ve tekniklere rağmen, sialendoskopik yaklaşımda bazı zorluklar veya sınırlamalar olabilir. Bu çalışmanın amacı, bölümümüzde sialendoskopik işlemlerin sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2015 ile Eylül 2018 tarihleri arasında sialendoskopi yapılan 34 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi ve cerrahi veriler, başarı oranları, taş özellikleri ve komplikasyonlar not edildi.

Bulgular: Sialendoskopi 26 (%76,5) hastada submandibuler bezde, kalan 8 (%23,5) hastada parotis bezinde yapıldı. Ortalama taş boyutu ve sayısı sırasıyla 6,5 mm ve 1,5 idi. Taşlar 22 hastada (%64,7) kanalda ve 12 hastada (%35,3) hilumda yerleşmişti. Taşlar 15 hastada (%44,1) hareketli, 11 hastada (%32,4) hareketsizdi. Tanı ve tedavi amaçlı sialendoskopi sırasıyla 33 (%97,1) ve 25 (%73,5) hastada başarıyla uygulandı. Başarı oranları ile taş boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak, taşların lokalizasyonu ve hareketliliği dikkate alındığında başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,004$, $p=0,018$).

Sonuç: Sialendoskopi boyut, lokalizasyon, hareketlilik, taş sayısı, cerrahin deneyimi ve sialendoskopik ekipmanın mevcudiyeti gibi birçok faktörden etkilenebilen tükürük bezi taşlarının tedavisinde minimal invaziv ve güvenilir bir cerrahi tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Tanı, Endoskopi, Tedavi, Tükürük Bezleri, Tükürük Bezi Taşları

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Levent Yücel

University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 304 57 17 E-mail: leventyucel51@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9045-4636

Received/Geliş Tarihi: 18.12.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 13.01.2021

©Copyright 2021 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

Recurrent pain and swelling of the gland are the main symptoms of sialolithiasis that is the most common non-neoplastic salivary disorder. Sialolithiasis accounts for about 50% of major salivary gland disease. It may be caused by sialoliths, ductal stenosis, plugs, foreign bodies, or anatomical variants of the ductal system (1-3). Eighty percent of sialolith formation is in the submandibular gland, the other 20% occurring in the parotid gland (4).

Sialendoscopy allows direct visualization of the salivary duct through a small-caliber endoscope. Katz described first this technique in 1991 for the removal of sialoliths; since then, many different devices of various diameters have been developed (5). Sialendoscopy is mostly used in the treatment of sialolithiasis. Furthermore, it is used in sialadenitis due to radioactive iodine, Sjögren syndrome, and juvenile recurrent parotitis (6-8).

There are many advantages of endoscopic management of obstructive diseases of the ductal systems of salivary glands such as the avoidance of external scarring, gland preservation, endoscopic visualization of the pathologic process, same-day surgery, and shorter recovery and inpatient stay. Most importantly, sialendoscopy avoids injury to the hypoglossal nerve, lingual nerve, marginal mandibular nerve, and facial nerve (9). The success rate of sialendoscopy is between 83-89% for submandibular and parotid stones (10). However, in spite of developing technologies and techniques, there may be some difficulties or limitations in the sialendoscopic approach. The purpose of this study was to evaluate patients who underwent sialendoscopy with regard to surgical technique, complications, follow-up results and to determine the predictors of success and failure.

Materials and Methods

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The Local Ethics Committee of Ankara University Medical School granted approval for this retrospective data analysis (date: 24.07.2017, no: 12-694-17). All sialendoscopy procedures performed at the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery from December 2015 to September 2018 were retrospectively reviewed. Patients with benign or malignant salivary gland disease, those underwent radiotherapy and pediatric cases were excluded from the study. Demographic characteristics; symptoms and duration of symptoms; localization and mobility of sialoliths; intraoperative findings and complications; surgical technique (papillotomy, stent use, necessity of marsupialization, laser use); diagnostic and therapeutic success rates; necessity and indicators of open surgery; length of hospital stay; mean follow-up time and

complications during follow-up; and patient satisfaction were evaluated.

The surgery was performed under general anesthesia without premedication including atropine. We used 1 mm and 1.3 mm Marchal all-in-one sialendoscopes (All-in-one sialendoscope; Karl Storz, Tuttlingen, Germany). The standard approach of the sialendoscopy was to find and dilate the papillae in both the submandibular and parotid gland or conduct a papillotomy when necessary. After the guide wire was inserted into the duct, it was visualized via the sialendoscope. When a stone was detected, the localization of the stone, its relation to the lumen, and the presence of additional stones were evaluated. We tried to remove the stones with either the 0.4 mm or 0.6 mm stone extractor or the basket with 4 wires (Stone retrieval baskets; Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Laser application was performed 0.8 Joule power with the Dornier Medilas H Solvo device (Medilas H Solvo; Dornier MedTech, Munich, Germany). At the end of the procedure, if we decided to insert a stent, a 22-gauge intravenous catheter of appropriate length was prepared and sutured with 5.0 prolene. Stents were kept in for 2-3 weeks. Before every procedure, 1 g ampicillin-sulbactam and 1 mg/kg methylprednisolone were administered to all patients. Oral amoxicillin-clavunate (2x1 g, 7 days), oral chlorhexidine mouthwash, and oral hygiene information were given, and the patients were discharged the day after surgery.

Prior to surgery, informed consent was obtained from all patients for a possible gland preserving combined approach (endoscopic visualization and an intraoral incision to remove the sialolith followed by a repair or marsupialization of the duct) and also for the use of salivary stents, and holmium laser for sialolith fragmentation.

Sialolith localizations were grouped as ductal or hilar in the submandibular gland; parenchymal or ductal in the parotid gland; and for the statistical evaluation, they were grouped as inside the duct or outside the duct. Sialolith mobility was grouped as mobile or wall-penetrating. Therapeutic success rates were analyzed regarding sialolith size, localization, and mobility. Diagnostic success criteria was the exposition of the duct via sialendoscopy. Therapeutic success criteria was the endoscopic removal of the stone. In some cases, the stone was not seen during sialendoscopy even in the tertiary ducts, although preoperative imaging showed a stone in the duct. These cases were considered successful if there was no stone in postoperative radiologic studies. The follow-up period was at least 16 months.

Statistical Analysis

The data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences version 15.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were presented as mean \pm standard deviation (SD) for numerical variables, and as categorical

variables and number of cases (%). Nominal variables were evaluated with Pearson's chi-square or Fisher's exact test. A result of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Sialendoscopy was performed in a total of 34 patients with sialolithiasis, 26 (76.5%) of them had stones in the submandibular gland and 8 (23.5%) of them had stones in the parotid gland. There were 18 male and 16 female patients. The mean age was 40.24 years [minimum (min): 18, maximum (max): 68, SD: 13.17].

In all patients, intermittent swelling in the gland area was the main symptom. Swelling and pain were present in 18 (52.9%) patients. The mean duration of symptoms was 35.6 months (SD: 42.24). An ultrasound was performed on 23 (67.6%) patients, computed tomography (CT) was performed on 30 (88.2%) patients, and magnetic resonance imaging was performed on 8 (23.5%) patients. All patients had a preliminary diagnosis of sialolithiasis.

Diagnostic sialendoscopy was successfully performed in 33 (97.1%) patients. Papilla could not be found in 1 (2.9%) patient. Papillotomies were required in 28 (85.3%) patients and there were mucous plaques with or without sialoliths in 28 (85.3%) patients.

Table 1: Properties of sialoliths according to ultrasound or computed tomography images

Variable	Mean ± Standard deviation n (%)
Sialolith size (mm)	6.5±3.34
Number of sialoliths	1.5±0.896
Localization	
Duct	22 (64.7%)
Hilum	12 (35.3%)
Mobility	
Mobile	15 (44.1%)
Penetrating the wall	11 (32.4%)
No sialolith	6 (17.6%)
Unable to reach the sialolith	2 (5.9%)

*min: Minimum, max: Maximum, n: Number of patients

Table 2: Comparison of the success rate according to sialolith size

		n (%)	Size		Total	p-value
			≤5 mm	>5 mm		
Success	Yes	n (%)	14 (56)	11 (44)	25 (100)	0.125
		Ratio in size category (%)	87.5	61.1		
	No	n (%)	2 (22.2)	7 (78.8)	9 (100)	
		Ratio in size category	12.5	39.9		
Total	Rate in success (%)		47.1	52.9	100	
	Sialolith size ratio, n (%)		16 (100)	18 (100)	34 (100)	

*n: Number of patients

The properties of the sialoliths were summarized in Table 1.

Therapeutic sialendoscopy was performed successfully in 25 (73.5%) patients. Endoscopic-assisted sialolith removal was successfully performed in 6 (17.6%) patients. We used laser in 5 (14.7%) patients. Therapeutic sialendoscopy failed in 9 (26.5%) patients: In 1 (11.1%) patient due to the absence of papilla, in 2 (22.2%) patients due to narrow ducts and, in 6 (66.6%) patients due to the sialolith penetrating the wall of the parenchyma, hilum, or duct. There was 1 stricture formation found in the Wharton's duct of a patient with a 13 mm stone penetrating the duct wall. Management of choice for the 9 patients in whom the procedure failed was gland excision in 4 (11.8%) patients, and follow-up in 5 (14.7%) patients.

When the sialolith sizes were grouped as 5 mm or less, and greater than 5 mm, there was no statistically significant difference in therapeutic success between these groups. ($p = 0.125$; Table 2).

The sialoliths were in the duct of 22 (64.7%) patients and in the hilum of 12 (35.3%) patients. Out of 9 (26.5%) unsuccessful cases, stones were in the hilum in 7 (77.8%) patients and in the duct in the remaining 2 (22.2%) patients. A statistically significant difference was detected when the therapeutic success was analyzed according to the sialolith localization ($p = 0.004$).

When the results were evaluated in terms of mobility of the sialoliths (Figure 1), 15 (44.1%) patients had mobile sialoliths, 11 (32.4%) patients had sialoliths that penetrated into the wall of the duct, and 8 (23.5%) patients did not have any sialoliths or we could not reach the sialoliths. Of the 25 successful patients, 14 (56.0%) had mobile sialoliths. Of these patients, 5 (20.0%) had sialoliths penetrating into the wall and 6 (24.0%) had no sialoliths. Those who did not have sialoliths were considered successful, and the 2 patients whose stones were not reached were considered unsuccessful. A statistically significant difference was detected when success was assessed according to mobility of the sialoliths ($p = 0.018$).

An intraoperative complication occurred in a total of 7 (20.6%) patients: in the parotid gland of 2 (5.9%) patients

and in the submandibular gland of 5 (14.7%) patients. These complications were a minor ductal injury in 6 (85.7%) patients, which did not require further intervention, and a major ductal injury in only 1 (14.3%) patient. In this patient, the submandibular gland had to be removed because the stone was penetrating into the duct wall and localized way proximal. In 1 patient with a minor ductal injury, the basket was also broken, however the broken basket could be removed with no major injury (Figure 2).

Ductal incision and marsupialization were performed in 7 (21.2%) patients. In all of these patients, removal of the sialoliths was performed via endoscopic-assisted intervention. Stents were placed in 12 (36.4%) patients. Patients were discharged after a mean 1.67 days (min: 0; max: 6; SD: 1.44). The 4 (11.8%) patients in whom gland excision was performed were discharged after 4 days (min: 3; max: 5; SD: 1).

The mean follow-up period was 29.14 months (min: 16; max: 49; SD: 10.99). There were 30 (88.2%) patients that had no complaints, however 3 patients (8.8%) had a marked decrease in duration and recurrence of symptoms and 1 (2.9%) patient had recurrent symptoms. There was no need for further treatment or examination in the 5 (14.7%) patients in which the therapeutic sialendoscopy failed, as there was no complaint. For the patients whose symptoms partially regressed or did not regress, examinations are planned and follow-up is continued.

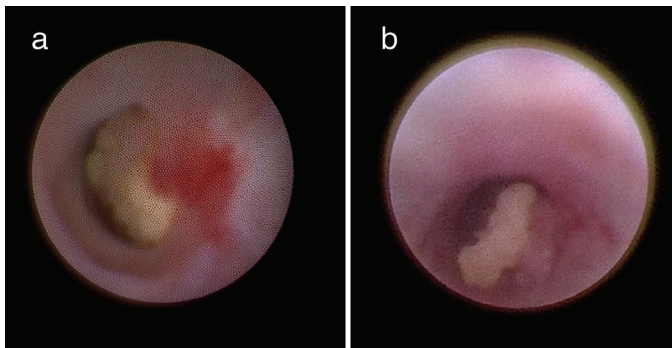


Figure 1: Sialolith penetrating the wall of the duct (a) and a mobile stone with mucous plaque (b)

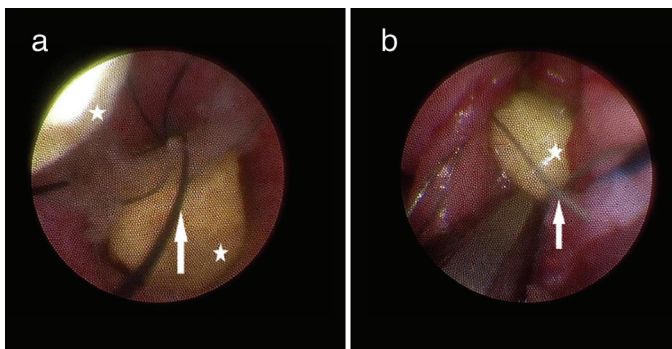


Figure 2: Broken basket (a) and removal from the papilla (b)

Arrow: Broken basket wires, Asterix: Sialolith

In the short- and long-term follow-up, no papillary stenosis was observed in any patient. However, 2 (5.9%) patients developed sialadenitis during the first postoperative week and regressed with oral antibiotic therapy, and 4 (11.8%) patients who underwent submandibular gland excision had complaints of dry mouth. No lingual or marginal mandibular nerve palsy was observed in these patients.

Discussion

Before sialendoscopy era, the treatment of choice for chronic sialadenitis has generally been the excision of the salivary gland. Gland excision has resulted in morbidity in different rates (11). However, in most of the cases, sialendoscopic treatment does not require salivary gland excision and the recovery of glandular function is usually feasible and satisfactory (12). Sialendoscopy is a minimally invasive and gland-protective surgery that is used for treatment of obstructive salivary gland disease. Sialendoscopy allows direct visualization of pathological process of the salivary ducts, removal of stones, and dilatation of the strictures (13). Sialendoscopy is used in many diseases such as sialolithiasis, juvenile recurrent parotitis, radioactive iodine-induced sialadenitis, chronic recurrent sialadenitis, and Sjögren's syndrome (2,10). Active sialadenitis may be the only contraindication for sialendoscopy.

The success rate of diagnostic sialendoscopy is quite high. The diagnostic success rate in Marchal and Dulguerov's (14) study was 98-100%, which was consistent with our results. The success rate in therapeutic sialendoscopy varies between 63% and 100%, according to the meta-analysis of Strychowsky et al. (15), and the success rate increases when endoscopic-assisted interventions are added. Our therapeutic success rate was found to be 73.5% with endoscopic-assisted interventions, which is compatible with the literature. The recovery rate of the symptoms was found to be 88.2% in our study, however, Zenk et al. (16) found it to be 98-100%. This may indicate that symptomatic improvement occurs in some patients even if the procedure fails.

Therapeutic success rate, as noted by Gillespie et al. (17), depends on the experience of the surgeon; availability of endoscopes in various sizes; laser; extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or intracorporeal shock wave lithotripsy (ISWL); as well as the size, localization, mobility, and the number of salivary stones (17). Therefore, the comparison of absolute success rates without these components does not yield reliable results. In their study, Marchal and Dulguerov's (14) stated that stones that are 4 mm or less in the submandibular gland or 3 mm or less in the parotid gland may be removed without the need for additional fragmentation. As a matter of fact, in our study, there was no statistically significant difference between the success rates of sialoliths that were 5 mm and below and over 5 mm. However, the small number of patients in this study should

be considered as a weakness. We found that the success rate for mobile and ductal sialoliths is significantly higher. This study may emphasize the importance of mobility and localization of the salivary stone but, not the size of the stone.

In our study, sialoliths could not be found during the sialendoscopy in 6 of 34 patients although there were sialoliths in their preoperative radiologic examinations. Galinat et al. (18) stated that non-visualization of the sialoliths occurred more in the parotid gland, however, 4 of the 6 cases in our study in which the sialoliths could not be visualized occurred in the submandibular gland. They noted that non-visualization of the stone is correlated with proximal localization in the parotid gland (18). Sialoliths may have been removed from the papilla due to washing of the duct and this may be the reason why the sialolith was detected in the preoperative ultrasound or CT and not detected intraoperatively. Cleaning and dilatation effect of sialendoscopy may help regression of the symptoms of patients in whom no sialolith was encountered. In some cases, the inadequacy of the endoscope dimensions in accessing secondary and tertiary ducts may also have an effect, but in all of our cases, the tertiary ducts were accessible.

Although complications, such as ductal perforation or avulsion, lingual or facial nerve paresis, and ductal stenosis or ranula, are reported in the literature, none of these complications were observed in any of our patients (15). Breakage of the intraoperative basket is one of the complications we encountered and has also been reported by Rasmussen et al. (19). Minor ductal injuries requiring or not requiring additional intervention have also been reported in the literature, and minor ductal injuries were found to be the most common in our study (15). In the study by Maresh et al. (20) 2 of 32 patients developed postoperative sialadenitis, which was consistent with the results of our study.

Sialendoscopy is not too difficult for otolaryngologists because of their familiarity with endoscopic interventions, however, the tightness of the surgical field requires time and practice for surgical orientation. Therefore, learning curve for sialendoscopy is somewhat longer than that of endoscopic sinus surgery. The courses can be taken and time has to be spent to gain experience. The most important disadvantage of sialendoscopy is that sialendoscope can be easily broken during sterilization or the procedure, which disturbs cost-effectivity and can lead to problems in reimbursement. Especially large sialoliths that require additional surgical equipment such as laser, ESWL, and ISWL can make sialendoscopy inapplicable even if endoscopes available.

Study Limitations

The main limitation of the present study is the retrospective nature of the study with a small number of patients. Hence,

the statistical analysis could not be performed separately in the submandibular gland and parotid gland. The low number of patients can also be the reason why the location is not statistically significant. In addition, we could not perform additional interventions, such as ESWL and ISWL that were described in the literature.

Conclusion

Sialendoscopy is a promising and minimally invasive approach in the treatment of non-neoplastic salivary gland disease. It is highly reliable and its morbidity rates are lower than that of classical/open approaches. Apart from the surgeon's experience, many factors such as size, localization, mobility and number of sialoliths, as well as the availability of the equipment can affect the success of the procedure. Symptomatic improvement can usually be obtained even if the procedure has failed.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The Local Ethics Committee of Ankara University Medical School granted approval for this retrospective data analysis (date: 24.07.2017, no: 12-694-17).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: L.Y., Z.Ç.B., O.B.Ö., Concept: L.Y., Z.Ç.B., O.B.Ö., Design: L.Y., Z.Ç.B., O.B.Ö., Data Collection or Processing: L.Y., Z.Ç.B., Analysis or Interpretation: L.Y., Z.Ç.B., Literature Search: L.Y., Z.Ç.B., O.B.Ö., Writing: L.Y.

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

Financial Disclosure: This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Capaccio P, Torretta S, Ottavian F, et al. Modern management of obstructive salivary diseases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27:161-172.
2. Marchal F, Dulguerov P, Becker M, et al. Specificity of parotid sialendoscopy. *Laryngoscope.* 2001;111:264-271.
3. Epker BN. Obstructive and inflammatory diseases of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33:2-27.
4. Zenk J, Constantinidis J, Kydles S, et al. Klinische und diagnostische Befunde bei der Sialolithiasis [Clinical and diagnostic findings of sialolithiasis]. *HNO.* 1999;47:963-969.
5. Katz P. Nouvelle thérapeutique des lithiases salivaires. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1993;114:379-382.
6. Nahlieli O, Shacham R, Shlesinger M, et al. Juvenile recurrent parotitis: a new method of diagnosis and treatment. *Pediatrics.* 2004;114:9-12.

7. Jager DJ, Karagozolu KH, Maarse F, et al. Sialendoscopy of Salivary Glands Affected by Sjögren Syndrome: A Randomized Controlled Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:1167-1174.
8. Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, et al. Sialendoscopy for Patients with Radioiodine-Induced Sialadenitis and Xerostomia. *Thyroid.* 2015;25:834-838.
9. Bowen MA, Tauzin M, Kluka EA, et al. Diagnostic and interventional sialendoscopy: a preliminary experience. *Laryngoscope.* 2011;121:299-303.
10. Nahlieli O, Nakar LH, Nazarian Y, et al. Sialoendoscopy: A new approach to salivary gland obstructive pathology. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:1394-1400.
11. Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Morbidity associated with removal of the submandibular gland. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992;20:216-219.
12. Su YX, Xu JH, Liao GQ, et al. Salivary gland functional recovery after sialendoscopy. *Laryngoscope.* 2009;119:646-652.
13. Atienza G, López-Cedrún JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53:507-519.
14. Marchal F, Dulguerov P. Sialolithiasis management: the state of the art. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:951-956.
15. Strychowsky JE, Sommer DD, Gupta MK, et al. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:541-547.
16. Zenk J, Koch M, Klintworth N, et al. Sialendoscopy in the diagnosis and treatment of sialolithiasis: a study on more than 1000 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:858-863.
17. Gillespie MB, Intaphan J, Nguyen SA. Endoscopic-assisted management of chronic sialadenitis. *Head Neck.* 2011;33:1346-1351.
18. Galinat L, Curry J, Luginbuhl A, et al. Nonvisualization of Sialoliths during Sialendoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:1019-1022.
19. Rasmussen ER, Arndal H, Rasmussen SH, et al. Steady progress seen in endoscopic surgery on major salivary glands. *Dan Med J.* 2012;59:A4525.
20. Maresh A, Kutler DI, Kacker A. Sialoendoscopy in the diagnosis and management of obstructive sialadenitis. *Laryngoscope.* 2011;121:495-500.

Türk Popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi

Determination of Genotype Distribution and Allele Frequencies of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) Polymorphisms in Turkish Population

✉ Esmâ Söylemez¹, ✉ Eren Özcağlı², ✉ Gülden Zehra Omurtag³

¹Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: *XRCC1* geni, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, ultraviyole ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan baz kesip çıkarma (eksizyon) onarımı ve DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteinleri kodlar. *XRCC3* geni kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyona karşı kromozomal bütünlük ve hücre direncini sağlayan çift zincir kırıkları, çapraz bağları ve homolog rekombinasyonda önemli bir rol oynamakta ve bu nedenle genomun stabilitesi için kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel frekanslarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Bunun için aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlıklı 260 gönüllüden alınan kan örnekleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi için 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln ve 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipine sahip olduğu, Türk popülasyonunda Arg alel frekansının %64,6, Gln alel frekansının ise %35,4 olduğu tespit edilmiştir. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için ise 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipine sahip olduğu, Türk toplumunda Thr ve Met alel frekanslarının sırasıyla %57,7 ve %42,3 olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi, sağlıklı Türk popülasyonunda yapılan örneklem büyüklüğü açısından en kapsamlı çalışmadır, ayrıca bu çalışma *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin sağlıklı Türk popülasyonunda dağılımının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu sonuçlar klinikte bireye özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini, çeşitli maruziyetlerde ve hastalıklarda Türk popülasyonunun vereceği cevabın değerlendirilerek riskli bireylerin belirlenmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC3* (Thr241Met), Polimorfizm, Türk Popülasyonu

Abstract

Objectives: *XRCC1* gene encodes proteins which take part in base excision repair resulting from base exchanges made by free oxygen radicals, ionizing radiation, ultraviolet and alkylating mutagens and in repair of DNA single-strand breaks. *XRCC3* gene plays an important role in double strand breaks, crosslinks and homologous recombination which ensure chromosomal integrity and cell resistance against chemical agents and ionizing radiation, and is therefore critical for the stability of the genome. The purpose is to determine genotype type and allele frequencies of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) polymorphisms in Turkish population.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Esmâ Söylemez

Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 544 642 22 48 E-posta: soylemezema@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6309-7546

Geliş Tarihi/Received: 06.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

Materials and Methods: In this study, the polymorphism of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) was investigated using the polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method in the Turkish population. For this, blood samples were used from 260 healthy volunteers with no consanguinity.

Results: According to the results of our study, for the *XRCC1* (Arg399Gln) polymorphism, 104 (40%) individuals had Arg/Arg, 128 (49.2%) individuals had Arg/Gln and 28 (10.8%) individuals had Gln/Gln genotype; in the Turkish population, the frequency of Arg allele was determined as 64.6% and the allele frequency was to be 35.4%. For the *XRCC3* (Thr241Met) polymorphism, 89 (34.2%) individuals had Thr/Thr, 122 (46.9%) individuals had Thr/Met, 49 (18.9%) individuals had Met/Met genotype; and in Turkish population, Thr and Met allele frequencies were found to be 57.7% and 42.3%, respectively.

Conclusion: Our study is the most comprehensive study about *XRCC1* (Arg399Gln) polymorphism in terms of sample size of healthy Turkish population, and this is the first study to evaluate the distribution of *XRCC3* (Thr241Met) polymorphism in the healthy Turkish population. These results will enable the development of individual-specific treatment approaches in the clinic, and the identification of risky individuals by evaluating the response of the Turkish population in various exposures and diseases.

Key Words: *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC3* (Thr241Met), Polymorphism, Turkish Population

Giriş

Genom, hücrenin düzenli metabolik süreçleri ve çevresel faktörler tarafından sürekli olarak saldırıya uğrar ve hasar görür. Onarılamayan DNA hasarı, genom instabilitesine, DNA lezyonlarına, apoptoza, yaşlanmaya veya çeşitli hastalıklara neden olur. Bunun yanı sıra düzensiz hücre büyümesine ve kansere yol açabilir. Bu sebeple DNA onarım enzimleri genomun bütünlüğünü korunması açısından önemli bir rol oynar. DNA onarım genlerini kodlayan pek çok enzim veya protein polimorfik özellik taşımaktadır. Son yıllarda DNA onarım genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) taranması ve tanımlanması kanser oluşumu ve gelişiminde genetik yatkınlığı ve de bireyler arası farklılıkları karakterize etmek için temel yaklaşım olmuştur (1,2).

X-ışını onarım çapraz tamamlayıcı (*XRCC*) gen ailesi, farklı kanser türlerinde en çok çalışılan aday genlerden biridir ve baz eksizyon onarımı (BER), çift zincir kırıkları (DSB), homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme, gibi hasarların onarılmasından sorumludur. Bu sebeple *XRCC* genlerinin doğru işlevişi çeşitli kanser tipleri ve maruziyetler için önemlidir (3,4).

DNA onarım genlerinden olan X-ışını onarım çapraz tamamlayıcı grup 1 (*XRCC1*) gen ailesi, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, UV ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan BER ve DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteini kodlar. *XRCC1*, kromozom 19q13.2'de lokalize olan 17 ekzondan oluşup yaklaşık 31.9 kb uzunluğunda ve 633 amino asitlik bir proteini kodlayan gendir. Bu protein BER ve tek zincir kırıklarının onarımında etken bir rolü bulunmaktadır (1,5,6). *XRCC1* proteini fiziksel olarak ligaz III ve poli (ADP-riboz) polimeraz ile ilişkiye girerek, tek zincir kırıkları ve BER'de ve sisplatin-teşvikli hasarlarda (DSB'leri içeren) homolog olmayan uç doldurma yoluyla ile DNA

katım ürünlerinin çıkarılmasında rol oynar. *XRCC1*'e 300'den fazla tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinen ve sıklıkla çalışılan kodon 194 "Arjinin/Triptofan (Arg/Trp)", kodon 280 "Arjinin/Histidin (Arg/His)" ve kodon 399 "Arjinin/Glutamin (Arg/Gln)" polimorfizmleridir (6,7).

XRCC1 Arg399Gln, *XRCC1* geni ekson 10, kodon 399'da 28152. pozisyonda Guanin_Adenin G→A dönüşümünün sonucu oluşan ve protein yapısında arjinin glutamin (Arg→Gln) aminoasit değişimine neden olan bir polimorfizmdir. Arg399Gln polimorfizminde, poly-ADP-ribozpolimeraz bağlanma bölgesindeki baz değişiminden dolayı, genin kodladığı proteinde fonksiyonel değişime uğramaktadır. Bu değişimler korunan protein bölgelerinde BER kapasitesini değiştirebilir, DNA hasarını artırabilir (8).

XRCC3 geni kromozom 14q32.3 bölgesinde lokalize olan yaklaşık 17 kb uzunluğunda 346 amino asitli bir proteini kodlayan gendir. Rad51 protein ailesinin bir üyesi olan *XRCC3* geni kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyona karşı, kromozomal bütünlük ve hücre direncini sağlayan, DSB, çapraz bağları ve HR'de önemli bir rol oynamakta ve bu nedenle genomun stabilitesi için kritik bir önem taşımaktadır. *XRCC3* geninde pek çok tek nükleotid polimorfizmi vardır. Ancak en önemli ve sıklıkla çalışılan polimorfizmi 7. ekzonda meydana gelen Thr241Met polimorfizmidir. Bu polimorfizm 241. kodonda sitozinin timine değişmesi sonucu, treonin amino asidinin yerini metiyoninin almasıyla gerçekleşir (2,7,9).

Literatürde *XRCC1* ve *XRCC3* gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar ve kanser riskinin, mesleki maruziyetler ve DNA hasarının, çevresel toksikantlara maruziyetin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (8,10-12).

Bu çalışma ile çeşitli hastalık, kanser, mesleki maruziyet ve çevresel toksikoloji çalışmalarıyla ilişkilendiren *XRCC1* (Arg399Gln) ile *XRCC3* (Thr241Met) gen polimorfizminin sağlıklı Türk popülasyonundaki dağılımını göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlıklı 260 gönüllü bireyin EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ile gerçekleştirildi. Numuneler çalışılmadan önce -20 °C'de saklandı. Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (10840098-604.01.01-E.34201). Bireylerden örnekler Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak ve kişilerden "bilgilendirilmiş onam" formu alınarak toplandı.

Moleküler Analiz

DNA izolasyonu için MagNA Pure LC DNA Isolation Kit 1 kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinde *XRCC1* Arg399Gln (rs25487) ve *XRCC3* Thr241Met (rs18067) genotiplenmeleri için ilk önce tek nükleotid değişimi içeren DNA fragmenti polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çoğaltıldı. PCR işlemi 10 µL PCR 5X Master mix, 5 µL Nükleaz Free H₂O ve 1'er µL F- R primer çifti eklenip 100 ng DNA ile 20 µL hacimde hazırlandı ve TECHNE TC 512 Thermal Cycle cihazı ile gerçekleştirildi. Hedeflenen DNA bölgesinin her biri 2³⁵ defa çoğaltıldı. *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi için F 5'-TCTCCCTGGTCTCCAACCT-3' ve R 5'-AGTAGTCTGCTGGCTCTGG-3' primerleri kullanıldı. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için ise F 5' GGTCGAGTGACAGTCCAAAC ve R 5' AAGACCCTCAGCCGTTGCA *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genotiplenmesi için PCR şartları, başlangıç denatürasyonu 94 °C'de 10 dakika, denatürasyon 94 °C'de 1 dakika, bağlanma 60 °C'de 1 dakika, uzama 72 °C'de 1 dakika, son uzama 72 °C 5 dakika 35 döngüde PCR işlemleri tamamlandı. PCR sonucunda *XRCC1* geni için 403bp'lik, *XRCC3* geni için ise 456 bp'lik PCR ürünleri elde edildi. PCR sonucu amplifiye edilen polimorfik gen bölgeleri bu bölgelere spesifik restriksiyon endonükleazlar ile muamele edilen tek nükleotid polimorfizmleri "kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi (RFLP)" yöntemiyle belirlendi.

XRCC1 (Arg399Gln) PCR ürünlerinde 25487. bazdaki G→A polimorfizmini belirlemek amacıyla MspI enzimi; *XRCC3* (Thr241Met) PCR ürünlerinde 18067. bazdaki C→T polimorfizmini belirlemek için de NlaIII enzimi kullanıldı. Böylece RFLP yöntemi ile Arg399Gln ve Thr241Met değişimleri belirlenmiştir.

XRCC1 (Arg399Gln) gen bölgesi için kesim koşulları, 15 µL Nükleaz Free H₂O, 2 µL 10X Buffer, 0.25 µL MspI, 10 µL PCR ile her bir örnek için toplam hacim 27,25 µL'dir. *XRCC3* (Thr241Met) gen bölgesi için kesim koşulları, 10 µL Nükleaz Free H₂O, 2 µL NEB4 Buffer, 0,2 µL BSA, 0,5 µL Nla III, 10 µL PCR ürünü olmak üzere toplam hacim her bir örnek için 22,7 µL'dir. Enzim kesimleri için 37 °C'de bir gece inkübe edildi. *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genotiplenmesi için çoğaltılan PCR ürünlerinin restriksiyon enzimleri ile kesilmesiyle elde edilen ürünler 6X yükleme boyası ile (8 µL kesim ürünü 1 µL boya ile karıştırıldı) %2'lik jelle yüklendi ve elektroforeze tabi tutuldu. Sonuçlar UV ışığında, jel görüntüleme sistemi ile değerlendirildi.

XRCC1 (Arg399Gln) için, 403 bp'lik amplifikasyon ürününün MspI enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları, Gln/Gln genotip için 403 bp; Arg/Gln genotip için 133 bp, 270 bp, 403 bp; Arg/Arg genotip için ise 133 bp, 270 bp'dir.

XRCC3 (Thr241Met) için 456 bp'lik amplifikasyon ürününün NlaIII enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları, Thr/Met genotip için 105 bp, 141 bp, 210 bp, 315 bp; Thr/Thr genotip için 141 bp, 315 bp; Met/Met genotip için ise 105 bp, 141 bp, 210 bp'dir.

Bulgular

XRCC1 geni ekson 10, kodon 399'da Guanin-Adenin G→A dönüşümünün sonucu oluşan ve protein yapısında arjinin glutamin (Arg→Gln) amino asit değişimine bağlı olarak belirlenen genotip sonucu 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln, 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipinde olduğu saptanmıştır. Araştırılan Türk toplumunda Arg alel frekansı %64,6 Gln alel frekansı ise %35,4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca *XRCC1* (Arg399Gln) genotipinin Hardy Weinberg eşitliğinde olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=0,63$) (Tablo 1).

XRCC1 (Arg399Gln) 403 bp'lik PCR ürünü MspI enzimi 5'...C↓CGG ...3' ve 3'...GGC↑C...5' bölgelerinden tanıyarak keser. Sonuçlar jel görüntüleme cihazında UV ışık altında fotoğraflanarak değerlendirilmiştir (Şekil 1).

XRCC3 geni 7. ekzonda meydana gelen Thr241Met polimorfizmi 241. kodonda sitozinin timine değişmesi sonucu, treonin amino asidinin yerini metioninin almasıyla gerçekleşen

Tablo 1: Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) genine ait genotiplerin dağılımı ve allel frekansları

<i>XRCC1</i> (Arg399Gln) Polimorfizm	Genotip frekansı (n=260)		Alleller	Allel frekansı (n=520)	
	N	%		N	%
Arg/Arg (Homozigot tipik)	104	40	Arg	336	64,6
Arg/Gln (Heterozigot)	128	49,2	Gln	184	35,4
Gln/Gln (Homozigot atipik)	28	10,8			
Total	260	100		520	100

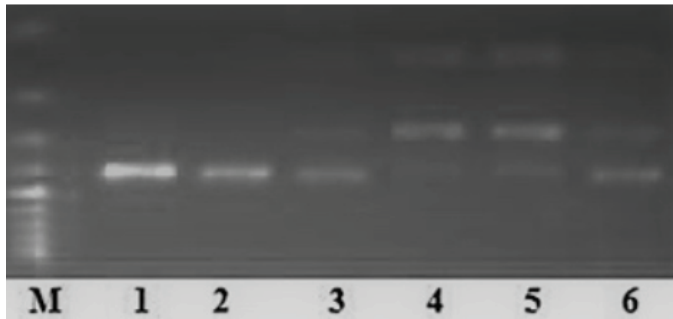
genotip sonucu 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Araştırılan Türk toplumunda Thr alel frekansı %57,7 Met alel frekansı ise %42,3 olarak hesaplanmıştır. Çalışılan popülasyonda *XRCC3* (Thr241Met) genotipinin Hardy Weinberg eşitliğinde olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=0,31$) (Tablo 2).

XRCC3 Thr241Met 456bp'lik PCR ürününü NlaIII enzimi 5'...CATG↓ ...3' ve 3'...↑GTAC...5' bölgelerinden tanıyarak keser. Sonuçlar jel görüntüleme cihazında UV ışık altında fotoğraflanarak değerlendirilmiştir (Şekil 2).

Tartışma

DNA hasarları, UV, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel ajanlar veya DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında, hücrel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar tarafından oluşmaktadır.

DNA onarım mekanizmaları DNA hasarının onarımında DNA bütünlüğünün korunmasında kritik bir role sahiptir. DNA onarım yollarındaki hataların ve yetersizliklerin apoptoz, yaşlanma, çeşitli hastalıkların ve kanserlerin gelişmesine yakınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Etnik ve bölgesel farklılıklar gösteren polimorfizmler insan biyokimyasını anlamada oldukça önemlidir. Genetik polimorfizmin çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra kansere yakınlığın, ilaç tedavilerine verilen cevabın,



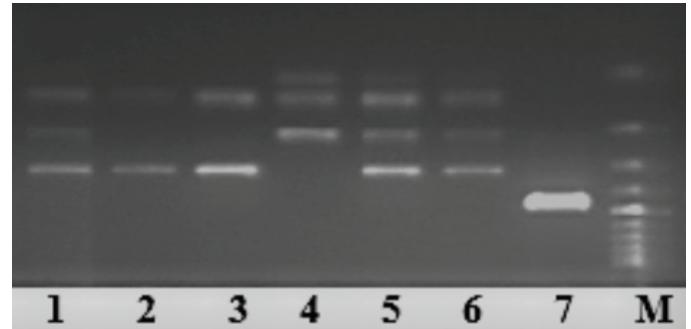
Şekil 1: *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi ve PCR-RFLP ile kesim ürünlerinin agarozjelde görüntülenmesi. Dört yüz üç bp'lik amplifikasyon ürününün MspI enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları (M=100 bp Ladder; 1=403 bp'lik PCR ürünü; 2=Gln/Gln)

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi

mesleki ve çevresel maruziyetler ile oluşan sağlık risklerinin sadece popülasyonlar arasında değil bireyler arasında dahi farklılaşmasının altında yatan asıl neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızın sonucunda, *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminin araştırıldığı grupta 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln, 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipinde olduğu saptanmış, Türk toplumunda Arg ve Gln alel frekanslarının sırasıyla %64,6 ve %35,4 olduğu tespit edilmiştir. *XRCC3* Thr241Met polimorfizminin araştırıldığı grupta ise 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipinde olduğu saptanmış, Türk toplumunda Thr ve Met alel frekanslarının sırasıyla %57,7 ve %42,3 olduğu tespit edilmiştir.

Erdal ve ark.'nın (14) sağlıklı Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmini araştırdığı benzer bir çalışmada (n=75) Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla 37, 56, 6.7. Kocabaş ve Karahalil (15) 2006 yılında sağlıklı Türk popülasyonunda yaptığı çalışmada ise (n=166) Arg/Arg, Gln/Gln ve Met/Met genotipler, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla 37.3, 45.2, 17.5 olup bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Gln/Gln genotip dağılımı Arg/Arg ve Arg/Gln genotip dağılımlarına kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Her iki çalışmadan elde edilen allel frekansları da bizim çalışmamız sonuçları ile uyumludur. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda da örneklem büyüklüğü bizim çalışmamıza kıyasla küçüktür.



Şekil 2: *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi ve PCR-RFLP ile kesim ürünlerinin agarozjelde görüntülenmesi. Dört yüz elli altı bp'lik amplifikasyon ürününün NlaIII enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları. (M=100 bp Ladder; 7=456 bp'lik PCR ürünü; 1,5)

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi

Tablo 2: Türk popülasyonunda *XRCC3* (Thr241Met) genine ait genotiplerin dağılımı ve allel frekansları

<i>XRCC3</i> (Thr241Met) Polimorfizm	Genotip frekansı (n=260)		$\chi^2=0,31$ $p<0,01$	Alleller	Allel frekansı (n=520)	
	N	%			N	%
Thr/Thr	89	34,2		Thr	300	57,7
Thr/Met	122	46,9		Met	220	42,3
Met/Met (Varyant)	49	18,9				
Total	260	100			520	100

XRCC1 (Arg399Gln) geni, Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla İspanya 40.7,43.9,15.4 (16); İtalya 44,50,6 (2); Portekiz 34.7,50.3,15 (17); Çin 39.7, 51.8, 8.5 (18) ile Türk toplumuna yakın benzer gen frekansları görülürken; Malezya 53.7, 38.2, 8.1 (1), Finlandiya, 49,42,9 (19), Brezilya 59, 42.0, 8.4 (20), Amerika (Siyah) 69, 28, 3 Amerika (Beyaz) 38, 49,13 (21) ile Türk toplumuyla farklı gen frekansları görülmüştür. Arg ve Gln allelleri incelendiğinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir.

XRCC3 (Thr241Met) geninin bizim toplumumuzdaki genotip dağılımı, İspanya toplumunun genotip dağılımına daha yakın olduğu görülmekle birlikte diğer toplumlardan farklı genotip dağılımına sahip olduğu görülmüştür. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi Thr/Thr, Thr/Met, Met/Met genotip dağılımı sırasıyla İspanya'da, 41,45.2,13.8 (16), Brezilya, 57.6, 29.7,12.7 (20), İtalya, 55,38,7 (2), Portekiz 52.2, 32.5,15.3 (17), Çin, 88.1, 11.9, 0 (18), Tayland, 85.4,14.0,0.6 (7). Bu sonuçlar oldukça önemli bir farklılık olduğunu göstermiştir. Çalışmamız Türk popülasyonunda *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin dağılımını değerlendiren ilk çalışmadır.

Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleriyle ilgili pek çok hastalık, kanser türü ve maruziyet çalışmaları yapılmıştır. Diyabetik nefropati ve diabetes mellitus tip 2, meme kanseri, mide kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom, Parkinson, kolorektal kanser, romatoid artrit, endometrial karsinom, astım hastaları), çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi, katarakt, beyin tümörü, gibi hastalıklarda bu polimorfizmin ilişkisi araştırılmıştır (5,22-34). Bunun yanı sıra arseniğe maruz kalan işçiler ve organik çözücülere maruz kalan işçiler ile *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Organik çözücülere maruz kalan Gln/Gln ve Met/Met genotiplere sahip işçilerde DNA hasarın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (35). Arseniğe maruz kalan bireyler de ise Gln/Gln ve Met/Met genotiplerin yanı sıra heterezigot Arg/Gln ve Thr/Met genotipine sahip bireylerin de DNA hasarı Arg/Arg ve Thr/Thr genotipine sahip bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (11).

Türk popülasyonunda yapılan pek çok çalışmada *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminde Gln/Gln genotipi ve Gln allelinin hastalık riskini artırdığı ve Arg/Arg genotipi ile Arg allelinin koruyucu etkisi olduğunu gösterilmiştir (22,29,30,36).

XRCC3 (Thr241Met) polimorfizminde ise Met/Met genotipi ile Met allelinin hastalıklarda risk olabileceği Thr allelinin koruyucu özelliği ortaya konmuştur (24,28,30).

Türk popülasyonunda meme kanseri ile *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ise Gln/Gln genotipinin ve Gln allelinin koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (23).

XRCC3 (Thr241Met) polimorfizminde ise literatürün aksine Türk kadınlarında endometriozis ile Thr/Thr genotipi ile ilişkili bulunmuş Met allelinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (37).

Diğer taraftan yapılan pek çok çalışmada (mide kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarında, beyin tümörü, astım, katarakt) *XRCC1* (Arg399Gln) ya da *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri ile bu hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (5,26,31,33,34). *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri ile ilgili farmakogenetik analizlerin önemini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (38-40).

Günümüzde kişiye özgü tedavi yaklaşımları her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. SNP analizinin özellikle kanser hastalarına uygulanan kemoterapi ya da radyoterapinin etkinliğini ve toksisitesini kontrol altına almada, bireye özgü dozun belirlenmesinde ve bu sayede kişisel tedavi şemasının oluşturulmasında özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. İlaç metabolizması ile DNA onarım mekanizmaları arasındaki ilişkinin anlaşılması sayesinde uygulanacak olan bireyselleştirilmiş tedavi ile daha etkin bir tedavi uygulanacak ve daha az advers olayın meydana gelmesi sağlanacaktır. Bu sayede akılcı ve daha ekonomik tedavi alternatifleri sağlamak mümkün hale gelecektir. Bu sonuçlar kişiye özel tedavi yaklaşımının klinikte uygulanması açısından yol gösterici niteliktedir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda DNA onarımında rol alan proteinleri kodlayan genlerden *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin Türk popülasyondaki genotip dağılımı ve bu genlerin allel frekansları tespit edilmiş, diğer toplumlara karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın verileri, Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için bir başlangıç noktası olarak kabul edilmelidir. Bu polimorfizmlerin çeşitli mesleki/çevresel maruziyetlerde veya hastalıklarda etkisinin belirlenmesinde ve riskli bireylerin tanımlanmasında sağlıklı bireylerde yapılan bu kapsamlı çalışmanın verileri dikkate alınmalıdır. Toplumumuzda çeşitli maruziyet, hastalık, kanser, ilaç tedavi çalışmaları ile *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve bu genlerin klinikteki etkisini ortaya koymak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (10840098-604.01.01-E.34201).

Hasta Onayı: Hastaların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Kan Örneklerinin Toplanması: E.S., Konsept: E.S., E.Ö., G.Z.O., Dizayn: E.S., E.Ö., G.Z.O., Veri Toplama veya İşleme: E.S., Analiz veya Yorumlama: E.S., E.Ö., G.Z.O., Literatür Tarama: E.S., E.Ö., G.Z.O., Yazan: E.S., E.Ö., G.Z.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Visuvanathan S, Chong PP, Yap YY, et al. Distribution and haplotype associations of XPD Lys751Gln, XRCC1 Arg280His and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms with Nasopharyngeal carcinoma in the Malaysian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:2747-2751.
2. Improta G, Sgambato A, Bianchino G, et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of lung and colorectal cancer: a case-control study in a Southern Italian population. *Anticancer Res*. 2008;28:2941-2846.
3. Thacker, Zdzienicka MZ. The mammalian XRCC genes: their roles in DNA repair and genetic stability. *DNA Repair (Amst)*. 2003;11;2:655-672.
4. Thacker J, Zdzienicka MZ. The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3:1081-1090.
5. Asgerov E, Şenol Ö, Güler A, et al. Distribution of nucleotide variants in the DNA sequence of ERCC1 and XRCC1 genes and the effect of phenotype in patients with gastric cancer. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30:517-523.
6. Zhao Y, Zhao E, Zhang J, et al. Comprehensive Evaluation of the Association between Polymorphisms in XRCC1, ERCC2, and XRCC3 and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hindawi Journal of Oncology*. 2019;8.
7. Kietthubthaw S, Sriplung H, Au WW, et al. Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209:21-29.
8. Sterpone S, Cozzi R. Influence of XRCC1 Genetic Polymorphisms on Ionizing Radiation-Induced DNA Damage and Repair. *J Nucleic Acids*. 2010;2010:780369.
9. Bastos HN, Antão MR, Silva SN, et al. Association of polymorphisms in genes of the homologous recombination DNA repair pathway and thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2009;19:1067-1075.
10. Celik R, Iplik ES, Kucukali CI, et al. Investigation of DNA repair genes in patients with obsessive-compulsive disorder. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:1269-1273.
11. Söylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, et al. Association of lymphocyte DNA damage with XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms in individuals exposed to arsenic. *Toxicol. Lett*. 2015;2:279-280.
12. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, et al. [Association of the nicotine and cigarette smoke toxicants metabolic (CHRNA3/5, CYP2A6, NQO1) and DNA repair genes (XRCC1, XRCC3, XPC, XPA) with chronic obstructive pulmonary disease]. *Mol Biol (Mosk)*. 2014;48:939-951.
13. Norjmaa B, Tulgaa K, Saitoh T. Base Excision Repair Pathway and Polymorphisms of XRCC1 Gene. *Journal of MPE Molecular Pathological Epidemiology*. 2016;1:1-4.
14. Erdal N, Erdal EM, Savaşoğlu K, et al. DNA Onarım Geni X-Ray Repair Cross-Complementing Arg194Trp ve Arg399Gln Polimorfizmleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2004;24:573-578.
15. Kocabaş NA, Karahalil B. XRCC1 Arg399Gln genetic polymorphism in a Turkish population. *Int J Toxicol*. 2006;25:419-422.
16. López-Cima MF, González-Arriaga P, García-Castro L, et al. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of northern Spain. *BMC Cancer*. 2007;7:162.
17. Costa S, Pinto D, Pereira D, et al. DNA repair polymorphisms might contribute differentially on familial and sporadic breast cancer susceptibility: a study on a Portuguese population. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103:209-217.
18. Zhang Z, Wan J, Jin X, et al. Genetic polymorphisms in XRCC1, APE1, ADPRT, XRCC2, and XRCC3 and risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2614-2619.
19. Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett*. 2003;191:171-178.
20. Dufloth RM, Costa S, Schmitt F, et al. DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. *Genet Mol Res*. 2005;4:771-782.
21. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, et al. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Res*. 1999;59:2557-2561.
22. Yesil-Devecioglu T, Dayan A, Demirtunc R, et al. Role of DNA repair genes XRCC3 and XRCC1 in predisposition to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66:90-98.
23. Özgöz A, Hekimler Öztürk K, Yükseltürk A, et al. Genetic Variations of DNA Repair Genes in Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2019;25:107-114.
24. Avci H, Ergen A, Bireller ES, et al. A Strong Relationship Between Oral Squamous Cell Carcinoma and DNA Repair Genes. *Biochem Genet*. 2017;55:378-386.
25. Mutlu P, Elçi MP, Yıldırım M, et al. Identification of XRCC1 Arg399Gln and XRCC3 Thr241Met Polymorphisms in a Turkish Population and Their Association with the Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31:332-338.
26. Mutlu P, Mutlu M, Yalcin S, et al. Detection of XRCC1 gene polymorphisms in Turkish head and neck squamous cell carcinoma patients: a comparative analysis with different populations. *J BUON*. 2015;20:540-547.
27. Aslan NS, Orhan G, Karahalil B. The impacts of prominent gene polymorphisms in DNA repair enzymes on Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2020;735:135203.
28. Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1295-1302.
29. Yosunkaya E, Karakurt F, Cetin E, et al. Rheumatoid arthritis risk associates with DNA repair gene XRCC1 Arg399Gln polymorphism in Turkish patients. *Rheumatol Int*. 2012;32:1265-1269.
30. Cincin ZB, Iyibozkurt AC, Kuran SB, et al. DNA repair gene variants in endometrial carcinoma. *Med Oncol*. 2012;29:2949-2954.
31. Batar B, Guven M, Onaran I, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and the risk of asthma in a Turkish population. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:349-354.
32. Batar B, Güven M, Barış S, et al. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33:759-763.
33. Unal M, Güven M, Batar B, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XPD and XRCC1 and risk of cataract development. *Exp Eye Res*. 2007;85:328-334.
34. Cengiz SL, Acar H, Inan Z, et al. Deoxy-ribonucleic acid repair genes XRCC1 and XPD polymorphisms and brain tumor risk. *Neurosciences (Riyadh)*. 2008;13:227-232.
35. Bacaksız A, Kayaaltı Z, Tutkun E, et al. Polymorphisms of DNA Repair Genes and DNA Damage In Workers Exposed to Organic Solvents. *Toxicol Lett*. 2012;211:566.
36. Engin AB, Karahalil B, Karakaya AE, et al. Association between XRCC1 ARG399GLN and P53 ARG72PRO polymorphisms and the risk of gastric and colorectal cancer in Turkish population. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2011;62:207-214.
37. Attar R, Cacina C, Sozen S, et al. DNA repair genes in endometriosis. *Genet Mol Res*. 2010;9:629-636.

38. Dogan M, Karabulut HG, Tukun A, et al. Relationship between antimetabolite toxicity and pharmacogenetics in Turkish cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:1553-1556.
39. Yuan Z, Li J, Hu R, et al. Predictive assessment in pharmacogenetics of *XRCC1* gene on clinical outcomes of advanced lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep.* 2015;5:16482.
40. Jin ZY, Zhao XT, Zhang LN, et al. Effects of polymorphisms in the *XRCC1*, *XRCC3*, and *XPG* genes on clinical outcomes of platinum-based chemotherapy for treatment of non-small cell lung cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13:7617-7625.

Artroskopik Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Esnasında Menisküs Yırtıkları Tamir Edilmeli Midir?

Should Meniscus Tears be Repaired During Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction?

© Olgun Bingöl, © Güzelali Özdemir, © Burak Kulakoğlu, © Ömer Halit Keskin, © Enver Kılıç, © İzzet Korkmaz

Ankara Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulanan olgularda eşlik eden menisküs yırtığı nedeniyle parsiyel menisektomi veya menisküs tamiri uygulanan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulanan hastalarda eşlik eden menisküs yırtığı nedeniyle tedavi edilen 83 olgunun sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Parsiyel menisektomi uygulanan olgular grup 1 (n=44) ve primer onarım uygulanan olgular grup 2 (n=39) olarak değerlendirildi. Klinik bulguların değerlendirilmesi Tegner aktivite düzeyi skalası ve Lysholm değerlendirme sistemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Preoperatif Lysholm skoru grup 1 ve grup 2'de sırasıyla $61,89 \pm 4,36$ ve $61,69 \pm 4,14$ iken, postoperatif olarak $91,80 \pm 2,33$ ve $95,54 \pm 1,97$ 'ye yükseldi (sırasıyla $p=0,836$, $p<0,001$). Preoperatif Tegner aktivite düzeyi skoru grup 1 ve grup 2'de sırasıyla $4,50 \pm 0,66$ ve $4,54 \pm 0,64$ iken, postoperatif olarak $5,80 \pm 0,59$ ve $6,23 \pm 0,43$ 'e yükseldi (sırasıyla $p=0,790$, $p<0,001$).

Sonuç: Artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonları sırasında eşlik eden menisküs yırtıklarında primer onarım uygulaması parsiyel menisektomiye göre daha yüksek oranda fonksiyonel düzelme ve hasta memnuniyeti sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu, Hamstring Tendon Otograft, Lysholm, Tegner, Menisküs Tamiri

Abstract

Objectives: The aim of this present study is to compare the clinical outcomes of patients who underwent partial meniscectomy or meniscus repair due to accompanying meniscal tear in patients who underwent arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction.

Materials and Methods: The results of 83 patients treated for concomitant meniscal tear in patients who underwent arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction were evaluated retrospectively. The patients that underwent partial meniscectomy were classified as group 1 (n=44) and the patients that underwent primary repair as group 2 (n=39). Evaluation of clinical outcomes were performed with Tegner activity level scale and Lysholm evaluation system.

Results: While the preoperative Lysholm scores were $61,89 \pm 4,36$ and $61,69 \pm 4,14$ in groups 1 and 2, respectively, it increased to $91,80 \pm 2,33$ and $95,54 \pm 1,97$ postoperatively (respectively, $p=0,836$, $p<0,001$). While the preoperative Tegner activity level scores were $4,50 \pm 0,66$ and $4,54 \pm 0,64$ in group 1 and group 2, respectively, it increased to $5,80 \pm 0,59$ and $6,23 \pm 0,43$ postoperatively. ($p=0,790$, $p<0,001$, respectively).

Conclusion: Primary meniscal repair in accompanying meniscal tears during arthroscopic anterior cruciate ligament reconstructions provides a higher rate of functional improvement and patient satisfaction compared to partial meniscectomy.

Key Words: Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, Hamstring Tendon Autograft, Lysholm, Tegner, Meniscus Repair

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Olgun Bingöl

Ankara Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 543 472 41 70 E-posta: olgunbingol@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1720-1709

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Literatürde ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanmalarına %20 ile %60 oranında menisküs lezyonlarının eşlik ettiği bildirilmekte ve bu lezyonların tedavisinin de aynı seansta yapılması önerilmektedir (1-3).

Her ne kadar hastanın yaşı, yırtığın tipi ve yeri iyileşmede önemli rol oynasa da, menisküsün diz biyomekaniğindeki öneminden dolayı mümkün olduğu takdirde korunması önerilmektedir (4). Günümüzde özellikle ÖÇB yaralanmaları ile birlikte olan menisküs yırtıklarına ortamda bulunan mezenkimal hücrelerin pozitif etkisi nedeniyle mümkün olduğu kadar primer onarım şansı verilmektedir (3,5).

Bu çalışmanın amacı artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu sırasında eşlik eden menisküs yırtığı nedeniyle parsiyel menisektomi veya menisküs tamiri uygulanan olguların klinik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011 ile Aralık 2019 tarihleri arasında aynı cerrah tarafından, asansör sistemli düğme tekniği (Zip Loop Toggle Loc Biomet®) kullanılarak artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan (E1-20-1233) onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar Helsinki Bildirgesi'nin en son versiyonunu imzaladı.

Anamnez, fizik muayene ve radyolojik bulgularıyla ÖÇB yetmezliği tanısı koyulan, on sekiz yaş üzeri, en az 12 ay takibi olan ve asansör sistemli düğme tekniği kullanılan olgular içerisinde ameliyat sırasında menisküsünde yırtık tespit edilenler çalışmaya dahil edildi.

On sekiz yaş altındaki hastalar, çoklu bağ yaralanması olan hastalar, takip süresinin 12 ayın altında olduğu hastalar, aynı dizde daha önce bağ yaralanması, kondral hasarı olan veya kırık cerrahisi uygulanan hastalar, ÖÇB'de re-rüptür tespit edilen hastalar ve cerrahi sırasında başka fiksasyon sistemleri kullanılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan hastaların video kayıtları değerlendirildi ve menisküslerin durumu incelendi. Bunların içerisinde menisküs yırtığı tespit edilen ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Menisküs yırtığı olup parsiyel menisektomi uygulanan olgular grup 1 ve menisküs yırtığı olup primer onarım uygulanan olgular grup 2 olarak değerlendirildi.

Cerrahi Teknik

Rutin hazırlıkları takiben artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu öncesi menisküs yırtığı olan olgulara öncelikli olarak primer

onarım uygulanması hedeflendi, ancak onarılamayacak durumda olan olgularda parsiyel menisektomi uygulandı. Periferik, kırmızı zonda yer alan longitudinal ve kova sapı yırtıklara all-inside veya inside-out teknikler kullanılarak primer onarım uygulandı. Radial, santral, beyaz zonda yer alan longitudinal ve ileri dejeneratif yırtıklara parsiyel menisektomi uygulandı.

Ardından bütün olgulara aynı cerrahi teknik kullanılarak artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulandı. Tüberositas tibianın 2 cm medialinden, 4 cm'lik oblik insizyonla girildi. Tendon sıyrıcı yardımıyla hamstring tendonları alındı ve her iki tendon dört kat olacak şekilde uçlarından 2 numara Ethibond® kullanılarak Krachow dikişleri uygulandı. Tibial ve femoral tüneller kılavuzlar yardımıyla hazırlandıktan sonra greft, asansör sistemli düğme tekniği ile tünellerden geçirildi. Femoral tespitite asansör sistemli düğme tekniği ve tibial tespitite emilebilir interferans vidası ile birlikte staple kullanıldı.

Postoperatif Rehabilitasyon

Ameliyat sonrası birinci gün kompresif bandaj açıldı ve hemovak dren çekildi. İki gün soğuk tatbiki yapıldı. Menisektomili olguların çift koltuk değneği ile tolere edilebildikleri kadar yük vermelerine izin verilirken, menisküs tamiri yapılan olgulara 4 hafta yük verdirilmedi. Tüm olgulara erken hareket ve yavaş yüklenmeye dayanan program uygulandı. Olgulara tam ekstansiyon sağlanana kadar yürüme sırasında dizi ekstansiyonda tutan breys uygulandı. İlk hafta diz yürüme sırasında 0° ekstansiyonda ve yatarken 45° fleksiyonda tutuldu. Haftalık eklem hareketi 15° artırıldı ve 45 günde tam eklem hareket açıklığına ulaşıldı. Ardından rehabilitasyon programı fizik tedavi uzmanları eşliğinde yürütüldü ve kapalı zincir egzersizler temel alındı. Üçüncü ayda düz koşuya ve altıncı ayda spora başlamalarına izin verildi.

Postoperatif Takip

Kontroller 3 ile 6 haftalar, 3-6-9-12 aylar ve ardından yılda bir gerçekleştirildi. Olguların demografik özellikleri hasta takip kartlarından elde edildi. Preoperatif ve postoperatif klinik bulgular Tegner aktivite düzeyi skalası ve Lysholm (5-lysholm) değerlendirme sistemi ile gerçekleştirildi. Demografik ve klinik özellikler açısından gruplar arasındaki farklar değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistik yöntemde veriler yüzde, dağılım, ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Gruplar arasında cinsiyet ve operasyon tarafı açısından farklılık olup olmadığı Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ameliyat öncesi ve sonrası değerler açısından farklılık olup olmadığı ise bağımsız iki örneklemlili t-testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS istatistik programı kullanıldı ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirlenen zaman aralığında aynı cerrah tarafından, asansör sistemli düğme tekniği kullanılarak artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan 187 olgu tespit edildi. Artroskopi sırasında 83 (%44,3) olguda menisküs yırtığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 26,73±6,51'dir [minimum (min): 18-maksimum (maks): 45]. Çalışmadaki hastaların 5'i kadın iken 78'i erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süresi 65,71±21,90 (min: 23-maks: 114) aydır. Kırk dört olguda parsiyel menisektomi (grup 1) ve 39 olguda ise menisküse primer onarım (grup 2) uygulanmıştır.

Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, takip süresi, cinsiyet ve taraf açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla, p=0,427, p=0,324, p=0,548, p=0,538). Menisküse primer onarım yapılan grubun ameliyat süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 1).

Preoperatif Lysholm skor puanı grup 1 ve grup 2'de sırasıyla 61,89±4,36 ve 61,69±4,14 iken, postoperatif puan sırasıyla 91,80±2,33 ve 95,54±1,97 olarak değerlendirildi. Gruplar arasında preoperatif Lysholm skor puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,836). Menisküse primer onarım yapılan hastaların postoperatif Lysholm skor puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 2).

Preoperatif Tegner aktivite düzeyi puanı grup 1 ve grup 2'de sırasıyla 4,50±0,66 ve 4,54±0,64 iken, postoperatif puanlar sırasıyla 5,80±0,59 ve 6,23±0,43 olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında preoperatif Tegner aktivite düzeyi puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,790). Postoperatif Tegner aktivite düzeyi puanları, menisküse primer onarım yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 2).

Tartışma

Menisküslerin diz biyomekaniğindeki önemi anlaşıldıktan sonra artroskopik cerrahiler sırasında son yıllarda gittikçe artan oranda menisküsleri korumaya yönelik cerrahiler yapılmaya çalışılmaktadır (6). Menisektominin diz üzerine zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Total menisektomi sonrası, femoral kondil eklem yüzünde düzleşme ve eklem aralığında daralma geliştiği 1948 yılında Fairbank (7) tarafından bildirilmiştir. Prospektif bir çalışmada menisküs patolojisi nedeniyle açık total menisektomi sonrası 40 yıl takipli olgularda semptomatik diz osteoartriti gelişme riskinin arttığı tespit edilmiş (8). Yapılan çalışmalar eklem streslerinin çıkartılan menisküs dokusu miktarı ile ilişkili olduğu ve ters orantılı olarak diz fonksiyonlarının etkilendiğini gösterilmiştir. Özellikle menisküslerin periferik kısımlarının korunması önerilmiştir (9,10). Bu çalışmada da menisküs tamiri yapılan hastaların postoperatif aktivite ve klinik skorları daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

ÖÇB rekonstrüksiyonu esnasında menisküs tamiri ile parsiyel menisektomi yapılan hastaların kısa dönem klinik sonuçları benzerlik gösterebilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada parsiyel menisektomi sonrası olguların %90'ında iyi veya mükemmel sonuçlar elde edilmiş ve %85'inde ikinci yılda yaralanma öncesi aktivite düzeyine ulaşıldığı bildirilmiş ancak cerrahiden 8 yıl sonra olguların %62'sinde iyi veya mükemmel sonuçlar tespit edilirken, olguların ancak %48'i yaralanma

Tablo 1: Olguların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (Parsiyel menisektomi) n=44	Grup 2 (Primer onarım) n=39	p-değeri
Yaş (yıl)	27,27±6,45	26,13±6,60	0,427
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	42/2	36/3	0,548
Taraf (Sağ/Sol)	31/13	25/14	0,538
Takip süresi (ay)	67,95±21,98	63,18±21,81	0,324
Ameliyat süresi (dk)	60,45±9,39	68,21±7,90	<0,001

Tablo 2: Olguların klinik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (Parsiyel menisektomi) n=44	Grup 2 (Primer onarım) n=39	p-değeri
Preoperatif Lysholm	61,89±4,36	61,69±4,14	0,836
Postoperatif Lysholm	91,80±2,33	95,54±1,97	<0,001
Preoperatif Tegner	4,50±0,66	4,54±0,64	0,79
Postoperatif Tegner	5,80±0,59	6,23±0,43	<0,001

öncesi aktivite düzeyine ulaşabilmiştir (12). Çalışmamızda parsiyel menisektomi sonrası orta dönemde iyi veya mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Fakat menisküs tamiri yapılan olgularda daha yüksek klinik skorlar elde edilmiştir. Ayrıca parsiyel menisektomi hastalarının uzun dönem sonuçlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir.

ÖÇB yaralanmalarına yaklaşık %20 ile %60 oranında menisküs lezyonları ve %10 ile %20 oranında ise kondral hasarlar eşlik etmektedir. Eşlik eden lezyonların tedavisinin aynı seansta yapılması önerilmektedir (1,2). Çalışmamızda tüm olguların içinde ÖÇB yaralanmasına %44,3 (n=83) oranında meniskeal lezyonlar eşlik etmekteydi. Kondral lezyon saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgularımızın subjektif yakınmaları ve memnuniyet derecesini belirlemek ve aktivite düzeylerini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda Lysholm skorlama sistemi ve Tegner aktivite düzeyi skalası kullanılmıştır. Çalışmamızda postoperatif dönemde hem Lysholm skor puanları ve hem de Tegner aktivite düzeyi skalası puanları primer onarım yapılan olgularda, parsiyel menisektomi yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası Lysholm skorlama sistemi ve Tegner aktivite düzeyi skalası puanlarımız literatür ile uyumlu görülmektedir (13-22).

Bu çalışmada ÖÇB'ye eşlik eden menisküs yırtıklarının tamirinin eksizyonuna göre daha iyi fonksiyonel sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur (1,3,23).

Gerçekleştirilen bir çalışmada; izole ÖÇB yırtığı olan hastalarda ve ÖÇB yırtıklarına eşlik eden yaralanmalara sahip hastalarda ÖÇB rekonstrüksiyonunun klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırılmış. ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası 5 ile 9 yılda iki grup arasında farklılık gösterilememiş. Çalışmacılar bu durumu ÖÇB rekonstrüksiyonunun başarılı olmasına bağlamışlar (24). Ancak çalışma incelendiğinde eşlik eden yaralanma grubunun heterojen olduğu ve hiç menisküs onarımı yapılmadığı görülmektedir (24).

Çalışmamızda gruplar arasında ameliyat süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farkın sebebinin primer onarımın, parsiyel menisektomiye göre daha fazla zaman almasından kaynaklandığı yazarlar tarafından düşünülmektedir. Ancak onarım yapılabilecek tüm olgularda onarımın yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif gerçekleştirilmesi, takip süresinin dejeneratif artrit değerlendirilmesi için yeterli olmaması, kantitatif ölçüm ve objektif klinik değerlendirme yapılamaması olarak sayılabilir. Çalışmamızı değerli kılan özellikleri ise tüm olgulara aynı cerrahın müdahale etmesi

hem femoral hem tibial tarafta aynı fiksasyon yöntemlerinin kullanılması ve postoperatif dönemde standart fizik tedavi ile takip protokolünün uygulanmasıdır.

Sonuç

Bu çalışmada artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonunda menisküs yırtıklarına yaklaşımın klinik sonuçları etkilediği gösterilmiştir. Sonuç olarak asansör sistemli düğme tekniği ve dört katlı hamstring tendon otogrefti kullanılarak yapılan artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonlarında menisküs yırtıklarına uygulanan primer onarımın daha yüksek oranda fonksiyonel düzelleme ve hasta memnuniyeti sağladığı tespit edilmiştir. Bu yüzden, ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılırken tamiri mümkün olan menisküs yırtıklarının tümünde menisküs tamirinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Şehir Hastanesi 1 no'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11/11/2020 tarihinde E1-20-1233 numaralı onay ile uygun görüldü.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu makalenin yazımı ve/veya yayınlanmasıyla ilgili herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için hiçbir mali destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Doral MN, Bozkurt M, Atay ÖA, et al. Çapraz bağ yaralanmaları. Türkiye Klin Cerrahi Tıp Bilim Derg. 2006;2:31-34.
2. Fetzer GB, Spindler KP, Amendola A, et al. Potential market for new meniscus repair strategies: evaluation of the MOON cohort. J Knee Surg. 2009;22:180-186.
3. Walter RP, Dhadwal AS, Schranz P, et al. The outcome of all-inside meniscal repair with relation to previous anterior cruciate ligament reconstruction. Knee. 2014;21:1156-1159.
4. Logan CA, Aman ZS, Kemler BR, et al. Influence of Medial Meniscus Bucket-Handle Repair in Setting of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction on Tibiofemoral Contact Mechanics: A Biomechanical Study. Arthroscopy. 2019;35:2412-2420.
5. Doral MN, Leblebicioğlu G, Atay A. Ön çapraz bağ yaralanması olan dizlerde menisküs yırtıklarının tedavisine yaklaşım. Acta Orthop Traumatol Turc. 1999;33:426-429.
6. Deledda D, Rosso F, Cottino U, et al. Results of meniscectomy and meniscal repair in anterior cruciate ligament reconstruction. Joints. 2016;3:151-157.

7. FAIRBANK TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br.* 1948;30B:664-670.
8. Pengas IP, Assiotis A, Nash W, et al. Total meniscectomy in adolescents: a 40-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:1649-1654.
9. Hede A, Larsen E, Sandberg H. The long term outcome of open total and partial meniscectomy related to the quantity and site of the meniscus removed. *Int Orthop.* 1992;16:122-125.
10. Ihn JC, Kim SJ, Park IH. In vitro study of contact area and pressure distribution in the human knee after partial and total meniscectomy. *Int Orthop.* 1993;17:214-218.
11. Cristiani R, Parling A, Forssblad M, et al. Meniscus Repair Does Not Result in an Inferior Short-term Outcome Compared With Meniscus Resection: An Analysis of 5,378 Patients With Primary Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy.* 2020;36:1145-1153.
12. Jaureguito JW, Elliot JS, Lietner T, et al. The effects of arthroscopic partial lateral meniscectomy in an otherwise normal knee: a retrospective review of functional, clinical, and radiographic results. *Arthroscopy.* 1995;11:29-36.
13. Mahiroğulları M, Kuşkuçcu M, Kiral A, et al. Early results of reconstruction of chronic anterior cruciate ligament ruptures using four-strand hamstring tendon autografts. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2005;39:224-230.
14. Değirmenci E, Yücel İ, Özturan K. Hamstring tendon otogrefti ile ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu. *Bakırköy Tıp Derg.* 2010;6:29-34.
15. Serbest S, Tosun HB, Yılmaz E. Hamstring Tendon Otogrefti ile Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu. *Fırat Tıp Derg.* 2011;16:186-189.
16. Corry IS, Webb JM, Clingeleffer AJ, et al. Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament. A comparison of patellar tendon autograft and four-strand hamstring tendon autograft. *Am J Sports Med.* 1999;27:444-454.
17. Eriksson K, Anderberg P, Hamberg P, et al. A comparison of quadruple semitendinosus and patellar tendon grafts in reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:348-354.
18. Eriksson K, Kindblom LG, Hamberg P, et al. The semitendinosus tendon regenerates after resection: a morphologic and MRI analysis in 6 patients after resection for anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:379-384.
19. Aglietti P, Buzzi R, D'Andria S, et al. Long-term study of anterior cruciate ligament reconstruction for chronic instability using the central one-third patellar tendon and a lateral extraarticular tenodesis. *Am J Sports Med.* 1992;20:38-45.
20. Clark R, Olsen RE, Larson BJ, et al. Cross-pin femoral fixation: a new technique for hamstring anterior cruciate ligament reconstruction of the knee. *Arthroscopy.* 1998;14:258-267.
21. Williams RJ 3rd, Hyman J, Petrigliano F, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with a four-strand hamstring tendon autograft. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:225-232.
22. Eken G, Misir A, Demirag B, et al. Delayed or neglected meniscus tear repair and meniscectomy in addition to ACL reconstruction have similar clinical outcome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28:3511-3516.
23. Phillips M, Rönnblad E, Lopez-Rengstig L, et al. Meniscus repair with simultaneous ACL reconstruction demonstrated similar clinical outcomes as isolated ACL repair: a result not seen with meniscus resection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26:2270-2277.
24. Järvelä T, Kannus P, Järvinen M. Anterior cruciate ligament reconstruction in patients with or without accompanying injuries: A re-examination of subjects 5 to 9 years after reconstruction. *Arthroscopy.* 2001;17:818-825.

Does Age Have an Effect on Outcome in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury?

Akut Böbrek Hasarı Olan Kritik Hastalarda Yaşın Sonlanıma Etkisi Var mı?

Leyla Talan, Neriman Defne Altıntaş

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Clinic of Intensive Care, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Acute kidney injury (AKI) is a clinical condition that is frequently encountered during admission to an intensive care unit (ICU). The aim was to answer the question of whether critically ill elderly patients with AKI who were admitted to ICU had a higher mortality than younger patients with AKI.

Materials and Methods: All patients admitted to ICU were screened for the presence of AKI for one year. These patients were divided into two groups depending on their age: Patients <80 years old and patients ≥80 years old. Groups were compared in terms of their characteristics, need for renal replacement therapy (RRT), mortality, and the factors that might affect these outcomes.

Results: A total of 305 patients were screened: 92 (30%) patients had AKI and were eligible for the study. Of these, 44 (48%) were <80 years and 48 (52%) were ≥80 years. The two groups were similar when disease severity and expected mortality rates were compared using APACHE II scores. Of patients <80 years, 19 (43%) underwent RRT and this was higher than observed in the elderly (p=0.001). However, there was no difference between the groups in terms of ICU mortality (p=0.63).

Conclusion: ICU mortality may not be as high as expected in the presence of acute renal injury in elderly critically ill patients.

Key Words: Elderly, Critically Ill, AKI, RRT

Öz

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul sırasında sıklıkla karşılaşılan klinik bir durumdur. Amaç, YBÜ'ye kabul edilen kritik hastalığı olan yaşlı ABH hastalarının, ABH olan genç hastalara göre daha yüksek mortaliteye sahip olup olmadığı sorusuna cevap vermektir.

Gereç ve Yöntem: YBÜ'ye kabul edilen tüm hastalar bir yıl boyunca ABH varlığı açısından tarandı. Bu hastalar yaşlarına göre ikiye ayrıldı: Seksen yaş altı hastalar ve 80 yaş üstü hastalar. Gruplar renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı, mortalite ve bu sonuçları etkileyebilecek faktörler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 305 hasta tarandı: 92 (%30) hastada ABH vardı ve çalışma için uygun bulundu. Bunlardan 44'ü (%48) <80 yaş ve 48'i (%52) ≥80 yaş idi. APACHE II skorları kullanılarak hastalık şiddeti ve beklenen ölüm oranları karşılaştırıldığında iki grup benzerdi. Seksen yaşın altındaki hastaların 19'una (%43) RRT uygulandı ve bu yaşlılarda gözlenenenden daha yüksekti (p=0,001). Ancak YBÜ mortalitesi açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0,63).

Sonuç: Yaşlı kritik hastalarda ABH hasarı varlığında YBÜ mortalitesi beklendiği kadar yüksek olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: İleri Yaş, Kritik Hasta, ABH, RRT

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Leyla Talan

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Clinic of Intensive Care, Ankara, Turkey

Phone: +90 532 350 49 40 E-mail: leylatalan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2023-5985

Received/Geliş Tarihi: 04.12.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 26.04.2021

©Copyright 2021 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

The number of elderly people is increasing day by day around the world. This increase is similarly reflected in hospital admissions. The majority of patients admitted to intensive care units (ICU) are elderly patients (1-3).

Acute kidney injury (AKI) is a common condition during admission to or stay in an ICU (1,2). With the increasing age, structural and functional changes are observed in the kidneys (4). Aging kidney becomes more sensitive to nephrotoxic conditions as a result of these changes (4,5). The effects of critical illness and age significantly increase the possibility of AKI in elderly patients. Unfortunately AKI is known to increase ICU morbidity and mortality (1). There are studies suggesting that the probability of mortality and morbidity is higher with AKI in elderly (2,4-6).

The aim of this study was to evaluate the mortality rate and need for renal replacement therapy in elderly critically ill patients (≥ 80 years) who were admitted to ICU with AKI.

Materials and Methods

The records of patients admitted to a public hospital's tertiary ICU between June 2017 and July 2018 were retrospectively reviewed for patients with AKI. Patients under the age of 18, patients with less than 24 hours of stay in ICU, patients with renal transplantation, dialysis patients with chronic renal failure, and postoperative admissions were excluded. Patients were examined for the presence of acute kidney damage according to KDIGO 2012 criteria, taking into account 0.3 mg/dL rise in the last 48 hours or an increase in creatinine values 1.5 fold in the last 7 days (7). Patients admitted to the ICU those with AKI according to KDIGO 2012 criteria were included in the study.

Renal replacement therapy was administered to patients after adequate fluid replacement was completed as clinically guided by physical examination and laboratory tests; except for emergency indications such as severe hyperkalaemia, severe metabolic acidosis, pulmonary edema, uremic complications.

Age, sex, comorbidities, admission diagnosis, APACHE II scores, length of ICU stay, mechanical ventilation support and vasopressor requirement, renal replacement therapy requirement and ICU mortality were recorded. Also patients' urea, creatinine levels and type of AKI (prerenal, renal, postrenal) were recorded.

In our study, the cut-off for advanced age was determined as 80. The patients were grouped according to their age. Patients under 80 years of age were included in group 1 and patients 80 years and older were included in group 2. Both groups were evaluated in terms of mortality and need for renal replacement therapy in ICU and the factors that may have an effect on these

results. Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee (no: 18-1216-18).

Statistical Analysis

Data were analysed using IBM SPSS 25 program. Numerical data were tested for normal distribution. As descriptive statistics, the mean \pm standard deviation or median interquartile range (IQR), based on assumptions for numerical variables, and the categorical variable frequency (n) and percentage (%) are given. Pearson's chi-square test was used to analyze categorical variables. The Mann-Whitney U test was used to examine the significance of differences between the two groups in terms of numerical variables. Parametric data were expressed as mean \pm standard deviation and independent samples Student's t-test was used for comparison. In all analyses, the probability of a type I error was taken as 0.05.

Results

Of the 305 patients admitted to the ICU during a 1-year period, 92 patients with AKI who met the inclusion criteria were included in the study, the remaining 213 patient excluded from the study. The patients' demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. There were 44 (48%) patients in group 1 and 48 (52%) patients in group 2. The mean age of the patients was 77 ± 11 , and the mean age of the group 1 was 68.5 ± 10 and group 2 was 86 ± 4 , respectively. Our study population was older than 65 years accept 9 patients. The number of male patients in group 1 was 28 (63.6%) and in group 2 was 17 (35.4%). It was significantly higher in group 1 than group 2 ($p=0.007$).

The mean APACHE II value was found to be 23.5 ± 6.91 . APACHE II scores were not different between groups ($p=0.59$).

Forty-two (45%) patients received vasopressors. There was no difference in the rates of vasopressor requirement between two groups ($p=0.64$). The total number of patients undergoing mechanical ventilation support was 58 (63%). There was no difference between the groups in terms of mechanical ventilation support.

Forty (43.5%) of the patients died in the ICU. When the groups were compared in terms of ICU mortality, no difference was found ($p=0.63$).

The length of ICU stay changed between 1 and 92 days and the median was 8 (IQR 14.5). There was no difference between the two groups in terms of length of ICU stay ($p=0.78$).

A total of 25 (27%) patients underwent renal replacement therapy. In group 1, 19 patients and in group 2, 6 patients underwent renal replacement therapy and this rate was significantly higher in group 1 ($p=0.001$).

The median urea values of the patients were 126.4 mg/dL and there was no difference between the groups ($p=0.46$). The

median creatinine values were 2.1 mg/dL and the difference between the groups was not significant ($p=0.07$). There was a trend towards different aetiologies. Renal type AKI was more common in Group 1 and prerenal type AKI was more frequent in Group 2. However, the difference was not found to be statistically significant ($p=0.06$).

The admission diagnosis and comorbidities of patients are also presented in Table 1. Dementia was more frequent in the elderly patients ($p=0.04$).

The length of ICU stay was longer in non-survivors ($p<0.001$) (Table 2). Need for renal replacement therapy, vasopressor therapy and mechanical ventilation was higher in non-survivors. Prerenal type AKI was observed more often in the survivor group ($p=0.005$).

Discussion

According to the data obtained by screening retrospectively the patients admitted to the ICU for one year, AKI rate at

admission to the ICU was 30%. Contrary to expectations, there was no difference in the ICU mortality rates between the two groups. Disease severity and mortality rates evaluated by APACHE II score were similar between groups. However, younger patients more frequently needed renal replacement therapy.

AKI is an increasingly common clinical condition during admissions to the hospital. It is seen in 20% to 50% of patients admitted to the ICU (4,8). Bagshaw et al. (6) also demonstrated that AKI rates increased in patients admitted to the ICU. As a result, length of ICU stay may be longer and mortality may be higher in these patient groups. Especially in advanced age critically ill patients, AKI may be a serious problem due to changes in the kidney due to aging, difficulties in regulating the hemodynamic response and numerous comorbid diseases.

In the study conducted by Yokota et al. (9), it was reported that the mortality rate was increased in elderly patients admitted to the ICU with AKI. However, the advanced age was defined as ≥ 60 years old in Yokota et al.'s (9) study. In another study by Liu et al. (10), the advanced age was similarly defined

Table 1: Patients' demographics and clinical characteristics

	Group 1 (n=44)	Group 2 (n=48)	Total (n=92)	P
Age, years, mean \pm SD	68.5 \pm 10	86 \pm 4	77 \pm 11	
Male, n (%)	28 (63.6%)	17 (35.4%)	45 (48.9%)	0.007
APACHE II, mean \pm SD	24.75 \pm 7.11	23.97 \pm 6.78	23.5 \pm 6.91	0.59
Comorbidities, n (%)				
Cardiac failure	17 (38%)	18 (37%)	35 (38%)	0.91
Hypertension	11 (25%)	16 (33%)	27 (29%)	0.38
Diabetes mellitus	11 (25%)	13 (27%)	24 (26%)	0.82
Neurologic disorder	11 (25%)	9 (18%)	20 (21%)	0.46
Dementia	4 (9%)	12 (25%)	16 (17%)	0.04
Admission diagnosis, n (%)				0.21
Respiratory failure	21 (47.7%)	19 (39.6%)	40 (43.5%)	
Sepsis	8 (18.2%)	9 (18.9%)	17 (18.5%)	
Heart failure	7 (15.9%)	8 (16.7%)	15 (16.3%)	
Gastrointestinal hemoraghe	3 (6.8%)	4 (8.3%)	7 (7.6%)	
Other	5 (11.4%)	7 (14.6%)	12(14.1%)	
Vasopressor therapy, n (%)	19 (43.2%)	23 (47.9%)	42 (45%)	0.64
Mechanical ventialtion, n (%)	29 (65.9%)	29 (60.4%)	58 (63%)	0.55
Urea, mg/dL (median, IQR)	128.7 (82.4)	124.9 (79.4)	126.4 (76.3)	0.46
Creatinine, mg/dL (median, IQR)	2.4 (1.9)	1.6 (1.5)	2.1 (1.8)	0.07
Length of ICU stay, (median, IQR)	8 (12.7)	8 (17)	8 (14.5)	0.78
Renal replacement therapy, n (%)	19 (43%)	6 (12.5%)	25 (27%)	0.001
AKI type, n (%)				
Prerenal AKI	16 (36%)	27 (56%)	43 (47%)	
Renal AKI	28 (64%)	21 (44%)	49 (53%)	0.06
Postrenal AKI	0	0	0	
Mortality, n (%)	18 (41%)	22 (46%)	40 (43%)	0.63

SD: Standard deviation, ICU: Intensive care unit, IQR: Interquartile range, AKI: Acute kidney injury

Table 2: Characteristics of survivors and non-survivors

	Survivors (n=52)	Non-survivors (n=40)	Total (n=92)	p
Age (median, min-max)	79.5 (39-101)	80 (38-97)	80 (38-101)	0.91
Male (%)	29 (31.5%)	16 (40%)	45 (48.9%)	0.13
APACHE II, mean \pm SD	22.34 \pm 6.16	26.95 \pm 7.04	23.5 \pm 6.91	0.01
Urea (median, IQR)	124.95 (75.3)	133.4 (81.1)	126.4 (76.3)	0.93
Creatinine (median, IQR)	2.53 (1.90)	1.48 (1.23)	2.1 (1.8)	0.02
Length of stay ICU (median, min-max)	5 (1-54)	11.5 (1-92)	8 (1-92)	<0.001
Renal replacement therapy (%)	9 (17%)	16 (40%)	25 (27%)	0.01
Vasopressor therapy, n (%)	11 (21%)	31 (77.5%)	42 (45%)	<0.001
Mechanical ventilation (%)	20 (38%)	38 (95%)	58 (63%)	<0.001
AKI type				
Prerenal AKI	31 (60%)	12 (30%)	43 (47%)	0.005
Renal AKI	21 (40%)	28 (70%)	49 (53%)	
Postrenal AKI	0	0	0	

SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, ICU: Intensive care unit, IQR: Interquartile range, AKI: Acute kidney injury

as \geq 60 years old. They examined patients with acute kidney damage during hospital admission and follow-up; and they reported higher mortality in older patients. However, in contrast to these findings, in our study, mortality rate was similar in both age groups. There may be many reasons for the finding that elderly patients with AKI have similar mortality rates compared to younger ICU patients. One reason may be the fact that, the younger group in our study had an average age of 68.5 years which is in fact in the geriatric range as well.

Funk et al. (11) examined patients who presented to the nephrology department and took the age cut-off as 80 years. Similar to our study, there was no difference in mortality between the groups. Further in this study the requirement for renal replacement therapy was higher in the younger patient group. However, although the patients who applied to a 3rd stage nephrology department may show similar results with the patients followed up in the ICU, it is clear that they are in different clinical states than our patients.

Kane-Gill et al. (12) reported higher rate of the need for renal replacement therapy in critically ill patients with acute renal injury under 75 years of age. Similarly, in this study, the requirement for renal replacement therapy was observed more frequently in the younger group. This and our finding may also be attributed to the more frequent observation of renal type AKI in younger patients. Another reason may be the fact that; patients were included in the study with AKI on ICU admission, and those developing AKI during follow-up in the ICU were not included.

Novo-Veleiro et al. (13) reported higher mortality in patients older than 75 years with AKI and non-valvular atrial fibrillation. This study was conducted with patients who were followed in the internal medicine ward. Patients also had non-valvular

atrial fibrillation, which is known to increase mortality in many patients.

Dementia rate was found to be high in our elderly group, as expected. Immobilization and caregiver dependence are higher in these patients. Therefore, dehydration may have been more common in these patients. These patients are more prone to acute kidney damage after dehydration. Decreased renal mass and decreased renal blood flow with advanced age also predispose to prerenal AKI in these patients. In our study, it was seen that prerenal AKI was more common in elderly patients. When survivors and non-survivors were compared; patients with prerenal AKI were more likely to survive. This is thought to be one of the reasons why there was no difference between the mortality rates of older patients and younger patients.

A study published by Akposso et al. (14) about 20 years ago, yielded similar findings. In this study, patients admitted to the ICU with acute renal failure over 80 years of age were examined. Mortality rates were found to be similar compared to the general population, especially in elderly patients with prerenal AKI (14).

The male gender was found higher in Group 1. Likewise in Güzel et al. (15) study, they stated that AKI was more common in male patients. They found that AKI was more prevalent in males under 65 years of age than their female counterparts (15). In older group less significant difference could be explained by the effects of aging on kidney (4).

Creatinine levels were lower in elderly patients. Although not evaluated in terms of sarcopenia, it is commonly observed that these patients have less muscle mass.

Study Limitations

There are limitations in our study. Firstly, it is a single-center retrospective study. Patients were examined for AKI during their

admission to the ICU based on their creatinine levels, since urine output was not available for all patients. Secondly, patients were included in the study with AKI on ICU admission, and those developing AKI during follow-up in the ICU were not included. Another important point worth discussion is the cut-off age chosen to define advanced age. There are different cut-off values across studies. In this study, the age cut-off was defined as 80 years to include the very elderly patients. So, the fact that the average age of the patients grouped as younger was above 65 which could have also been another limitation of the study. Power analysis could not be calculated due to the retrospective nature of the study.

Conclusion

ICU mortality may not be as high as speculated in the presence of AKI in elderly critically ill patients. It is important to bear in mind that, elderly critically ill patients with AKI will respond appropriately to an early diagnosis and appropriate treatment, similar to all other critically ill patients.

Main Points

- The effects of critical illness and age significantly increase the possibility of AKI in elderly patients. Unfortunately AKI is known to increase ICU morbidity and mortality.
- Patients admitted to ICU with AKI were grouped to their age that were over 80 or not. When the groups were compared in terms of ICU mortality, no difference was found.
- It is important to bear in mind that, elderly critically ill patients with AKI will respond appropriately to an early diagnosis and appropriate treatment.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the local ethics committee. IRB approval number is 18-1216-18.

Informed Consent: Informed consent was not required because this study was retrospective and the data analysed anonymously.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: L.T., N.D.A., Design: L.T., N.D.A., Data Collection or Processing: L.T., N.D.A., Analysis or Interpretation: L.T., N.D.A., Literature Search: L.T., N.D.A., Writing: L.T., N.D.A.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

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

References

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411-1423.
2. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care.* 2009;13:R45.
3. Flaatten H, de Lange DW, Artigas A, et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2017;43:1319-1328.
4. Yokota LG, Sampaio BM, Rocha EP, et al. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:217-224.
5. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:28-38.
6. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care.* 2007;11:R68.
7. Clinical practice guidelines for acute kidney injury 2012. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php. Accessed December 16, 2012.
8. Vargas N, Tibullo L, Landi E, et al. Caring for critically ill oldest old patients: a clinical review. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:833-845.
9. Yokota LG, Sampaio BM, Rocha E, et al. Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: clinical features and outcome. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:27-33.
10. Liu JQ, Cai GY, Liang S, et al. Characteristics of and risk factors for death in elderly patients with acute kidney injury: a multicentre retrospective study in China. *Postgrad Med J.* 2018;94:249-253.
11. Funk I, Seibert E, Markau S, et al. Clinical Course of Acute Kidney Injury in Elderly Individuals Above 80 Years. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:947-955.
12. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:860-869.
13. Novo-Veleiro I, Pose-Reino A, Gullón A, et al. Acute kidney injury is linked to higher mortality in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31:455-461.
14. Akposso K, Hertig A, Couprie R, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med.* 2000;26:400-406.
15. Güzel C, Yeşiltaş S, Daşkaya H, et al. The effect of gender on acute kidney injury developing in the intensive care unit. *Hippokratia.* 2019;23:126-130.

Ankara'daki Bir Hastanenin Çalışanlarında İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Sorunları ve İlişkili Faktörler

Work-Related Musculoskeletal Disorders and Related Factors Among Employees of a Hospital in Ankara

© Volkan Medeni¹, © İrem Medeni²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kas-iskelet sistemi hastalıkları birçok ülkede yaygın görülen, yaşam kalitesini etkileyen ve meslek hastalıklarının büyük bölümünü oluşturan rahatsızlıklardır. Hastane çalışanları kas-iskelet sistemi sorunlarıyla karşılaşır ve hastanelerde işin fiziksel gereksinimleriyle çalışanın kapasitesi arasında uyumsuzluk olursa işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları gelişebilir. Çalışmamızda Ankara'daki bir hastanenin çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunlarının sıklığı ve ilişkili risk etmenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki araştırma, 2020 yılının Şubat ayında, Ankara'da, iş yeri sağlık biriminin faaliyette olmadığı bir kamu hastanesinde, 18 yaş üstü ve en az bir aydır çalışan 217 kişiyle yapılmıştır. Veri kaynağı olarak kullanılan anket formu iki bölümden meydana gelmiştir. İlk bölümde katılımcıların tanımlayıcı bilgileri ve mesleki kas-iskelet sistemi hastalıklarının risk faktörleri değerlendirilmiştir. İkinci bölüm, Genişletilmiş Nordik Kas-iskelet Sistemi Anketi'dir.

Bulgular: Araştırmaya katılanların %75,6'sı son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu yaşamıştır. Son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu yaşayanların %68,5'i ilaç almış, %57,8'i sağlık hizmet sunucularına başvurmuştur. Katılımcıların %68,7'si çalışırken vücudunu doğru pozisyonda tutmamakta, %63,6'sı uzun süre aynı pozisyonda çalışmaktadır. %46,5'i son 12 ay içerisinde boynunda sorunu olduğunu söylemiştir. Cinsiyet, uygunsuz çalışma pozisyonu, uzun süre aynı pozisyonda çalışma, stres, toplam çalışma süresi ve çalışılan bölüme göre kas-iskelet sistemi sorunu açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamızda hastane çalışanlarının büyük kısmı, uzun süre aynı pozisyonda çalıştığını, çalışırken vücudunu doğru pozisyonda tutmadığını ve son bir yıl içinde mesleki kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olduğunu bildirmiştir. Rahatsızlığı olanların önemli bir bölümü sağlık hizmet sunucularına başvurmamıştır. Kas-iskelet sistemi sorunlarının azaltılmasında ergonomik düzenlemeler, uygun çalışma koşullarının sağlanması ve sağlık eğitimleri yararlı olabilir. İş sağlığı ve güvenliği uygulamalarının varlığı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hastane Çalışanları, Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları, Boyun Ağrısı

Abstract

Objectives: Musculoskeletal diseases are common in many countries, affecting the quality of life and constituting the majority of occupational diseases. If hospital personnel encounter musculoskeletal problems and there is a mismatch between the physical needs of the job and employee's capacity in hospitals, work-related musculoskeletal disorders can occur. In our study, we aimed to determine the frequency and related factors of work-related musculoskeletal system disorders among a hospital's personnel in Ankara.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted in February 2020, with 217 people over 18 years old and working minimum for one month at a state hospital of Ankara, where the occupational health unit did not function. The questionnaire form consisted of two parts. In the first part, descriptive information of participants and risk factors of occupational musculoskeletal diseases were evaluated. The second part was the Expanded Nordic Musculoskeletal System Questionnaire.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Volkan Medeni

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

Tel.: +90 544 737 38 93 E-posta: volkanmedeni@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2544-5781

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

Results: 75.6% of participants experienced musculoskeletal problems in the last 12 months. 68.5% of those who had musculoskeletal problems in last 12 months took medication and 57.8% applied to healthcare providers. 68.7% of participants did not keep their body in proper position while working, 63.6% of them worked in the same position for a long time. 46.5% of them stated that they had problems with their neck in last 12 months. Significant differences were found for the musculoskeletal problem according to gender, unsuitable working position, working in the same position for a long time, stress, total working time, and department.

Conclusion: In our study, most of hospital personnel reported that they worked in the same position for a long time, did not keep their body in proper position while working and had an occupational musculoskeletal disorder in the last year. Most of the patients did not apply to healthcare providers. Ergonomic arrangements, providing appropriate working conditions, and health education can help reduce musculoskeletal problems. Occupational health and safety practices are important.

Key Words: Hospital Personnel, Musculoskeletal Diseases, Neck Pain

Giriş

İşe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları, esas olarak işin kendisinden veya çalışma ortamından kaynaklanan kas, eklem, tendon, ligament, sinir, kemik ve damar gibi yapıları bozukluklarla karakterizedir (1). Mesleki kas-iskelet sistemi sorunlarının çoğu, etkenlere uzun süre boyunca devam eden maruziyetten kaynaklanarak esas olarak bel, sırt, boyun, omuz, üst ekstremiteler ve alt ekstremiteleri etkileyen kümülatif bozukluklardır. Spesifik bulgu ve belirtilere sahip olanları mevcutsa da birçok kas-iskelet sistemi hastalığında genellikle ağrı, uyuşma, karıncalanma ve rahatsızlık hissi mevcuttur (2).

Kas-iskelet sistemi sorunları pek çok ülkede yaygın olarak görülen, yaşam kalitesini etkileyen, meslek hastalıklarının büyük bir bölümünü oluşturan rahatsızlıklar olmakla beraber insidansı ve prevalansı hakkında kesin veriler elde etmek kolay değildir. Japonya'da kayıtlı meslek hastalıklarının üçte birinden fazlasını kas-iskelet sistemi bozuklukları oluşturmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, İsveç, İngiltere ve Kanada'da işe devamsızlıktan en çok sorumlu olan hastalık grubu mesleki kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıdır (4). İşe bağlı kas-iskelet sistemi sorunlarının doğrudan maliyeti yılda 20 milyar dolar (\$) iken dolaylı maliyetler göz önüne alınırsa toplam maliyet yılda 100 milyar \$'a çıkmaktadır (5).

Hastane çalışanlarının neredeyse tamamı kas-iskelet sistemi sorunlarıyla karşılaşır ve hastanelerde işin fiziksel gereksinimleriyle çalışanın kapasitesi arasında uyumsuzluk olursa işe bağlı kas-iskelet sistemi hastalıkları gelişebilir. Hastaları tutma, kaldırma veya taşıma, tekrarlayan hareketler, uzun süre ayakta kalma veya oturma ve doğru olmayan pozisyonlarda çalışma başlıca risk faktörleridir (6). Ameliyathane çalışanları, hemşireler, hizmetliler, hasta bakıcılar, doktorlar ve diş hekimleri arasında yapılan birçok çalışmada çeşitli ergonomik sorunlar ile iş stresinin kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarına yol açtığı görülmüştür (7).

5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nun 14. maddesine göre, işverenin sigortalının meslek

hastalığına tutulduğunu öğrendiği günden başlayarak üç iş günü içinde Sosyal Güvenlik Kurumu'na bildirim yapması zorunludur (8). Sağlık İşlemleri Tüzüğü'nde beş gruptan oluşan meslek hastalıkları listesi yer almaktadır. Listedeki hastalıklardan E-4, E-5 ve E-6 başlıklarında bulunan 8 hastalık, mesleki etkilenme sonucu oluşan kas-iskelet sistemi hastalıklarıdır (9).

İşe bağlı kas-iskelet sistemi hastalıkları Türkiye'de yasalara göre meslek hastalığı olarak kabul edilmesine karşın konu hakkında yeterli farkındalığın bulunmadığı ve bu hastalıkların sıklığı ile risk etmenleri başta olmak üzere ilişkili alanlardaki çalışmaların ülkemizde oldukça yetersiz olduğu bilinmektedir (10). Kas-iskelet sistemi hastalıkları sık görülen meslek hastalıkları arasında yer almasına rağmen, bu durum ülkemizde istatistiklere pek yansımamıştır. 2019 yılı verilerine göre kayıtlara geçen 1091 meslek hastalığı tanısının sadece 72'si kas-iskelet sistemi hastalıkları başlığı altında sınıflandırılmıştır (11).

İçinde barındırdığı meslek grupları ve çalışma ortamındaki risk faktörleri dikkate alındığında, hastanelerin mesleki kas-iskelet sistemi sorunları açısından dikkatle incelenmesi gereken iş yerlerinden biri olduğu anlaşılmaktadır. Bu doğrultuda yapmış olduğumuz çalışmada Ankara'daki bir hastanenin çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunlarının sıklığı ile ilişkili risk etmenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki araştırmanın, Ankara'daki iş yeri sağlık biriminin var olmadığı bir kamu hastanesinde, en az bir aydır çalışan ve 18 yaş üstü olan 292 kişilik personelin katılımıyla gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

Araştırmada veri kaynağı olarak kullanılan anket formu, araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanmıştır. İki bölümden meydana gelmiştir. İlk bölümde katılımcıların tanımlayıcı bilgileri ve işe bağlı kas-iskelet sistemi hastalıkları risk faktörleri değerlendirilmek istenmiştir. Bu bölümde; yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, sigara içme, meslek, çalışılan bölüm, çalışma süresi, uygunsuz postür, sabit pozisyon,

yoğun stres, mola vermeme ve fazla çalışma gibi değişkenler mevcuttur. İkinci bölüm, Genişletilmiş Nordik Kas-iskelet Sistemi Anketi'nden oluşmuştur. Bu anket; tekrarlanabilir, duyarlı, geçerli, güvenilir, kullanışlı ve kolay uygulanabilen bir testtir. Vücudun haritalandırıldığı dokuz belirti bölgesinde, standardize sorularla; şu andaki, son 1 aydaki ve 12 aylardaki mesleki kas-iskelet sistemi sorunlarıyla ilgili bilgi sağlar. Hastanede yatma, iş değiştirme, işleri aksatma, sağlık hizmet sunucularına başvurma, ilaç alma ve hastalık izni kullanma durumları da sorgulanır.

Etik kurul izni Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 22.01.2020 tarihi ve 2053 sıra numarası ile alınmıştır. Anket formları araştırmacıların gözetiminde, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun şekilde ve öncesinde bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan katılımcılar tarafından doldurulmuştur. Kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının işle olan ilişkisini daha doğru değerlendirebilmek adına kronik hastalık, gebelik veya travma öyküsü olanların araştırma kapsamının dışında bırakılmasıyla 232 kişiye ulaşılmış hedeflenmiştir. Veri toplama aşaması 2020 yılının Şubat ayı boyunca devam etmiştir. Bir anketin uygulama süresi 5-10 dakika arasındadır. Hastanedeki tüm birimlere en az üç defa gidilmiş ve 217 gönüllü araştırmaya katılmıştır.

Egzersiz durumu ve uyku alışkanlıkları gibi kas-iskelet sistemi sorunlarıyla ilgili bazı etmenlere yer verilmemesi araştırmadaki eksiklikleri arasında sayılabilir. Boy, vücut ağırlığı ve stres durumu gibi verilerin katılımcıların ifadelerine dayanarak elde edilmesinin çalışmanın kısıtlılıklarındadır. Bazı çalışanlar iş yükünden dolayı anketi doldurmamıştır. Yıllık izin, ücretsiz izin, hastalık izni veya annelik izni gibi sebeplerle çalışanların bir kısmına ulaşılamamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programıyla yapılmıştır. Mesleki kas-iskelet sistemi hastalıkları risk faktörlerinin değerlendirmesi beşli Likert ölçeği kullanılarak hazırlanan sorularla yapılmıştır. Cevaplar arasındaki "her zaman" ve "sıklıkla" ifadeleri olumlu; "bazen", "nadiren" ve "hiçbir zaman" ifadeleri olumsuz kabul edilmiştir. Çalışılan bölüme göre kas-iskelet sistemi sorunu varlığının incelenmesi sırasında servis ve polikliniklerde çalışan katılımcılar aynı başlık altında toplanmış, bazı bölümler çalışan sayısının yetersizliği nedeniyle analiz dışında bırakılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki-kare ve Fisher'in kesinlik testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Araştırmamız 217 kişiyle gerçekleştirilmiştir. Katılım hızı %93,5'tir. Katılımcıların yaş ortalaması 40,80 \pm 16,65, ortancası 37'dir [minimum: 15- maksimum: 80]. Araştırmaya katılanların

%78,8'i herhangi bir zaman diliminde, %75,6'sı son 12 ay, %65,9'u son 1 ay, %47,5'i son 1 gün içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu yaşamıştır. Son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu yaşayan katılımcıların %68,5'i ilaç almış, %57,8'i sağlık hizmet sunucularına başvurmuş, %26,0'ı hastalık izni kullanmıştır. Katılımcıların %19,3'ü kas-iskelet sorunları yüzünden herhangi bir zaman diliminde işini veya görevini değiştirmek zorunda kalmıştır.

Tablo 1'de araştırmaya katılanların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı sunulmuştur. Katılımcıların %58,1'i kadındır. %41,9'u 40-49 yaş aralığındadır. %34,6'sı sigara içmektedir. %43,3'ünün vücut kitle indeksi normal sınırlardadır. %40,6'sı 40 saatten fazla çalışmaktadır. %27,2'si 10-14 yıldan beri çalışmaktadır. Çalışmamızda yer alanların %26,3'ü büro çalışanı, %18,4'ü hizmetli, %16,2'si hemşire/sağlık memuru, %11,1'i doktor olarak çalışmaktadır. %28,6'sı idari birimlerde, %25,4'ü polikliniklerde, %14,7'si laboratuvar/görüntüleme bölümlerinde, %13,8'i servislerde görev yapmaktadır.

Tablo 2'de katılımcıların çalışma koşullarıyla ilgili özelliklerinin dağılımı sunulmuştur. Katılımcıların %68,7'si çalışırken vücudunu doğru pozisyonda tutmamaktadır. %63,6'sı uzun süre aynı pozisyonda çalışmaktadır. %47,9'u yoğun stres altında çalışmaktadır. %70,5'i işini yaparken mola verememektedir. %45,2'si işini bitirmek için fazla çalışmaktadır.

Tablo 3'te katılımcıların kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının vücutlarındaki dağılımı ve sıklıkları bulunmaktadır. Araştırmamıza katılanların %51,2'si herhangi bir zaman diliminde, %46,5'i son 12 ay, %36,9'u son 1 ay, %26,3'ü son 1 gün içerisinde boyun bölgesinde sorunu olduğunu söylemiştir. Söz konusu sıklıklar sırt bölgesi için sırasıyla %45,2, %41,0, %28,6 ve %23,0 iken bel bölgesi için %45,2, %40,1, %31,8 ve %23,0'dır.

Tablo 4'te katılımcıların son 12 ay içerisindeki kas-iskelet sistemi sorunları sonucunda yaptıkları yer almaktadır. Boyun bölgesinde sorunu olanların %56,4'ü, sırt bölgesinde sorunu olanların %44,9'u, kalça/uyluk bölgesinde sorunu olanların %44,4'ü sağlık hizmet sunucusuna başvurmuştur, Boyun bölgesinde sorunu olanların %62,3'ü, dirsek bölgesinde sorunu olanların %59,2'si, kalça/uyluk bölgesinde sorunu olanların %58,3'ü ilaç kullanmıştır. Bel bölgesinde sorunu olanların %24,1'i, diz bölgesinde sorunu olanların %16,9'u, ayak/ayak bileği bölgesinde sorunu olanların %20,0'ı hastalık izni kullanmıştır.

Tablo 5'te katılımcıların bazı değişkenlere göre son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu yaşama durumları sunulmuştur. Son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu varlığı erkeklerde %64,8, kadınlarda %83,3; çalışırken vücudu doğru pozisyonda tutanlarda %61,8, tutmayanlarda %81,9; uzun süre aynı pozisyonda çalışanlarda %81,2, çalışmayanlarda %65,8; yoğun stres altında çalışanlarda %81,7, çalışmayanlarda %69,9; vücut kitle indeksine göre normal kategoride olanlarda

Tablo 1: Araştırmaya Katılanların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2020

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (n=217)		
Erkek	91	41,9
Kadın	126	58,1
Yaş grupları (n=217)		
20-29	16	7,4
30-39	76	35,0
40-49	91	41,9
50 ve üzeri	34	15,7
Vücut kitle indeksi (n=217)		
Zayıf	4	1,8
Normal	94	43,3
Pre-obez	88	40,6
Obez	31	14,3
Sigara içme durumu (n=217)		
İçiyor	75	34,6
İçmiyor	142	65,4
Haftalık çalışma süresi (n=217)		
40 saat ve daha az	129	59,4
40 saatten fazla	88	40,6
Toplam çalışma süresi (n=217)		
10 yıldan az	55	25,3
10-14 yıl	59	27,2
15-19 yıl	47	21,7
20 yıl ve üzeri	56	25,8
Meslek (n=217)		
Büro çalışanı	57	26,3
Hizmetli	40	18,4
Hemşire/sağlık memuru	35	16,2
Doktor	24	11,1
Sağlık teknikeri/teknisyeni	23	10,6
Güvenlik personeli	15	6,9
Teknik servis elemanı	7	3,2
Mutfak personeli	7	3,2
Diğer*	9	4,1
Çalışılan bölüm (n=217)		
İdari birimler	62	28,6
Poliklinik	55	25,4
Laboratuvar/görüntüleme	32	14,7
Servis	30	13,8
Ameliyathane	21	9,7
Diğer**	17	7,8

*Şoför, eczacı, diyetisyen, mühendis.

**Yemekhane, teknik servis, ulaştırma, eczane, çamaşırhane

%72,3, fazla kilolularda %77,3; toplam çalışma süresi 10 yıldan az olanlarda %67,3, 10-20 yıl arasında olanlarda %81,1; sağlık meslek mensuplarında %72,9, diğer meslek mensuplarında %77,3; servis ve poliklinikte çalışanlarda %88,2, ameliyathanede çalışanlarda %33,3 olarak bulunmuştur. Cinsiyet, çalışırken vücudu doğru pozisyonda tutma, uzun süre aynı pozisyonda çalışma, yoğun stres altında çalışma, toplam çalışma süresi ve çalışılan bölüme göre son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,002, p=0,001, p=0,011, p=0,043, p=0,049, p<0,001).

Tartışma

Nijerya'da yapılan bir çalışmada katılımcıların beşte üçünde son 12 ayda vücutlarının en az bir bölümünde kas-iskelet sistemi rahatsızlığı saptanmıştır (12). Bangladeş'teki bir çalışmada katılımcıların yaklaşık yarısında son 12 ayda vücutlarının en az bir bölgesinde kas iskelet sistemi rahatsızlığı saptanmıştır (13). Türkiye'deki bir çalışmada katılımcıların beşte dördü en az bir vücut bölgesinde kas-iskelet sistemi semptomu olduğunu belirtmiştir (14). Bizim çalışmamızda da katılımcıların dörtte üçünde son 12 ayda herhangi bir vücut bölgesinde kas-iskelet sistemi sorununun olduğu görülmüştür. Hastane personelindeki ergonomik sorunlar oldukça önemlidir. Ülkeler arasında elde edilen verilerdeki değişkenliğin ortam koşulları, çalışma şartları ve toplumsal özelliklerdeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülebilir. Türkiye'deki diğer çalışmayla bizim sonuçlarımızın benzer oluşu da buna bağlanabilir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada katılımcıların kas-iskelet sistemi semptomları %45,7 ile en çok bel bölgesinde görülmüş, bunu boyun ve omuz izlemiştir (15). Yunanistan'daki bir çalışmada da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (16). Vietnam'daki bir çalışmada en çok etkilenen bölgeler %44,4 ve %44,1 ile bel ve boyundur (17). İtalya'daki bir çalışmada kas-iskelet sistemi semptomları %63,4'le bel, %54,5'le boyun ve %25,9'la üst ekstremitelerde izlenmiştir (18). Türkiye'de yapılan

Tablo 2: Araştırmaya Katılanların Çalışma Koşullarıyla İlgili Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2020

	Evet		Hayır	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Doğru pozisyonda çalışma (n=217)	68	31,3	149	68,7
Uzun süre aynı pozisyonda çalışma (n=217)	138	63,6	79	36,4
Yoğun stres altında çalışma (n=217)	104	47,9	113	52,1
İşi yaparken mola verebilme (n=217)	64	29,5	153	70,5
İşi bitirmek için fazla çalışma (n=217)	98	45,2	119	54,8

bir çalışmada son 12 aylık prevalanslara göre; kas-iskelet sistemi sorunları sıklık sırasıyla bel, boyun, sırt ve omuzlarda görülmüştür (19). Hastanede çalışan sekreterlerin incelendiği başka bir çalışmada katılımcıların üçte ikisi boynunda, yarısına yakını omzunda, üçte biri ise el-el bileğinde son bir yıl içerisinde şikayeti olduğu belirtmiştir (20). Bizim çalışmamızda en sık sorun %46,5 ile boyun bölgesinde görülürken, bunu sırt ve bel bölgeleri izlemektedir. Diğer çalışmaların çoğunda yakınmaların en sık görüldüğü vücut bölümü bel olmasına karşın biz en sık sorunun boyunda yaşandığını tespit ettik. Bunun sebebi araştırmamıza sağlık personelinin yanında büro çalışanları başta olmak üzere tüm hastane personelinin dahil edilmesi olabilir.

İşveç'te yapılan bir çalışmada boyun ve üst ekstremitelerde kas-iskelet sistemi semptomları kadınlarda erkeklere göre anlamlı ölçüde fazla görülmüştür (21). Brezilya'daki bir çalışmada üst ekstremitelerde mesleki kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazladır (22). Türkiye'deki çalışmalarda da kadınlarda kas iskelet sistemi kaynaklı ağrı riski, şiddeti ve yoğunluğu erkeklere göre daha yüksektir (23,24). Araştırmamızda kadınların beşte dördünden fazlasında, erkeklerin üçte ikisinden azında son 12 ay içinde kas-iskelet sistemi sorunu tespit edilmiştir. Evdeki iş yükü

yüzünden kadınların yeterince dinlenememesinin aradaki farkın kaynağı olduğu düşünülebilir. Kadınlarda erkeklere kıyasla fizik güç bakımından zayıflık ve boya göre omurga uzunluğundaki fazlalık bu duruma katkı sağlamış olabilir. Gebelik, doğum ve hormonal etkiler de bu durumun nedenleri arasında yer alabilir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada işe bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olanların %47,6'sı uzun süre aynı pozisyonda çalıştığını belirtmiştir (25). Nijerya'da gerçekleştirilen bir çalışmada hastane çalışanları arasında en yaygın olan kas-iskelet sistemi bozukluğu risk faktörleri %40,7 ile uzun süre eğilmiş pozisyonda ve %37,3 ile ayakta çalışmak olarak saptanmıştır (26). Pakistan'da yapılmış olan bir çalışmada sağlık çalışanlarındaki kas-iskelet sistemi sorunları arasında iş stresi, kasların aşırı gerilmesi, duruş problemleri ve çalışırken eğilip bükülme vardır (27). Tunus'taki bir çalışmada kas-iskelet sistemi sorunlarının risk faktörleri arasında hizmet yılı ve uzun süre aynı pozisyonda çalışma vardır (28). Araştırmamızda katılımcıların %63,6'sı uzun süre aynı pozisyonda çalıştığını, %68,7'si çalışırken vücudunu doğru pozisyonda tutmadığını ve %47,9'u yoğun stres altında çalıştığını belirtmiştir. Çalışırken vücudu doğru pozisyonda tutmama, uzun süre aynı pozisyonda çalışma, yoğun stres altında çalışma ve toplam çalışma süresiyle kas-

Tablo 3: Katılımcıların Vücut Bölgelerindeki Kas-iskelet Sistemi Sorunu Varlığı, Ankara, 2020

Vücut bölgesi	Tüm zamanlar		Son 12 ay		Son 1 ay		Son 1 gün	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Boyun	111	51,2	101	46,5	80	36,9	57	26,3
Sırt	98	45,2	89	41,0	62	28,6	50	23,0
Bel	98	45,2	87	40,1	69	31,8	50	23,0
Omuz	91	41,9	76	35,0	52	24,0	35	16,1
Diz	71	32,7	59	27,2	42	19,4	25	11,5
El/el bileği	58	26,7	51	23,5	41	18,9	19	8,8
Ayak/ayak bileği	55	25,3	45	20,7	36	16,6	25	11,5
Kalça/uyuluk	38	17,5	36	16,6	25	11,5	12	5,5
Dirsek	28	12,9	22	10,1	12	5,5	7	3,2

Tablo 4: Katılımcıların Son 12 Ay İçerisinde Vücut Bölgelerindeki Kas-iskelet Sistemi Sorunları Sonucunda Yaptıkları, Ankara, 2020

Vücut bölgesi	Sağlık hizmet başvurusu		İlaç kullanımı		Hastalık izni	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Boyun (n=101)	57	56,4	63	62,3	12	11,9
Sırt (n=89)	40	44,9	46	51,7	12	13,5
Bel (n=87)	35	40,2	50	57,5	21	24,1
Omuz (n=76)	33	43,4	39	51,3	9	11,8
Diz (n=59)	24	40,7	29	49,2	10	16,9
El/el bileği (n=51)	21	41,1	26	51,0	2	3,9
Ayak/ayak bileği (n=45)	18	40,0	24	53,3	9	20,0
Kalça/uyuluk (n=36)	16	44,4	21	58,3	6	16,7
Dirsek (n=22)	8	36,4	13	59,1	2	9,1

iskelet sistemi sorunu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumludur.

Çin'de yapılan bir çalışmada vücutlarının herhangi bir bölgesinde mesleki kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olduğunu bildirenlerin %68,3'ü önceki yılda sağlık hizmeti almak için başvuruda bulunmuştur. Bel ağrısı olanların %60,3'ü, diz ağrısı olanların %46,7'si, boynunda rahatsızlık bildirenlerin

Tablo 5: Katılımcıların Bazı Değişkenlere Göre Son 12 Ay İçerisinde Kas-İskelet Sistemi Sorunu Yaşama Durumları, Ankara, 2020

Son 12 ay içerisinde kas-iskelet sistemi sorunu varlığı

	Sorun var		Sorun yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet (n=217)				
Erkek	59	64,8	32	35,2
Kadın	105	83,3	21	16,7
$\chi^2=9.795, p=0,002$				
Çalışırken vücudu doğru pozisyonda tutma (n=217)				
Evet	42	61,8	26	38,2
Hayır	122	81,9	27	18,1
$\chi^2=10.234, p=0,001$				
Uzun süre aynı pozisyonda çalışma (n=217)				
Evet	112	81,2	26	18,8
Hayır	52	65,8	27	34,2
$\chi^2=6.402, p=0,011$				
Yoğun stres altında çalışma (n=217)				
Evet	85	81,7	19	18,3
Hayır	79	69,9	34	30,1
$\chi^2=4.099, p=0,043$				
Vücut kitle indeksi (n=213)				
Normal	68	72,3	26	27,7
Fazla kilolu	92	77,3	27	22,7
$\chi^2=0,694, p=0,405$				
Toplam çalışma süresi (n=161)				
10 yıldan az	37	67,3	18	32,7
10-20 yıl arası	86	81,1	20	18,9
$\chi^2=3.857, p=0,049$				
Meslek (n=217)				
Sağlık meslek mensupları	62	72,9	23	27,1
Diğer meslek mensupları	102	77,3	30	22,7
$\chi^2=0,526, p=0,468$				
Çalışılan bölüm (n=200)				
Servis/poliklinik	75	88,2	10	11,8
Laboratuvar/görüntüleme	25	78,1	7	21,9
İdari birimler	45	72,6	17	27,4
Ameliyathane	7	33,3	14	66,7
$\chi^2=25.929, p<0,001$				

%32,6'sı sağlık hizmeti almak için başvuruda bulunmuştur (29). Zimbabve'de gerçekleştirilen bir çalışmada katılımcıların üçte ikisinden fazlası son bir yıl içinde en az bir kere sağlık hizmeti başvurusunda bulunduğunu, dörtte üçü ise ilaç aldığını belirtmiştir (30). Çalışmamızda son 12 ay içinde kas-iskelet sistemi sorunu olanların beşte üçünden azı sağlık sunucularına başvurmuş, yaklaşık üçte ikisi ilaç almıştır. Boynunda sorunu olanların %56,4'ü, dizlerinde sorunu olanların %40,7'si, belinde sorunu olanların %40,2'si sağlık hizmeti almaya çalışmıştır. Araştırmamızda kas-iskelet sistemi sorunları için daha az sağlık hizmeti başvurusu olmuştur. Bunun sebebi ülkemizdeki sağlık çalışanlarının iş yükünden dolayı sağlıklarını geri plana itmeleri ve sorunu reçetesiz ilaç kullanarak çözmeye çalışmaları olabilir.

Sonuç

Araştırmamızda hastane çalışanlarının büyük kısmı, son bir yıl içinde vücutlarının bir veya birden fazla bölgesinde işe bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olduğunu bildirmiştir. Boyun, bel ve sırt çalışanların en çok etkilenen bölgeleridir. Hastane gibi beyaz yakalı çalışanların fazla olduğu iş ortamlarındaki kas-iskelet sistemi sorunlarının önlenmesinde çeşitli ergonomik düzenlemeler konusunda yapılacak iyileştirmeler ve basit ofis egzersizleri tercih edilebilir.

Verilerimize göre kas-iskelet sistemi sorunu olanların önemli bölümü sağlık hizmet sunucularına başvurmamıştır. Bir sağlık hizmet sunucusunda görev yapan çalışanlarla alakalı elde ettiğimiz bu bulgular dikkat çekicidir. Hastanelerdeki iş yeri sağlık ve güvenlik biriminin varlığı periyodik muayeneler, sağlık eğitimi, risk değerlendirmesi ve uygulanacak önleyici faaliyetler açısından önem arz etmektedir. İş yerinde uygulanacak sağlık eğitimlerinin çalışanların sağlıklarının değerini anlama, sağlık kurumlarından en iyi şekilde yararlanma, kendi sağlıklarını korumaya alışma ve sağlık sorunlarını çözmeye yönelik adımları atma gibi konularda fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışanların çoğunluğu uzun süre aynı pozisyonda çalıştığını, çalışırken vücudunu doğru pozisyonda tutmadığını ve işini yaparken mola veremediğini ifade etmiştir. Hastane çalışanlarıyla ilgili mesleki kas-iskelet sistemi sorunlarının oluşumunda çalışma koşullarının rolü büyüktür. Uygun çalışma koşullarının sağlanması için getirilecek düzenlemeler kas-iskelet sistemi hastalıkları risk faktörlerinin çoğunu ortadan kaldıracaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 22.01.2020 tarihi ve 2053 sıra numarası ile alınmıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: V.M., İ.M., Dizayn: V.M., İ.M., Veri Toplama veya İşleme: V.M., İ.M., Analiz veya Yorumlama: V.M., İ.M., Literatür Arama: V.M., İ.M., Yazan: V.M., İ.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Nunes IL. FAST ERGO_X - a tool for ergonomic auditing and work-related musculoskeletal disorders prevention. *Work*. 2009;34:133-148.
- Nunes IL, McCauley-Bush P. Work-Related Musculoskeletal Disorders Assessment and Prevention, Ergonomics - A Systems Approach. In *Tech*. 2012:1-32.
- Punnett L, Wegman DH. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004;14:13-23.
- Türkkan A. İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları ve Sosyoekonomik Eşitsizlikler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;35:101-106.
- Nobel J, Sherman C, Sasser E, et al. Preventing and Treating Musculoskeletal Disorders: New Strategies for Employers. *Northeast Business Group on Health*. 2017.
- Akarsu H, Güzel M. Ergonomik Tehlikeler. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler. Ankara: Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi Yayınları; 2016.
- Bilir N, Yıldız AN. Sağlık Personelinin Mesleki Riskleri. İş Sağlığı ve Güvenliği. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2013.
- 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu (2006, 16 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 26200). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/06/20060616-1.htm>
- Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü (1972, 22 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 14223). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/14223.pdf>
- Özcan E, Kesiktaş N. Mesleki Kas İskelet Hastalıklarından Korunma ve Ergonomi. İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi. 2007;34:6-9.
- Sosyal Güvenlik Kurumu. SGK 2019. SGK İstatistik Yıllıkları. Erişim adresi: http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari
- Akodu AK, Ashalejo ZO. Work-related musculoskeletal disorders and work ability among hospitalnurses. *J. Taibah Univ. Medical Sci*. 2019;14:252-261.
- Rahman M, Chowdhury A, Zaman MS, et al. Work-related musculoskeletal disorders among health care professionals. *UpDCJ*. 2017;7:4-9.
- Koyuncu N, Karcioğlu Ö. Musculoskeletal complaints in healthcare personnel in hospital: An interdepartmental, cross-sectional comparison. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12597.
- Yasobant S, Rajkumar P. Work-related musculoskeletal disorders among health care professionals: A cross-sectional assessment of risk factors in a tertiary hospital, India. *Indian J Occup Environ Med*. 2014;18:75-81.
- Maria T, Andrianna K, Evdokia B, et al. Work-Related Musculoskeletal Disorders Among Female And Male Nursing Personnel In Greece. *World Journal of Research and Review*. 2017;3:8-15.
- Luan HD, Hai NT, Xanh PT, et al. Musculoskeletal Disorders: Prevalence and Associated Factors among District Hospital Nurses in Haiphong, Vietnam. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3162564.
- D'Agostin F, Negro C. Musculoskeletal disorders and work-related injuries among hospital day- and shift workers. *La Medicina del Lavoro*. 2014;105:346-356.
- Genç A, Kahraman T, Göz E. The prevalence differences of musculoskeletal problems and related physical workload among hospital staff. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2016;29:541-547.
- Duramaz E, Nazlıcan E, Akbaba M. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Sekreterlerin Kas İskelet Sistemi Yakınmalarının İncelenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2018;8:432-441.
- Ekman A, Andersson A, Hagberg M, et al. Gender differences in musculoskeletal health of computer and Mouse users in the Swedish work force. *Occupational Medicine*. 2000;50:608-613.
- Barbosa RE, Assunção AA, de Araújo TM. Musculoskeletal pain among healthcare workers: an exploratory study on gender differences. *Am J Ind Med*. 2015;56:1201-1212.
- Cimbiz A, Uzgören N, Aras Ö, et al. Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi: pilot çalışma. *Türk J Physiother Rehabil*. 2007;18:20-27.
- Şirzai H, Doğu B, Erdem P, et al. Hastane Çalışanlarında İşe Bağlı Kas İskelet Sistemi Hastalıkları: Üst Ekstremitte Problemleri. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2015;49:135-141.
- Anap DB, Iyer C, Rao K. Work related musculoskeletal disorders among hospital nurses in rural Maharashtra, India: a multicentre survey. *Int J Res Med Sci*. 2013;1:101-107.
- Ayanniyi O, Nudamajo OS, Mbada CE. Pattern of work-related musculoskeletal disorder among Nigerian hospital workers. *J. Environ. Occup. Sci*. 2016;5:18-24.
- Hamid A, Ahmad AS, Dar S, et al. Ergonomics Hazards and Musculoskeletal Disorders Among Workers of health Care Facilities. *Current World Environment*. 2018;13:251-258.
- Jellad A, Lajili H, Boudokhane S, et al. Musculoskeletal disorders among Tunisian hospital staff: Prevalence and risk factors. *Egypt. Rheumatol*. 2013;35:59-63.
- Dong H, Zhang Q, Liu G, et al. Prevalence and associated factors of musculoskeletal disorders among Chinese health care professionals working in tertiary hospitals: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019;20:175.
- Chiwaridzo M, Makotore V, Dambi JM, et al. Work-related musculoskeletal disorders among registered general nurses: a case of a large central hospital in Harare, Zimbabwe. *BMC Res Notes*. 2018;11:315.

Do the Rapid Influenza Diagnostic Tests Results Reflect the Truth? Influenza Hızlı Tanı Testi Sonuçları Gerçeği Yansıtıyor mu?

© Tuğba Yanık Yalçın¹, © Çiğdem Erol¹, © Saliha Aydın², © Nuran Sarı¹, © Özlem Kurt Azap¹, © Hande Arslan¹

¹Başkent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Influenza (flu) causes seasonal epidemics and has led to numerous pandemics worldwide. Its rapid diagnosis and treatment are critical. This study evaluated the correlation between rapid influenza diagnostic test (RIDT) results and clinical reflection.

Materials and Methods: A total of 795 patients who were performed the RIDT during the 2018-2019 influenza season were included. According to the test results, the patients were then divided into two groups. The Flu+ group was composed of patients with positive diagnostic test results, while the Flu- group was those with negative test results.

Results: The data of 795 patients with 248 positive RIDTs were compared with the data of 547 patients with negative test results. Fever was present in 199 (80.2%) patients in the Flu+ group and in 209 (38.2%) patients in the Flu- group ($p<0.001$). Cough was noted in 170 (68.5%) patients in the Flu+ group and in 251 (45.9%) patients in the Flu- group ($p<0.001$). There were 106 patients (42.7%) in Flu+ group and 44 (7.9%) in the Flu- group ($p<0.001$), who had myalgia. The presence of fever was 4.7-fold, myalgia was 4.5-fold, and cough was 2.4-fold, signifying the risk of being influenza-positive (74.9% sensitivity, 79.7% specificity).

Conclusion: The results of our study are compatible with the known influenza clinic. Myalgia is almost as common as fever in patients. While limited, RIDTs are useful to clinicians in the diagnosis of influenza infection. While rapid influenza diagnostic tests are preferred due to their ease of use and low cost, even if negative, the clinician's examination findings and clinical diagnosis are important, particularly in patients in the risk group.

Key Words: Rapid Diagnostic Test, Influenza, Antigen Test

Öz

Amaç: Grip, mevsimsel salgınlara ve dünya çapında çok sayıda pandemiye yol açar. Bu nedenle hızlı teşhis ve tedavisi önemlidir. Bu çalışmada influenza hızlı tanı testleri (RIDT) sonuçları ile klinik arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: 2018-2019 influenza sezonunda hastanemizde RIDT yapılan toplam 795 hasta çalışmaya dahil edildi. Test sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Tanı testi sonucu pozitif olan hastalar influenza pozitif (Flu+) gruba, tanı testi sonucu negatif olan hastalar influenza negatif (Flu-) gruba dahil edildi.

Bulgular: RIDT'si pozitif olan 248 hastanın verileri, tanı testi sonucu negatif olan 547 hastanın verileri ile karşılaştırıldı. Ateş, Flu+ grupta 199 (%80,2), Flu- grupta 209 (%38,2) hastada mevcuttu ($p<0,001$). Flu+ grupta 170 (%68,5), Flu- grupta 251 (%45,9) hastada öksürük eşlik ediyordu ($p<0,001$). Miyalji, Flu+ grupta 106 (%42,7), Flu- grupta 44 (%7,9) hastada vardı ($p<0,001$). Çalışmamızın sonuçlarına göre ateş varlığı 4,7 kat, miyalji varlığı 4,5 kat ve öksürük varlığı 2,4 kat influenza pozitifliğini öngörmektedir (%74,9 duyarlılık, %79,7 özgüllük).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları bilinen influenza kliniği ile uyumludur. Hastalarda miyalji yakınması neredeyse ateş kadar sık görülmektedir. Influenza hızlı tanı testleri sınırlı duyarlılıkları ile birlikte influenza enfeksiyonunun teşhisinde klinisyenler için faydalıdır. RIDT'ler, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle tercih edilirken, negatif sonuca rağmen, özellikle risk grubundaki hastalarda klinisyenin muayene bulguları ve klinik tanısı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hızlı Tanı Testleri, Grip, Antijen Testi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Tuğba Yanık Yalçın

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 203 68 68 E-mail: drtuğbayalcin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5996-8639

Received/Geliş Tarihi: 18.06.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 03.08.2021

©Copyright 2021 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

Influenza (flu) is an acute upper respiratory disease that is caused by influenza viruses. Flu causes seasonal epidemics and has caused many pandemics worldwide. Although it is generally a self-limiting disease, it ranges from mild to severe and can result in children being unable to attend school, a reduced workforce, and economic difficulties. Therefore, countries closely follow influenza-like illnesses (ILI) and influenza species, and the World Health Organization publishes the data globally on the FluNet website. Influenza surveillance aims to determine the activity of the disease and the circulating virus strains and detect the presence of a new strain early. Additionally, it aims to determine the risk groups and the vaccine content for the next season. Within the scope of influenza surveillance, sentinel surveillance has been carried out since 2005 in the form of "ILI Surveillance" in both our country and globally. In our country, influenza surveillance is reported weekly on influenza.gov.tr, and seasonal influenza activity is observed between October and March. According to the National Influenza Surveillance's report, 86.4% of the circulating viruses were reported as influenza A and 13.5% as influenza B during the 2018-2019 seasonal flu season (1).

By using available diagnostic methods and appropriately interpreting the results, patients who apply can be diagnosed correctly. A timely diagnosis reduces unnecessary laboratory tests and the inappropriate use of antibiotics while increasing the effectiveness of infection prevention and control measures and the appropriate use of antiviral drugs (2). Rapid influenza diagnostic tests (RIDTs) are widely used due to financial issues in countries with limited resources, and due to their rapid results and ease of use in many other regions, molecular systems are developing rapidly. RIDTs are immunological tests that can identify the presence of influenza A and B viral nucleoprotein antigens in respiratory samples and display the results qualitatively (positive and negative). RIDTs have a low or medium sensitivity (10%-70%) and a high specificity (90%-99%). In the high influenza activation period, a positive result is definitively positive, whereas a negative result may be a false negative. Factors, such as having symptoms compatible with influenza, the time from symptom onset to sampling, and influenza activity in the population, are important in interpreting the results. Antigen tests are not sufficient for the diagnosis of influenza (3). A polymerase chain reaction (PCR) or viral culture test is recommended. However, these tests are expensive, and even if the results are negative, the clinician's evaluation is important.

In this study, we aimed to investigate the correlation between RIDTs results and patients clinical status, laboratory values and accordance of literature.

Materials and Methods

Patients

In this analytical study, patients over the age of 18 performed an Influenza rapid antigen test (SofiaTM) in the microbiology laboratory of Başkent University Hospital from October 1, 2018 to March 1, 2019 (seasonal influenza). The patients were subsequently divided into two groups based on their test results. Patients with positive diagnostic test results comprised the Flu+ group, and those with negative test results formed the Flu- group.

Data Collection

The patients' demographic and laboratory data were obtained by review of medical records: patient demographics (gender, age, comorbidity), initial symptoms (fever, cough, sore throat, myalgia, dyspnea, confusion), and laboratory data [white blood cell, neutrophil, lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet, C-reactive protein (CRP), procalcitonin]. By evaluating initial symptoms, laboratory data, hospitalization and intensive care unit (ICU) admission the compliance of the RIDT results with the clinical situation was examined. An infectious diseases specialist and an infectious diseases technician retrospectively recorded from our hospital's data system the numerical and categorical variables of a total of 795 patients. In this study, the guidelines on strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) were followed. This research was approved by Başkent University Institutional Review Board (project no: KA20/408) and supported by Başkent University Research Fund.

Statistical Analysis

The compatibility of numerical data to normal distribution was tested in the assessment. Data with parametric characteristics were expressed as arithmetic mean \pm standard deviation, and two independent groups were compared using the Student's t-test. The Mann-Whitney U test was employed to contrast two independent groups by showing those without parametric features as the median and interquartile range of distribution (Q1-Q3). Nominal data were expressed as number (n) and percentage (%), and the chi-square test was utilized to allow group comparisons. With the possible factors determined in multivariate analysis, the Backward logistic regression (LR) method of LR analysis was used to assess independent predictors in predicting the diagnosis of influenza. Those with $p < 0.20$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. The odds ratio in logistic regression analysis was calculated within the 95% confidence interval (CI). The Hosmer Lemeshow test evaluated the fit of the model, while the receiver operating characteristic (ROC) curve estimation assessed the model's adequacy. Statistical analyses were conducted using the

IBM® SPSS® 25 software with Medcalc version 14.8.1 package program. The conditions below 5% of the type 1 inaccuracy level were interpreted as statistically significant.

Results

Patient Characteristics

Başkent University Hospital serves as a 350-bed tertiary healthcare institution. In our hospital microbiology laboratory, 3,471 influenza rapid antigen tests were performed on 3,165 patients during the 2018-2019 influenza season. A total of 2,352 tests belonged to patients under 18 years of age, and 324 patient data could not be accessed. Data from 795 patients including those with 248 RIDT positive results were compared with data from 547 patients with negative influenza diagnostic tests. In the Flu+ group, 193 (77.8%) of patients applied to the hospital from the outpatient clinics and 41 (16.5%) from the emergency department. In the Flu- group, 347 (63.4%) patients applied from the outpatient clinics, and 61 (11.2%) patients were from the emergency department. In certain patients, influenza-like symptoms were observed while hospitalized and screened for influenza diagnosis. In this group, 14 (5.6%) patients who tested positive were included in the Flu+ group, while 139 (25.4%) patients became part of the Flu- group following a negative test (Figure 1).

In the Flu+ group, 216 patients were influenza A positive, 24 were influenza B positive, and 7 were influenza A and B positive. The median age was 50 in the Flu+ group (minimum: 18, maximum: 98), while the median age in the Flu- group was 59 (minimum: 19, maximum: 100). The gender distribution was similar between the two groups, with a predominance of females: 154 cases (62.1%) in Flu+ and 318 cases (58.1%) in Flu- groups ($p=0.292$). The comorbidities of patients in

both groups (hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, chronic renal failure, chronic pulmonary disease, solid-organ transplantation, hematological malignancy, solid-organ malignancy, chronic rheumatic diseases, chronic neurological disorders, thyroid disorders) were evaluated. The comorbidity rate (69.1%; $p<0.001$) and the rate of patients with chronic pulmonary disease (13.7%; $p=0.001$) were higher in the Flu- group. Thirty-nine patients in the Flu+ group (15.7%) and 57 in the Flu- group (10.4%) were undergoing immunosuppressive therapy due to malignancy, organ transplants, or rheumatic diseases ($p=0.03$). At presentation, 64 (24.8%) patients in Flu+ group and 163 (29.8%) patients in the Flu- group had abnormal lung examinations ($p=0.082$).

When the presenting symptoms of the patients were evaluated, fever was noted in 199 (80.2%) patients in the Flu+ group and in 209 (38.2%) patients in the Flu- group ($p<0.001$). Moreover, 170 (68.5%) patients in the Flu+ group and 251 (45.9%) patients in the Flu- group ($p<0.001$) had cough. In both groups, myalgia was present: 106 (42.7%) in the Flu+ group and 44 (7.9%) in the Flu- group ($p<0.001$). Ninety-six (37.2%) patients in the Flu+ group and 100 (18.1%) patients in the Flu- group ($p<0.001$) had sore throats. While the number of patients with dyspnea at presentation was 31 (12.5%) in the Flu+ group, it was higher in the Flu- group with 140 (25.6%) patients ($p<0.001$). The number of patients presenting with impaired consciousness was 11 (4.4%) in the Flu+ group and 36 (6.7%) in the Flu- group. The distribution of symptoms in both groups is given in Figure 2.

In the treatment, oseltamivir was used in 238 (96%) patients in the Flu+ group and in 256 (46.8%) patients in the Flu- group ($p<0.001$). The number of patients who died during the 30-day follow-up was 9 (3.6%) in the Flu+ group (Table 1).

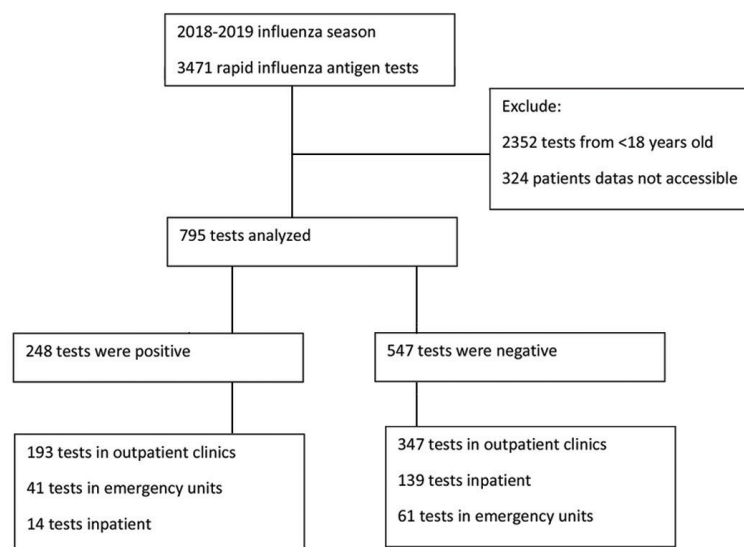


Figure 1: Study flow diagram

Laboratory Values Analysis

In the analysis of laboratory values of white blood cell, neutrophil, lymphocyte, and platelet were significantly low in Flu+ group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$ respectively), however NLR, CRP and procalcitonin values were not

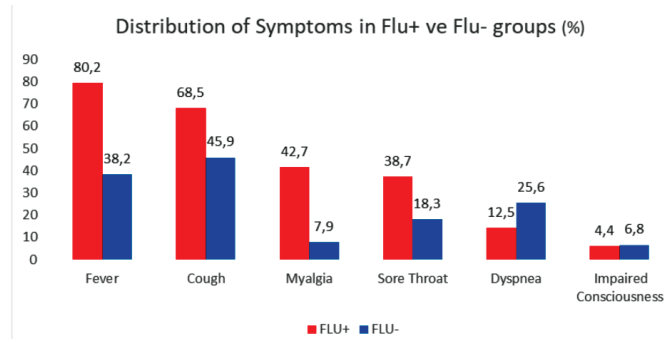


Figure 2: The distribution of initial symptoms

	Flu (+)	Flu (-)	p-value
Age			
Mean \pm SD	52 \pm 19.59	56.63 \pm 19.55	0.002
Gender			
Female n (%)	159 (61.6)	318 (58.1)	0.194
Hospital admission			
Yes n (%)	70 (27.1)	223 (40.8)	<0.001
Comorbidity			
Yes n (%)	169 (55)	378 (69.1)	<0.001
Hypertension n (%)	66 (25.6)	192 (35.2)	0.007
Diabetes mellitus	37 (14.3)	113 (20.7)	0.032
Coronary artery disease	35 (13.6)	88 (16.1)	0.353
Chronic pulmonary disease	21 (8.2)	75 (13.7)	0.001
Chronic renal failure	15 (5.8)	48 (8.8)	0.144
Solid-organ transplantation	20 (7.8)	43 (7.9)	0.957
Solid-organ malignancy	19 (7.4)	9 (1.6)	<0.001
Hematological malignancy	7 (2.7)	14 (2.6)	0.898
Chronic rheumatic diseases	13 (5)	17 (3.1)	0.177
Thyroid disorders	16 (6.2)	0	
Chronic neurological disorders	13 (5.1)	21 (3.8)	0.423
Immunosuppression			
Yes n (%)	39 (15.7)	57 (10.4)	0.03
Intensive care unit admission			
Yes n (%)	21 (8.5)	91 (16.6)	0.002
Mechanical ventilation			
Yes n (%)	10 (47.6)	53 (58.2)	0.37
Oseltamivir	238 (96)	256 (46.8)	<0.001
Exitus			
Yes n (%)	9 (3.6)	39 (7.1)	0.054

SD: Standard deviation

significantly difference between Flu+ and Flu- groups ($p=0.397$, $p=0.374$, $p=0.476$ respectively) (Table 2).

Comparison of Flu+ Group ICU and Non-ICU Patients

Twenty-one of the patients in the Flu+ group (8.4%; $n=21/248$) had been admitted to the ICU. When we compared the age, symptoms, and laboratory values of the patients in this group according to their ICU admission, the median age of the patients admitted to the ICU was 70, which was significantly higher than those without ICU admission (48) ($p<0.001$). Fever (42.9%) was low in patients with ICU admission, while dyspnea was significantly higher with 76.2% ($p<0.001$). Neutrophil, NLR, and CRP values were high in patients admitted to ICU ($p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). The median lymphocyte value was significantly lower at $630/\mu\text{L}$ ($p<0.001$). Mortality was higher in patients with ICU admission 42% ($n=11$) (Table 3). Laboratory values of Flu+ patients according to ICU admission showed with box-line graphs at Figure 3.

Univariate and Multivariate Analysis Results

In the univariate analysis, those with $p<0.20$ were used for multivariate analysis. The resulting model is given in Table 4 and 5. The fit of the model was evaluated by the Hosmer Lemeshow test ($p=0.251$). ROC analysis evaluated the adequacy of the model and found the area under the curve was 0.826 (95% CI: 0.794-0.855), its sensitivity was 74.9%, and the specificity was 79.7% (Figure 4).

According to these results, the presence of fever was 4.7-fold, myalgia was 4.5-fold, cough was 2.4-fold, and sore throat was 2.3-fold, indicating a higher risk of being influenza positive. Influenza positivity is 7% lower for every 10,000 units of increase in the white blood cell level and 25% lower for every 1,000 units of increase in the lymphocyte level.

Discussion

The present study is based on rapid influenza antigen tests, and the results are consistent with the symptom distribution of influenza patients in the literature (4,5). Our research found that fever, cough, myalgia, and sore throat were high in the influenza-positive patient group.

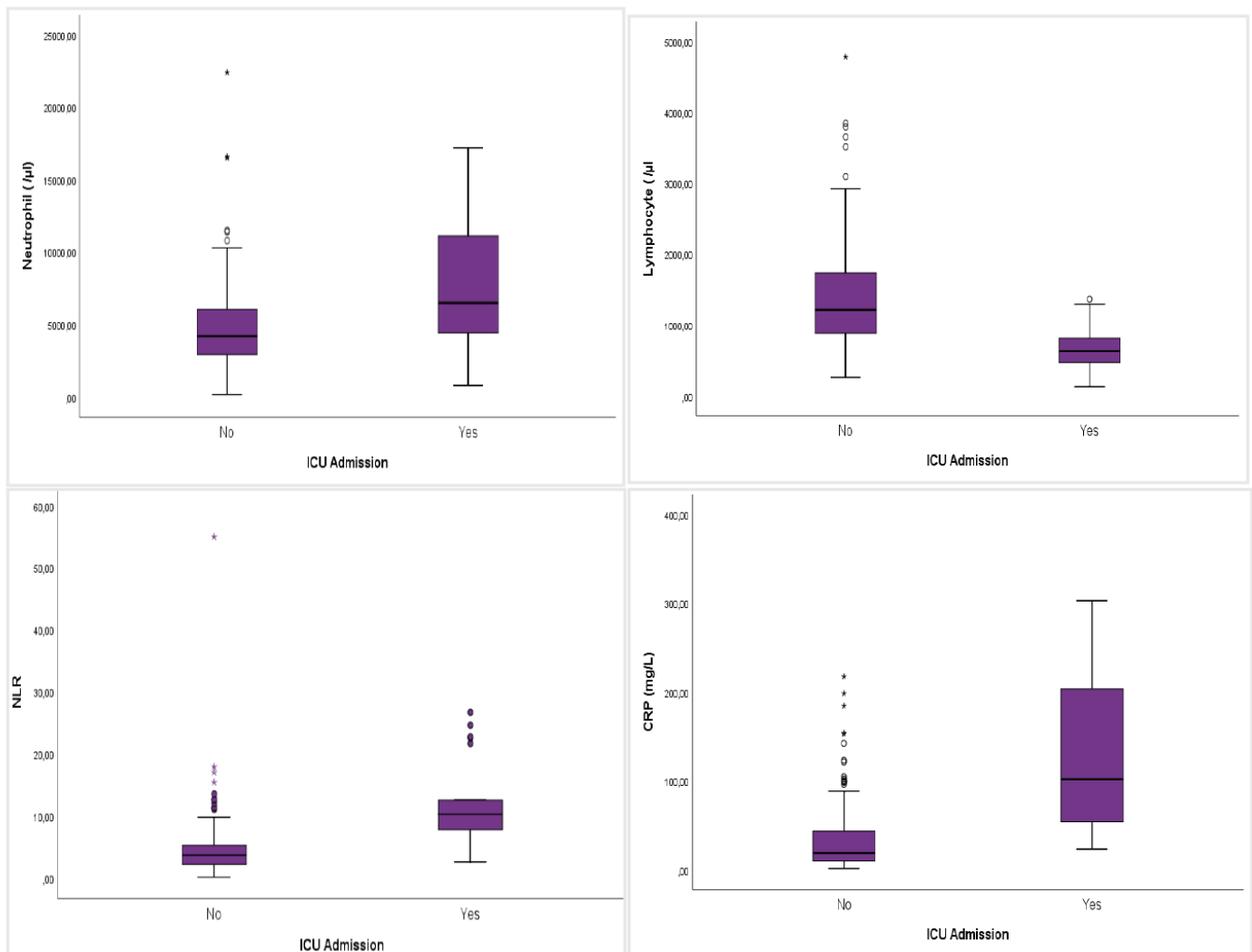
Logistic regression analysis (74.9% sensitivity, 79.7% specificity) revealed the presence of fever to be 4.7-fold and myalgia to be 4.5-fold, predictive for influenza diagnosis; cough or sore throat was found to be a 2-fold increased risk. Similarly, it has been shown in the literature that myalgia, cough, and sore throat are clinical predictors in the presence of influenza (6-8). However, only fever and cough are included in the diagnosis of ILI, while myalgia is a common symptom in influenza patients.

Dyspnea was high in the influenza-negative group, but the number of patients with chronic pulmonary disease in this

Table 2: Analysis of laboratory values

Laboratory value	Flu+	Flu-	p-value
White blood cells (/μl) Median (Q1-Q3)	6,880 (4,780-8,730)	8,320 (6,355-11,067)	<0.001
Neutrophil (/μl) Median (Q1-Q3)	4,530 (3,000-6,390)	5,615 (3,787-8,277)	<0.001
Lymphocyte (/μl) Median (Q1-Q3)	1150 (780-1,640)	1,380 (895-1,965)	0.002
Neutrophil/lymphocyte ratio Median (Q1-Q3)	3.98 (2.2-6.5)	3.98 (2.2-7.6)	0.397
Platelet (/μl) Mean \pm SD	201,292 \pm 67,858	226,063 \pm 85,434	<0.001
CRP (mg/L) Median (Q1-Q3)	23.4 (10.8-61)	23 (6-82.5)	0.374
Procalcitonin (μg/L) Median (Q1-Q3)	0.86 (0.46-3.2)	0.72 (0.2-3.7)	0.467

CRP: C-reactive protein, SD: Standard deviation

**Figure 3:** Laboratory values of Flu+ patients according to ICU admission with box-line graphs. ICU admitted patients' neutrophil, CRP and NLR were higher than non-ICU admitted patients; their lymphocyte levels are also lower.

Flu+: Patients with rapid influenza diagnostic test result positive, ICU: Intensive care unit, CRP: C-reactive protein, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio

group was higher. Anderson et al. (7) have found that dyspnea and lung findings in physical examination were lower in influenza-negative individuals compared to influenza-positive

individuals (7). Influenza viruses are one of the atypical pneumonia agents; clinical findings and radiology are generally inconsistent, reminding us that the examination findings are subtle in the diagnosis of viral pneumonia.

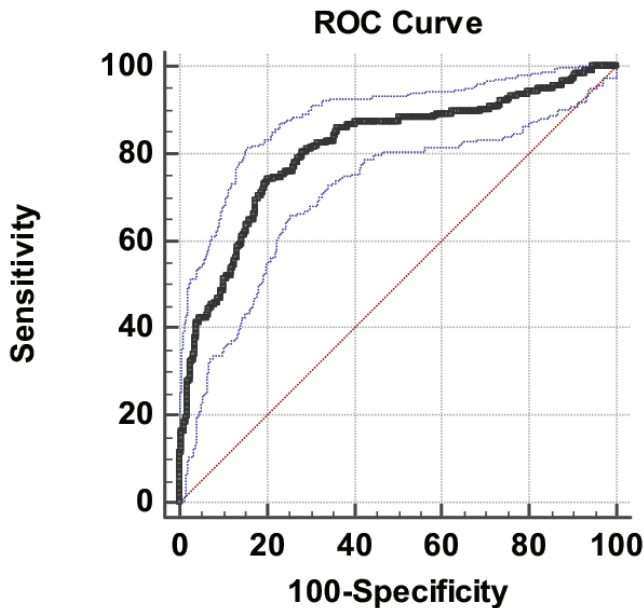


Figure 4: ROC curve. The ROC curve for the prediction of flu diagnosis based on the logistic regression model

N=612, $R^2=0.268$ (Cox-Snell), $R^2=0.378$ (Nagelkerke)

Model: $\chi^2(7)=190,595$ ($p<0.001$) Hosmer Lemeshow test: $p=0.251$

ROC: Receiver operating characteristic

The median age of the patients admitted to the ICU in the influenza-positive group was 70 and the fever symptom was low. Matsuno et al. (9) observed lower body temperatures in the elderly compared to young people. In another study, fever, cough, and acute onset disease were found to be 30% positive predictive value (PPV) for elderly patients, while it was found to be 70% PPV in young people (10). It should be kept in mind that fever will not be seen in the elderly due to immunosenescence. In our research, the mortality rate in patients admitted to the ICU was 40%. In the study of Wong et al. (4), hospitalization and mortality due to influenza were found to be significantly higher in individuals over 65 years of age. In the 2019–2020 influenza report of the Centers for Disease Control (CDC), 43% of influenza-associated hospitalizations were in individuals >65 years old, with 62% of deaths in this group (11). These results indicate that influenza is more life-threatening in the elderly and reinforces the importance of vaccination.

In our study, it was found that the CRP level correlated with ICU admission. In the Matsuno et al. (9) study, the CRP value, which is one of the acute inflammatory response parameters, was significantly higher in elderly patients diagnosed with influenza. This was associated with the low fever response in the elderly and thus with the delay in diagnosis. However, our

Table 3: Comparison of Flu+ group symptoms and laboratory values according to their intensive care unit admission

	Flu+ group ICU admission n=21	Not ICU admission n=227	p-value
Age median (Q1-Q3)	70 (60-85)	48 (33-65)	<0.001
Fever n (%)	9 (42.9)	190 (83.7)	<0.001
Dyspnea n (%)	16 (76.2)	15 (6.6)	<0.001
White blood cell median (Q1-Q3)	7,920 (5,215-13,820)	6,765 (4,772-8,415)	0.11
Neutrophil median (Q1-Q3)	6,490 (4,175-11,835)	4,200 (2,932-6,060)	0.002
Lymphocyte median (Q1-Q3)	630 (425-850)	1,220 (860-1,680)	<0.001
NLR median (Q1-Q3)	10.2 (7.1-17)	3.65 (2.1-5.2)	<0.001
Platelet median (Q1-Q3)	173x10 ³ (134x10 ³ -220x10 ³)	203x10 ³ (161x10 ³ -242x10 ³)	0.063
CRP median (Q1-Q3)	101 (50-213)	18.9 (10-43)	<0.001
Procalcitonin median (Q1-Q3)	1.05 (0.49-4.02)	0.66 (0.1-0.32)	0.13
Exitus n (%)	8 (38.1)	1 (0.4)	<0.001

ICU: Intensive care unit, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein

interpretation is that we do not know of concomitant bacterial infections in these patients, but there was no significant difference in procalcitonin values between the groups with and without ICU admission. In several studies, evaluation with procalcitonin was found to be more appropriate than CRP in differentiating bacterial and viral infections (12-15). While Rodríguez et al. (16) stated that procalcitonin was significantly higher in influenza patients with community-acquired pneumonia coinfection, they did not find a significant increase in CRP.

A relatively decreased lymphocyte count is observed in influenza virus infections, as in many viral infections. Recent studies have investigated the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and various clinical conditions. In the Han et al. (17) study, NLR was found to be more sensitive in influenza infections compared to other hematological parameters (17). In our research, there was no difference between the NLR influenza-positive and negative groups, but the influenza-

positive group was significantly higher in those with ICU admission. Significant lymphopenia was also present in those who were admitted to the ICU.

Antiviral treatment use was high in the influenza-positive group, but 48% of antiviral use was also available in the influenza-negative group. About half of these patients were over 65 years old. Influenza antigen tests have low to medium sensitivity, and the test result is affected by factors such as proper intake method and schedule, and correct storage. False-negative effects are also seen during the influenza season. If clinically indicated in the guidelines, it is recommended to initiate antiviral therapy (2,3).

Study Limitations

The limitation of the present study is the low level of evidence due to its retrospective design. Based on the test results, we divided the patients into groups such as Flu+ and Flu-. However, it was not enough to have a negative diagnosis of influenza. Confirmation by PCR or viral culture is recommended, especially for inpatients. We were aware that influenza patients are in the negative group.

Conclusion

In the diagnosis of influenza infections, RIDTs are useful, albeit limited, to clinicians. Although PCR tests are the gold standard in diagnosis, these tests can produce false-negative results due to factors such as transport, storage conditions, and preparation. Influenza diagnosis should be kept in mind, particularly during the influenza season, due to lack of fever in elderly patients, possibility of different symptoms, and increased mortality in delayed diagnosis. RIDTs are preferred for their ease of use and low cost; however, even if negative, examination findings and clinical diagnosis of clinicians are important, especially for patients in the risk group.

Table 4: Univariate analysis

	OR (95% CI)	p-value
Age	0.98 (0.97-0.99)	<0.001
Fever	6.5 (4.5-9.3)	<0.001
Cough	2.5 (1.8-3.5)	<0.001
Sore throat	2.8 (2-3.9)	<0.001
Myalgia	8.7 (5.8-13)	<0.001
Dyspnea	0.4 (0.2-0.6)	<0.001
Chronic pulmonary disease	0.5 (0.33-0.94)	0.028
White blood cell (/10 ³)	0.89 (0.84-0.93)	<0.001
Lymphocyte (/10 ³)	0.72 (0.58-0.90)	0.005
NLR	0.96 (0.94-0.99)	0.023
Platelet (/10 ⁴)	0.96 (0.93-0.99)	<0.001
CRP	0.99 (0.98-1.001)	0.156

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, CRP: C-reactive protein

Table 5: Multivariate analysis

Variable	B	SE	OR (%95 CI)	p
Constant	-1.799	0.351	0.165	<0.001
White blood cell (/10 ³)	-0.074	0.03	0.929 (0.876-0.984)	0.013
Lymphocyte (/10 ³)	-0.294	0.141	0.745 (0.565-0.983)	0.037
Fever	No	Reference		
	Yes	1.562	0.231	4,769 (3,032-7.5)
Cough	No	Reference		
	Yes	0.892	0.217	2.44 (1,594-3,735)
Myalgia	No	Reference		
	Yes	1.519	0.256	4,568 (2,765-7,549)
Sore throat	No	Reference		
	Yes	0.841	0.256	2,319 (1,404-3,828)

SE: Standard error, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

Ethics

Ethics Committee Approval: This research was approved by Başkent University Institutional Review Board (project no: KA20/408) and supported by Başkent University Research Fund.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: T.Y.Y., Ç.E., N.S., Ö.K.A., Design: T.Y.Y., Ç.E., S.A., Data Collection or Processing: T.Y.Y., Analysis or Interpretation: S.A., Literature Search: T.Y.Y., N.S., Writing: T.Y.Y., Ö.K.A., H.A.

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

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

- Weekly Influenza (Flu) Surveillance Report..Accessed November 28, 2020. https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2018/InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2019_21-39_hafta.pdf.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68:e1-e47.
- Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests. Accessed November 28, 2020. https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.pdf.
- Wong PL, Sii HL, P'ng CK, et al. The effects of age on clinical characteristics, hospitalization and mortality of patients with influenza-related illness at a tertiary care centre in Malaysia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14:286-293.
- Casalegno JS, Eibach D, Valette M, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009–2014. *Euro Surveill*. 2017;22:30504.
- Shah SC, Rumoro DP, Hallock MM, et al. Clinical predictors for laboratory-confirmed influenza infections: exploring case definitions for influenza-like illness. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:241-248.
- Anderson KB, Simasathien S, Watanaveeradej V, et al. Clinical and laboratory predictors of influenza infection among individuals with influenza-like illness presenting to an urban Thai hospital over a five-year period. *PLoS One*. 2018;13:e0193050.
- Monamele CG, Kengne-Nde C, Munshili Njifon HL, et al. Clinical signs predictive of influenza virus infection in Cameroon. *PLoS One*. 2020;15:e0236267.
- Matsuno O, Kataoka H, Takenaka R, et al. Influence of age on symptoms and laboratory findings at presentation in patients with influenza-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:322-325.
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997;157:1453-1459.
- Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States - 2019–2020 Influenza Season. Accessed November 26, 2020. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019-2020.html>.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-474.
- Ingram PR, Inglis T, Moxon D, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med*. 2010;36:528-532.
- Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011;37:796-800.
- Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:R44.
- Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect*. 2016;72:143-151.
- Han Q, Wen X, Wang L, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:e23191.

Farklı Nedenlere Bağlı Gelişen İki Kanat Skapula Olgusu

Two Cases of Scapular Winging Due to Different Reasons

© Zeynep Zıroğlu¹, © Mine Hayriye Sorgun², © Hüseyin Özden Şener²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Kanat skapula üst ekstremitenin fonksiyonel kısıtlılığına yol açan nadir bir bozukluktur. Serratus anterior, trapezius ve romboid kaslarında (sırasıyla uzun torasik sinir, spinal aksesuar sinir ve dorsal skapular sinir tarafından innerve edilirler) paralizye neden olabilecek birçok patolojik duruma bağlı gelişebilir. Trapezius ve romboid kaslarının felci lateral kanatlanmaya yol açarken serratus anterior kasının felci durumunda medial kanatlanma görülür. Biz burada kanat skapula kliniği ile başvuran iki olguyu sunuyoruz. İlk olgu lateral kanatlanma (spinal aksesuar sinir ve dorsal skapular sinirin hasarı) ile başvuran 45 yaşındaki kadın hasta, diğer olgu ise medial kanatlanma tablosu (uzun torasik sinir hasarı) olan 29 yaşındaki kadın hasta idi. Kanat skapula klinik pratikte sık karşılaştığımız bir tablo olmamakla birlikte yaşam kalitesini etkileyebilecek özürüllük potansiyeli nedeni ile önemlidir. Omuz ağrısı ve omuz kuşağı kaslarında kuvvet kaybı olan hastalarda olası tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanat Skapula, Torasik Sinirler, Serratus Anterior, Trapezius, Romboidler

Abstract

Winged scapula is a rare disorder that causes functional limitation of the upper extremity. Serratus anterior, trapezius and rhomboid muscles (innervated by the long thoracic nerve, spinal accessory nerve, and dorsal scapular nerve, respectively) may develop due to many pathological conditions that may cause paralysis. While paralysis of the trapezius and rhomboid muscles leads to lateral winging, medial winging is observed in the case of paralysis of the serratus anterior muscle. Here, we present two cases presenting with a winged scapula clinic. The first case was a 45-year-old female patient who presented with lateral winging (damage to the spinal accessory nerve and dorsal scapular nerve), the other case was a 29-year-old female patient with medial winging (long thoracic nerve damage). Although the scapular winging is not a common condition in clinical practice, it is important because of its disabling potential that may affect the quality of life. The possible diagnosis should be considered in patients with shoulder pain and loss of strength in the shoulder girdle muscles.

Key Words: Scapular Winging, Thoracic Nerves, Serratus Anterior, Trapezius, Rhomboids

Giriş

Kanat skapula klinik pratikte nadiren karşımıza çıkmakla birlikte üst ekstremitenin fonksiyonel aktivitesinde kısıtlanmaya yol açması nedeniyle önemli bir hastalıktır. Etiyolojisinde iyatrojenik nedenlerle birlikte birçok medikal durumun olabileceği bu hastalık lateral ya da medial kanatlanma olarak kendini gösterebilir. Uzun torasik sinir tarafından innerve edilen serratus anterior kasın paralizisi medial kanatlanmaya neden olurken, aksesuar sinir tarafından innerve edilen trapezius

ya da dorsal skapular sinir tarafından innerve edilen romboid kaslarının paralizisi ise lateral kanatlanmaya yol açar (1). Biz burada farklı etiyolojik nedenlere bağlı gelişmiş iki kanat skapula olgusu sunuyoruz.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Özgeçmişinde sekiz ay önce geçirilmiş boyun yumuşak doku cerrahisi olan kırk beş yaşında kadın hasta sağ kol

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeynep Zıroğlu

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 539 382 33 94 E-posta: drzeynepkuzu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2859-5072

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 01.05.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



hareketlerinde kısıtlılık şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan klinik muayenesinde sağ kol abduksiyonunda 110 dereceden sonra kısıtlılık, skapulada lateral kanatlanma ve düşük omuz saptandı (Resim 1). Hastanın yapılan motor sinir iletim çalışmalarında dorsal skapular sinir uyarılarak romboid minör ve majör kaslarından, uzun torasik sinir uyarılarak ise serratus anterior kasından elde edilen distal latans ve bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü normal saptanırken trapezius kasının üst, orta ve alt parçalarından spinal aksesuar sinir uyarılarak elde edilen distal latans normal, BKAP amplitüdü ise düşük bulundu. Hastanın yapılan elektromiyografi (EMG) çalışmalarında anormal giriş aktivitesi ya da denervasyon bulgusuna rastlanmadı. Trapezius (üst-orta-alt) ve romboid minör kaslarından elde edilen motor ünite potansiyel (MÜP) amplitüdü artmış olarak saptandı (Tablo 1). Elde edilen bulguların spinal aksesuar sinir ve dorsal skapular sinirin kronik kısmi aksonal hasarı ile uyumlu olduğu düşünülerek hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüne yönlendirildi.



Resim 1: Sağ skapulada lateral kanatlanma

Olgu 2

Yirmi dokuz yaşındaki kadın hasta düşük omuz ile polikliniğe başvurdu. Sorgulandığında iki yıl önce trafik kazası geçirmiş olduğu öğrenilen hasta aktif kas güçsüzlüğünü tariflemiyordu ve omuz düşüklüğünü de yeni fark ettiğini belirtti. Nörolojik muayenesi sağ skapulada medial kanatlanma ile uyumlu idi (Resim 2). Hastada serratus anterior kasından bilateral uzun torasik sinir uyarılarak elde edilen motor sinir iletim çalışmaları normal iken sağ serratus anterior kasının EMG incelemesinde MÜP'ler artmış saptandı; ancak, denervasyon bulgusu ya da anormal giriş aktivitesine rastlanmadı. Romboid ve trapezius kaslarında yapılan EMG bulguları normaldi (Tablo 2). Elde edilen bulgular ile sağda uzun torasik sinirin kronik kısmi aksonal hasarı düşünülen hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüne yönlendirildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.



Resim 2: Sağ skapulada kol fleksiyonu ile belirginleşen medial kanatlanma

Tablo 1: Olgu 1'in elektrofizyolojik bulguları

Taraf	Sinir/uyarım yeri	Kas	Distal latans (msn)	Amplitüd (μ V)	MÜP süresi	Polifazi	Fibrilasyon/PKD
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius üst kısım	2,3	1,7	Artma	Artma	-/-
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius orta kısım	2,3	2,5	Artma	Artma	-/-
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius alt kısım	2,7	4,2	Artma	Artma	-/-
Sağ	Dorsal skapular sinir/ERB	Romboid majör	4	4,7	Normal	Normal	-/-
Sağ	Dorsal skapular sinir/ERB	Romboid minör	4	4,2	Artma	Artma	-/-
Sağ	Uzun torasik sinir/ERB	Serratus anterior	3,2	10,1	Normal	Normal	-/-

MÜP: Motor ünite potansiyeli, PKD: Pozitif keskin dalga

Tablo 2: Olgu 2'nin elektrofizyolojik bulguları

Taraf	Sinir/uyarım yeri	Kas	Distal latans (msn)	Amplitüd (µV)	MÜP süresi	Polifazi	Fibrilasyon/PKD
Sağ	Uzun torasik/ERB	Serratus anterior	3,3	8,7	Artma	Artma	-/-
Sol	Uzun torasik/ERB	Serratus anterior	3,2	11,1	Normal	Normal	-/-
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius üst kısım	2,4	12,1	Normal	Normal	-/-
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius orta kısım	2,2	13,6	Normal	Normal	-/-
Sağ	Spinal aksesuar sinir/ERB	Trapezius alt kısım	2,5	12	Normal	Normal	-/-
Sağ	Dorsal skapular sinir/ERB	Romboid majör	2,2	10,2	Normal	Normal	-/-
Sağ	Dorsal skapular sinir/ERB	Romboid minör	2,4	11,4	Normal	Normal	-/-

MÜP: Motor ünite potansiyeli, PKD: Pozitif keskin dalga

Tartışma

Kanat skapula, skapulayı toraks duvarına stabilize eden nöromusküler bileşkenin sorunlarına bağlı gelişen nadir bir durum olup omuz abduksiyonu ve kolun baş üstüne çıkarılmasında kısıtlılığa neden olabilir (2). Gerçek insidansı tanının atlanması nedeni ile net bilinmemektedir (3). Kanat skapulunun en sık bildirilmiş nedeni uzun torasik sinir hasarına bağlı serratus anterior kasının paralizisidir (4).

Etiyolojide trafik kazası, spor sırasında yaralanma gibi travmatik nedenlerle birlikte bölgeye yapılan manipülasyon, cerrahi ya da diğer girişimsel işlemlerin neden olduğu iyatrojenik yaralanmalar da olabilir. Ayrıca kas distrofiler ve miyopatiler gibi genetik nedenler, radikülopatiler, sinir kas kavşağını etkileyen miyastenia gravis gibi hastalıklar, bölgenin enfektif (brakial nörit, Lyme), infiltratif ya da tümöral tutulumu, vasküler hastalıklar (inme, aort koarktasyonu), zehirlenmeler, radyasyon hasarı gibi birçok durum kanat skapula kliniğine neden olabilir (1,2,4,5). İlk hastamızda kanat skapula nedeni cerrahiye ikincil iyatrojenik iken, diğerinde trafik kazasına bağlı travma idi.

Uzun torasik sinir, dorsal skapular sinir ve spinal aksesuar sinirin lezyonları kanat skapulaya yol açabilir. Uzun torasik sinir saf motor bir sinir olup C5-C7 spinal sinirlerinden köken alır. Serratus anterior kasını innerve ederek skapulayı göğüs duvarına yaklaştırır. Anatomik yerleşimi nedeniyle küt travmalara ve nöropraksise neden olabilecek aşırı gerginlik durumlarına açıktır. Hasta kollarını sabit bir nesneye karşı ekstansiyonda iterken gözlenmesi ile test edilir (6). Kanatlanma alt 2/3'lük kısımda daha belirgindir. Kol istirahat halinde iken skapular deformiteye sıklıkla yol açmaz. Hastayı bize getiren neden boyun ve kola yayılabilen omuz ağrısı, omuzda kuvvet kaybı, kolu başın üzerine kaldırmada zorluk ya da estetik kaygılar olabilir. Dorsal skapular sinir ise saf motor bir sinir olup C4-C5 spinal sinirlerinden köken alarak levator skapula ve romboid kasları (minör-majör) innerve eder. Romboidler levator skapula ile birlikte serratus anterior kasının antagonisti olarak skapulunun iç kenarını kaldırıp orta hatta yaklaştırıp alt köşesi içe gelecek

şekilde iç rotasyon yaptırırlar. Romboid kaslar hastanın elleri kalçasında iken dirseklerini arkada kuvvete karşı ittirilerek test edilirler (6). Sıklıkla vücut geliştiricilerde hasarlanır (7). Bir diğer kanat skapula nedeni olabilecek sinir hasarı da spinal aksesuar sinirin hasarındır. Supranükleer ve nükleer lezyonları sıklıkla diğer kraniyal nöropatlilere eşlik ettiği için görece daha kolay tanınır; ancak arka boyun üçgeninde yaralanması ise izole trapezius zaafına neden olabilir. Spinal aksesuar sinir zedelenmeleri sıklıkla iyatrojenik olup, en sık nedeni lenf nodu biyopsisidir (8). Bizim sunduğumuz hastalardan ilkinde spinal aksesuar sinir ve dorsal skapular sinir hasarına bağlı trapezius ve romboid minör kaslarının etkilendiği saptanırken, ikinci olguda ise uzun torasik sinir hasarına bağlı serratus anterior kasının etkilendiği saptandı.

Etiyolojik açıdan geniş bir skalaya sahip olan kanat skapula kliniği ile başvuran hastalarda görüntüleme aracı olarak bölgenin direk grafisinin mutlaka görülmesi gerekir. Gereklilik halinde bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkikler planlanabilir. Nöromusküler nedenlerin ayırıcı tanısında ve tedavi takibinde ise sinir iletim çalışmaları ve EMG'den faydalanılabilir. Hastanın kliniğine göre olası ön tanıları doğrultusunda genetik testler, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, anjiyografi, biyopsi ya da olası mikrobik ajanlara yönelik tanısız testlerin gerektiği nadir durumlar olabilir. Bizim olgularımızda da tanı aşamasında fizik muayene ile birlikte EMG yol gösterici olmuştur ve hastaların hikayesi ışığında etiyoloji aydınlatılmıştır. Her iki olguda da aktif denervasyon bulgusu saptanmaması olayın kronik dönemde olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Kanat skapula tanısının gecikmesi traksiyona bağlı brakial plexus hasarı, perikapsuler kas spazmı, donuk omuz, subakromial sıkışma ve torasik outlet sendromuna neden olabilir (2).

Kanat skapulunun tedavi edilip edilmeyeceği hastanın şikayetlerinin derecesine bağlıdır. Sinir hasarlarında kendiliğinden iyileşme de görülebileceği gibi yeterli iyileşmenin olmadığı durumlarda ve akut dönemde öncelikli olarak sinire yönelik eksplorasyon ya da greftleme tekniklerinin uygulanması önerilir (2,9). Kronik durumlarda ise fizik tedaviye yönlendirilen hastaların 3-6 ayda bir EMG ile sinir iyileşme

durumunun takibinin yapılması ve 12 aydan daha uzun süredir takip edilmesine rağmen yeterli semptomatik gerilemesi olmayan hastalarda cerrahi müdahaleler önerilir (2,9). Cerrahi teknikler olarak fasiyal sling operasyonları (sık tekrarlama nedeni ile çok tercih edilmezler), skapulotorasik füzyon ve kas transferleri kullanılır (10). Literatürde ileri tedaviler için 6-24 ay beklenmesini öneren kaynaklar da mevcuttur (11). Bizim takip ettiğimiz her iki olgu da bize akut dönemde başvurmadığı için akut dönemde yapılabilecek cerrahi onarımlar bu hastalar için uygun değildi. İlk olgunun sekiz ay önce geçirilmiş boyun cerrahisine sekonder olduğu düşünölmüştü. Aktif denervasyon bulguları saptanmayan hastanın EMG'si spinal aksesuar sinir ve dorsal skapular sinirin kronik kısmi aksonal hasarı ile uyumlu bulunmuştu. Diğer olguda ise etiyolojik neden olarak iki yıl önce geçirilmiş trafik kazası düşünölmüş ve bu hastanın bulguları da yine aktif denervasyon olmaksızın uzun torasik sinirin kronik kısmi aksonal hasarı ile uyumlu saptanmıştı. Her iki olgu da fizik tedaviye yönlendirilmekle birlikte, konservatif tedavi pencere aralığı üzerinden iki yıl geçtiği için ikinci olgu için daha kısa tutulmalıdır ve fizik tedaviden fayda görmüyor ise hastanın kısa sürede cerrahiye yönlendirilmesi uygun olacaktır. Yine ilk olgu görece daha erken başvurmakla birlikte yine EMG bulguları aktif denervasyonun olmadığı kronik hasar lehinedir, fizik tedavi ve konservatif yaklaşım bu hasta için daha uzun tutulabilir. Aktif denervasyonun olmaması iyileşme açısından kötü prognostik olmakla birlikte 3-6 ayda bir kontrol EMG ile değerlendirmek ve tercihen 24 aya kadar bekleyip klinik düzelleme yoksa cerrahiye yönlendirmek uygun olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, kanat skapula karşımıza sık çıkan bir tablo olmamakla birlikte yaşam kalitesini etkileyen özörlölük potansiyeli nedeni ile önemlidir. Omuz ağrısı ve omuz kuşağı kaslarında kuvvet kaybı olan hastalarda olası tanısı göz önünde bulundurulmalıdır. İyatrojenik nedenler dışında nadiren enfektif ya da infiltratif nedenler de etken olabilir. EMG, bölgenin radyolojik görüntülemesi ve gereklilik halinde invaziv tetkikler gibi ileri tanı yöntemleri kullanılarak tanı netleştirilmelidir. Sunduğumuz olgularla erken tanının etkili fizik tedavi ve cerrahi

şansı açısından önemli olduğu düşünölmüş olarak kanat skapula klinik durumu hakkında farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

Etik

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.Z., M.H.S., H.Ö.Ş., Dizayn: Z.Z., M.H.S., H.Ö.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Z.Z., M.H.S., Analiz veya Yorumlama: Z.Z., M.H.S., H.Ö.Ş., Literatür Arama: Z.Z., M.H.S., Yazan: Z.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Martin RM, Fish DE. Scapular winging: anatomical review, diagnosis, and treatments. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1:1-11.
2. Meininger AK, Figuerres BF, Goldberg BA. Scapular winging: An update. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19:453-462.
3. Bigliani LU, Compito CA, Duralde XA, et al. Transfer of the levator scapulae, rhomboid major, and rhomboid minor for paralysis of the trapezius. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:1534-1540.
4. Didesch JT, Tang P. Anatomy, Etiology, and Management of Scapular Winging. *J Hand Surg Am.* 2019;44:321-330.
5. Sanadze AG, Gilvanova OV. Myasthenia gravis and muscle atrophy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2021;121:79-87.
6. Tindall B. Aids to the examinations of peripheral nervous system. London: WB Saunders; 1986:1-61.
7. Mondelli M, Cioni R, Federico A. Rare mononeuropathies of the upper limb in bodybuilders. *Muscle Nerve.* 1998;21:809-812.
8. Al-Shekhlee A, Katirji B. Spinal accessory neuropathy, droopy shoulder, and thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve.* 2003;28:383-385.
9. Kuhn JE. The scapulothoracic articulation: Anatomy, biomechanics, pathophysiology and management, In: Iannotti JP, Williams GR Jr, eds: *Disorders of the Shoulder: Diagnosis & Management*, ed 2. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;pp:1057-1086.
10. Akman Ş, Demirhan M, Akpınar S. Scapular winging (Classification, diagnosis, and treatment principles). *Acta Orthop Traumatol Turc.* 1998;32:73-78.
11. Atalay NS, Konukcu S, Ercidoğan O, et al. Winged Scapula Occurring After Punching a Sandbag. *FTR Bil Der.* 2011;14:88-91.

Testicular Torsion in an Adult Patient After Bicycle Riding

Erişkin Bir Hastada Bisiklete Binme Sonrasında Gelişen Testis Torsiyonu

Adem Emrah Coğuplugil, Selahattin Bedir

University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

Abstract

Testicular torsion is one of the most common surgical emergencies in males. Bicycling is a possible and frequent cause of a variety of urological disorders including testicular torsion. The data regarding the association between testicular torsion and bicycling are limited to some case reports in young boys. Here, we report a case of testicular torsion in an adult, which occurred shortly after excessive, long-distance bicycle riding.

Key Words: Adult, Bicycling, Bicycle Riding, Testicular Torsion

Öz

Testiküler torsiyon erkeklerde en sık görülen cerrahi acil durumlardan birisidir. Testiküler torsiyon dahil olmak üzere çeşitli ürolojik bozuklukların olası nedenlerinden birisi bisiklete binmektir. Bisiklete binme ve testiküler torsiyon arasındaki ilişkiye dair veriler erkek çocuklarında görülen bazı olgu sunumları ile sınırlıdır. Burada erişkin bir hastada yoğun ve uzun mesafeli bisiklete binmekten hemen sonra oluşan bir testiküler torsiyon olgusunu sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Erişkin, Bisiklet, Bisiklete Binmek, Testiküler Torsiyon

Introduction

Testicular torsion is one of the most common surgical emergencies in males younger than 25 years, with a calculated annual incidence of 1/4000 (1). Testicular torsion usually occurs in the absence of any precipitating event. On the other hand, some factors predisposing patients to testicular torsion are described: Testicular trauma, increase in testicular volume (often associated with puberty), testicular tumor, testicles with horizontal lie, a history of cryptorchidism, and a spermatic cord with a long intrascrotal portion (2). Bicycling is a possible and frequent cause of a variety of urological disorders including testicular torsion (3). The data regarding the association between testicular torsion and bicycling is limited to some case reports in young boys (4). Here we report a case of testicular torsion in an adult which occurred shortly after excessive, long-distance bicycle riding.

Case Presentation

A 50 year old male patient presented to our department with the complaint of severe left testicular pain for approximately 2 hours, which started just after excessive, long-distance (approximately 8 km) bicycle riding. He had no history of any comorbidities and drug use. General examination was normal. At scrotal examination the left testis was located high in the hemiscrotum, swollen, and tender, with an absent cremasteric reflex. The contralateral testis was normal. The complete blood count and urinalysis were normal. Colour doppler sonography (CDU) showed scant left testicular perfusion and increased perfusion of the thickened left scrotum wall, in comparison with the right testis. Manual detorsion by external rotation of the testis was successful and restoration of blood flow was confirmed by CDU following detorsion maneuver. Testicular fixation performed the same day. During left testicular fixation,

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Adem Emrah Coğuplugil
University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey
Phone: +90 530 380 95 24 E-mail: aemrahco@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6240-4989
Received/Geliş Tarihi: 28.01.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 21.03.2021

©Copyright 2021 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.



the colour of the testis was almost normal and serous fluid in the vaginal sac and hematoma of the left epididymis was noted (Figure 1). Intraoperative CDU confirmed blood-flow in the left testis. Patient was discharged to home 2 days after the surgery. CDU was normal after 1 month follow-up. Patient written informed consent was obtained.

Discussion

Bicycle riding may cause some urological and andrological disorders caused by overuse injuries affecting the genitourinary system. Jackson and Craft (4) reported five cases of teenage boys presenting with torsion, all of whom described the onset of pain as starting during or shortly after completion of a bike ride. Anderson and Williamson (5) reported that bicycle riding was implicated in 3% of 670 cases with torsion.

Potential mechanisms of bicycling related testicular torsion are twisting of the testis between the thigh and the saddle by the up and down movements of the legs, vigorous contraction of the cremasteric muscles caused by strenuous effort, and exaggerated cremasteric reflex resulting from the cold air penetration during fast cycling (3). Also, the dropped handlebars tend to bring the legs closer up to the abdomen and increase the compression of the testis against the saddle (4). On the other hand, long-distance bicycling may result in testicular



Figure 1: The colour of the left testis was almost normal during fixation and hematoma of the left epididymis was noted

trauma. Trauma is an infrequently reported precipitant of testicular torsion, usually accounting for only 5 to 6% in most series. It is considered that testicular trauma produces torsion through induction of cremasteric muscle spasm (6). Additional mechanism of bicycling-related testicular torsion may be the induction of cremasteric muscle spasm due to repetitive trauma to the testis between the thigh and the saddle during long-distance bicycling. In our case, no precipitant factor was found except bicycling. One may ask that why testicular torsion do not occur in professional bicyclers? Regular training and use of professional equipments and saddles may prevent professional bicyclers from torsion.

Bicycling is one of the possible causes of some urological disorders including testicular torsion. Excessive, long-distance bicycling may rarely result in testicular torsion in adults.

Ethics

Informed Consent: Patient written informed consent was obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

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. Cuckow PM, Frank JD. Torsion of the testis. *BJU Int.* 2000;86:349-353.
2. Ringdahl E, Teague L. Testicular torsion. *Am Fam Physician.* 2006;74:1739-1743.
3. Leibovitch I, Mor Y. The vicious cycling: bicycling related urogenital disorders. *Eur Urol.* 2005;47:277-286.
4. Jackson RH, Craft AW. Bicycle saddles and torsion of the testis. *Lancet.* 1978;1:983-984.
5. Anderson JB, Williamson RCN. Testicular torsion in Bristol: a 25 year review. *Br J Surg.* 1988;75:988-992.
6. Papatoris AG, Mpadra FA, Karamouzis MA. Post-Traumatic Testicular Torsion. *Ulus Travma Derg.* 2003;9:70-71.

İmmün Sağlam Bireyde HHV-7 İlişkili Geçici Splenial Lezyon ile Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (MERS), Olgu Sunumu ve Literatür Taraması

Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenial Lesion (MERS) Associated With HHV-7 in a Immunocompetent Adult, A Case Report and Literature Review

© Burcu Çalışkan Demirkıran, © Aysun Yalçı, © Mine Filiz, © Cumhuri Artuk, © Cemal Bulut, © İsmail Yaşar Avcı

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

Öz

Bilinen kronik hastalığı olmayan 26 yaşında erkek hasta ateş, baş ağrısı ve diplopi şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Nörolojik muayenesi doğaldı ve meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) korpus kallozum splenial bölgede hafif geçici sitotoksik lezyon (MERS-tip 1) görüldü. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mononükleer pleositoz, artmış protein düzeyi ve insan herpes virüs-7 (HHV-7) DNA pozitifliği tespit edildi. BOS bulguları ile HSV-1 ensefalitine yönelik ampirik başlanan asiklovir tedavisi almaktayken klinik iyileşme gözlemlendi. Bu olguyu, immün sağlam bireyde hafif geçici splenial lezyon ile seyreden HHV-7 ensefaliti olgusu olduğu için sunmaya değer bulduk.

Anahtar Kelimeler: Human Herpesvirus 7, Ensefalit, Korpus Kallozum

Abstract

A 26-year-old male without any chronic disease was admitted to the hospital with fever, headache and diplopia. Neurological examination was normal and there were no signs and symptoms of meningeal irritation. On brain magnetic resonance imaging (MRI), a mild transient cytotoxic lesion (MERS-type 1) was observed in the splenial region of the corpus callosum. Mononuclear pleocytosis, increased protein level and HHV-7 DNA positivity were detected in the cerebrospinal fluid (CSF) examination. Clinical improvement was observed while receiving empirical acyclovir treatment for HSV-1 encephalitis with CSF findings. We found this case worth presenting because there was an HHV-7 encephalitis case with mild transient splenial lesion in an immunocompetent individual.

Key Words: Human Herpesvirus 7, Encephalitis, Corpus Callosum

Giriş

Hafif ensefalopati/ensefalite bağlı geçici splenial lezyon (MERS), geçici hafif ensefalopati ve korpus kallozum spleniumda geçici lezyonun manyetik rezonans görüntüsünden (MRG) oluşan kliniko radyolojik bir sendromdur (1). İnfluenza virüs (A ve B), kabakulak, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes Simpleks virüsü (HSV), Parvovirüs B19, sitomegalovirüs (CMV), Dengue virüs,

Adenovirüs, Rotavirüs MERS'e neden olabilen viral etiyolojik ajanlar arasındadır. Çoğunlukla viral etiyolojilere rastlansa da bakteriyel etken olarak *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* de düşünülmelidir (2). Serebral sıtma geçiren 55 yaşında bir erkek hastada da MERS rapor edilmiştir (3).

HHV-7 lineer, çift iplikli DNA'ya sahip olup CMV ve HHV-6 ile birlikte Beta-Herpesvirüs alt familyasına aittir. Erişkinlerin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burcu Çalışkan Demirkıran

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

Tel.: +90 546 534 90 91 E-posta: drburcucaiskan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9525-0122

Geliş Tarihi/Received: 19.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 11.05.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



%95'ten fazlası seropozitifdir (4). Primer HHV-7 enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında geçirilmekte olup çoğunlukla asemptomatik ya da Roseola infantum kliniği ile seyretmektedir ve beyin dokusunda yaşam boyu latent kalmaktadır (4). Postmortem beyin dokusu incelemelerinde ensefalopati kliniği olanlarda daha yüksek oranda olsa da normal bireylerin beyin dokusunda da HHV-7 DNA'sının saptandığını belirten çalışmalar mevcuttur (5). İmmün yetmezlik durumunda olası reaktivasyonlar olabilmektedir (4). Menenjit, ensefalit, serebellit, miyelit gibi nörolojik komplikasyonlar çoğunlukla çocukluk döneminde ya da immün yetmezlikli bireylerde görülmektedir (6). Bu makalede immün sağlam erişkin bireyde geçici splenial lezyonla seyreden HHV-7 ensefaliti olgusu ile birlikte literatür taraması yaptık.

Olgu Sunumu

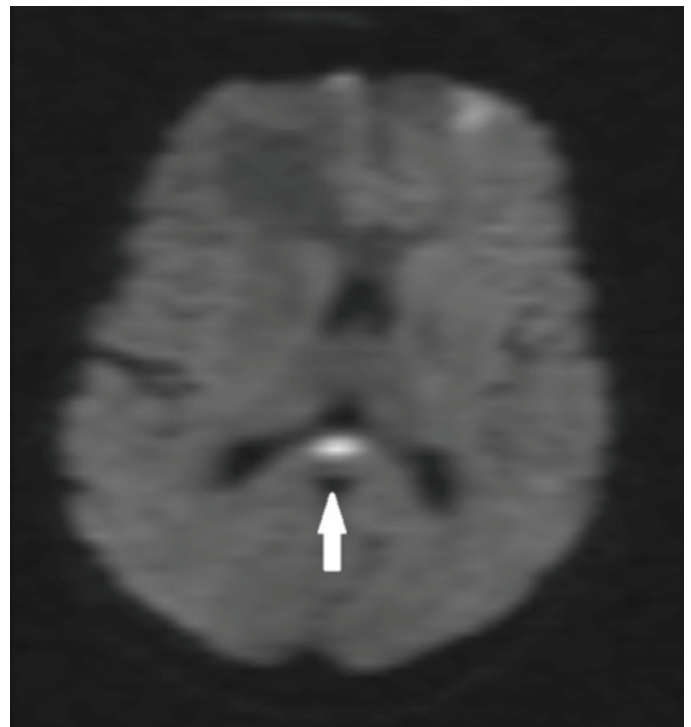
Bilinen kronik hastalığı olmayan 26 yaşında erkek hasta, 10 gündür ateş, baş ağrısı ve son iki gündür mevcut olan diplopi şikayeti ile hastaneye başvurdu. Başvurusunda bilinç açık, oryante, koopere ve Glasgow koma skoru 15 idi. Ateş 38,2 °C; nabız 92 atım/dakika, arteryel kan basıncı 128/74 mmHg, oda havasında spO_2 %97 idi. Nörolojik muayenesi doğal, göz hareketleri her yöne serbest, meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Laboratuvar bulguları; beyaz kan hücresi 6700 hücre/ μL (%59 Nötrofil ve %28,3 Lenfosit hakimiyeti), C-reaktif protein 0,68 mg/L, sedim 5 mm/saat, alanin aminotransferaz 17 U/L, aspartat aminotransferaz 36 U/L idi. Ancak semptomları açıklayacak bir patoloji tespit edilememesi nedeniyle hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 185 hücre/ mm^3 (%75 lenfosit, %25 nötrofil hakimiyeti) izlendi. BOS glukoz 34,2 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 95 mg/dL, BOS protein 174,55 mg/dL idi. Hastaya BOS bulguları ile ampirik seftriakson 2x2 gr ve asiklovir 3x750 mg intravenöz tedavi başlandı. Tedavinin dördüncü gününde ateş yanıtı alındı. Alınan iki set kan kültüründe ve BOS kültüründe bakteri izole edilmedi. Seftriakson tedavisi onuncu günde kesildi. BOS aside rezistan bakteri ve tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif sonuçlandı. HBV, HCV, HIV, sfiliz serolojik testleri negatif sonuçlandı. BOS, idrar ve serumda çalışılan Batı Nil virüsü PZR negatif sonuçlandı. Tedavinin dokuzuncu gününde kontrol LP yapıldı. BOS hücre 260/ mm^3 (%100 lenfosit hakimiyeti), BOS glukoz 50 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 102 mg/dL, BOS protein 127 mg/dL olarak sonuçlandı. İkinci kez yapılan LP'de santral sinir sistemi enfeksiyonlarına yönelik multipleks PZR tetkiki (Real-time polimeraz zincir reaksiyonu HHV7 ELITE MIX-ELITECH GROUP®) çalışıldı ve HSV-1, HSV-2, CMV, enterovirüs, Cocksackie virüs, HHV-6 negatif sonuçlanırken HHV-7 DNA pozitif sonuçlandı. Kanda HHV-7 DNA negatif sonuçlandı. Tedavinin onuncu gününde çekilen elektroensefalografi (EEG) normal olarak değerlendirildi. Asiklovir tedavisi on dört güne

tamamlandı. Hastane başvurusunda ve tedavisinin altıncı gününde çekilen MRG'de korpus kallozum spleniumda fokal T2 sinyal artışı ve difüzyon kısıtlılığı izlenmekle birlikte kontrast tutulumu izlenmedi (Resim 1-4). Hastanın diplopi ve baş ağrısı şikayeti tedavinin yedinci gününde geçti. Bir ay sonra kontrol MRG'de lezyon görülmedi.

Tartışma

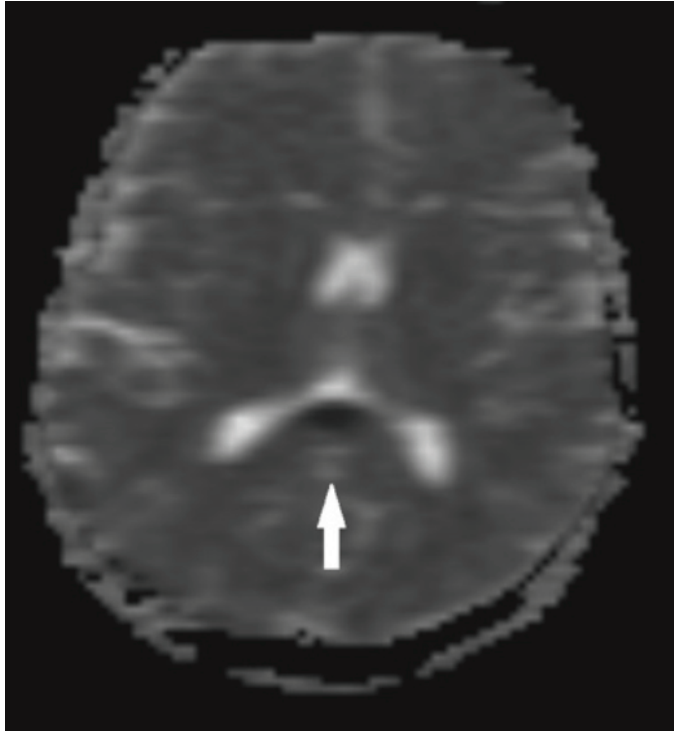
Olgumuz immün sağlam erişkin hastada HHV-7 ensefaliti olması nedeniyle önem taşımaktadır. Literatürde HHV-7 ensefaliti sıklıkla çocuk hastalarda ya da immün yetmezlikli bireylerde görülmektedir. İmmün sağlam bireyde viral reaktivasyon birkaç olguda raporlanmıştır (7). Primer HHV-7 enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında görülmekte ve sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Çoğunlukla Roseola infantum olmak üzere çeşitli klinik seyirler ile de karşımıza çıkabilmektedir (4). Primer enfeksiyondan sonra virüs santral sinir sisteminde latent kalmakta ve nörolojik komplikasyonu olmayan bireylerde de beyin dokusunda HHV-7 DNA saptanabilmektedir (5). Bu olguda laboratuvarımızda antikor ve avidite testleri bulunmadığından primer enfeksiyon, geç primer enfeksiyon ya da reaktivasyon ayırıcı tanısı her ne kadar yapılamasa da yetişkin bireylerin %95'ten fazlasının seropozitif olduğu bilinmesinden dolayı reaktivasyon olarak düşünülebilir (8).

Olgumuz geçici splenial lezyon ile birliktelik gösteren Türkiye'deki ilk HHV-7 ensefaliti olgusu olması nedeniyle de önem taşımaktadır. MERS, geçici hafif ensefalopati ve korpus



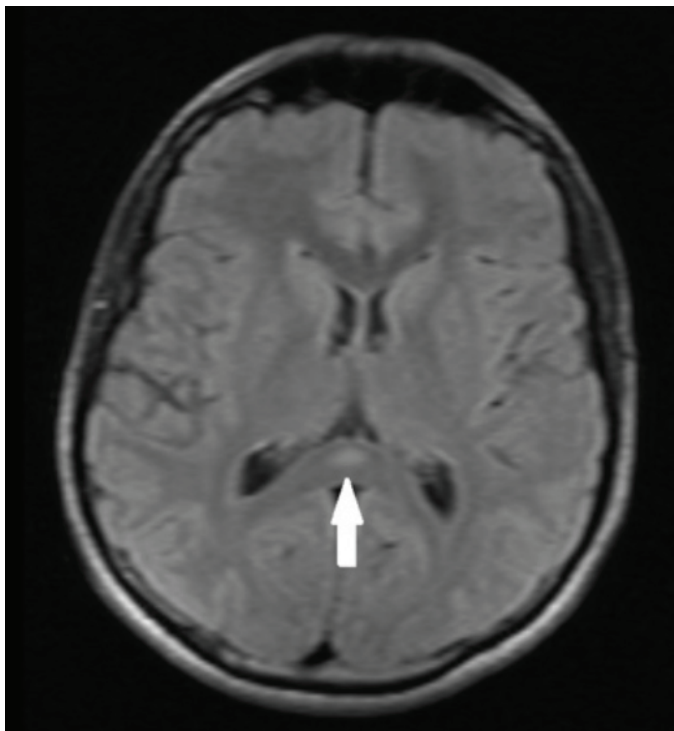
Resim 1: Difüzyon ağırlıklı görüntülerde korpus kallozum spleniumda parlama görülmekte (ok)

kallozum spleniumda geçici lezyonun MRG'sinden oluşan kliniko radyolojik bir sendromdur ve ilk olarak Tada ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. Neredeyse tüm MERS hastalarında



Resim 2: ADC serilerinde hipointens karşılığı izlenmekte olup difüzyon kısıtlılığı mevcuttur (ok)

ADC: Görünen difüzyon katsayısı



Resim 3: FLAIR görüntülerde bu alanda fokal hiperintensite mevcuttur (ok)

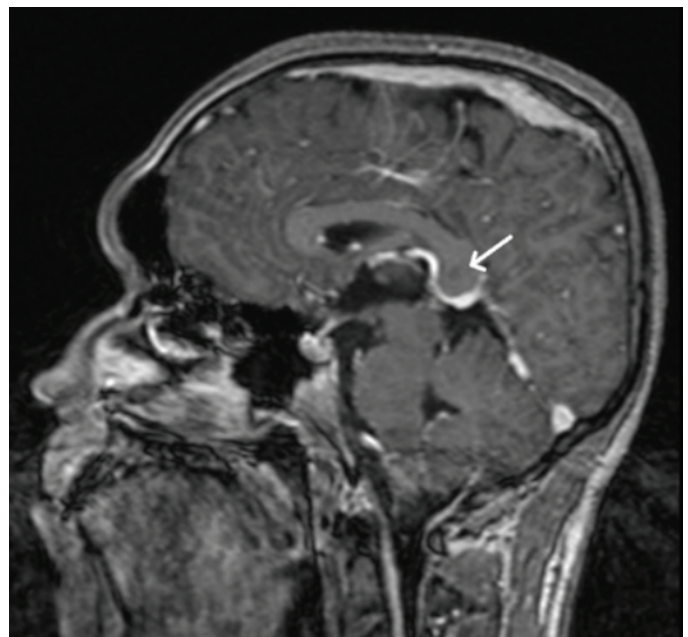
akut periyotta MRG'de T2-ağırlıklı görüntülemeye hafif hiperintens, T1-ağırlıklı görüntülemeye izointens hipointens arası ve kontrast tutulumu olmaksızın azalmış difüzyon gösteren geçici splenial lezyon bulunmaktadır (1).

MERS olgularının çoğu çocuk hastalarda bildirilmiştir ve erişkin olgu sayısı oldukça nadirdir. MERS hastalarının Japonya başta olmak üzere büyük kısmının Asya ülkelerinden olması ve iki kız kardeşte bildirilen MERS olgusu, altta yatan bir genetik yatkınlığı da düşündürmektedir (9,10).

Türkiye'den bildirilen olgular incelendiğinde toplam 17 MERS hastasından çoğunluğunu çocuk hastalar oluşturmaktadır (11-15). Etkene yönelik bir hastada *Amanita phalloides* intoksikasyonu, bir hastada *S. pneumoniae* bakteriyemisi, 5 hastada boğaz sürüntüsünde influenza A virüsü, muhtemel etken olarak da bir hastada *E.coli*'ye bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve bir hastada da rotavirüse bağlı gastroenterit gösterilmiştir.

MERS, tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 MERS daha yaygın görülmektedir (16). Tip 1 MERS sadece korpus kallozum spleniumda sınırlı iken tip 2 beyaz cevher alanına da yayılım göstermektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte intramiyelin ödem, aksonal hasar, hiponatremi, oksidatif stres gibi çeşitli hipotezler mevcuttur (1,11). Bazı çalışmalarda BOS'ta artan IL-6 düzeyinin gösterilmesi, patofizyolojide immünolojik cevabın da rol oynadığını desteklemektedir (17).

MERS hastalarında genellikle hafif bir hiponatremi görülebilir (17). Bizim hastamızda da hastane başvurusunda sodyum 133 mmol/L idi. Hiponatremi splenial lezyon gelişiminde zorunlu olmasa da modülatör olarak öne sürülebilir.



Resim 4: T1 sagittal kesit kontrastlı görüntülerde korpus kallozum spleniumda kontrastlanmayan hipodens alan mevcuttur (ok)

MERS etiyojisinde viral etkenler arasında literatürde rotavirüs, HSV, adenovirüs, Coxsackie virüs, echovirüs, kabakulak, influenza A/B, parainfluenza, CMV, Dengue virüs, respiratuvar sinsitiyal virüs, HHV 6-7, Parvovirüs B-19, Enterovirüs, EBV, hepatit A virüsü, Varisella zoster virüs, Rubella, Japon Ensefalit virüsü ve Chikugunya virüs görülmektedir (17). Çoğunluğunu influenza oluşturmaktadır. Son olarak Koronavirüs hastalığı-2019 ilişkili geçici splenial lezyon da bildirilmiştir (18). Bakteriyel etkenler arasında da *Salmonella*, *E. coli*, *Lejionella*, *Mycoplasma S. pneumoniae*, *Listeria* gösterilmiştir (9,14,15). Yine bir çalışmada da paraziter etken olarak Plasmodium falciparum bildirilmiştir (3). MERS ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler dışında iskemi, multipl skleroz, lenfoma, Kawasaki hastalığı, antiepileptik ilaç kullanımı, akut disemine ensafalomyelit ve posterior reversible ensefalomyelit de bulunmaktadır (9,15).

Bir çalışmada MERS hastalarının üçte birinde anormal EEG bulguları gösterilse de MERS'e özgü spesifik bir EEG bulgusu yoktur ve hastalarda normal EEG izlenebilir (17). Bizim hastamızda da EEG normal olarak değerlendirildi.

Hoshino ve ark.'nın (19) belirlediği MERS tanı kriterleri; ateş sonrası bir hafta içinde nöropsikiyatrik semptom varlığı, çoğunlukla semptom başlangıcından sonraki on gün içinde olmak üzere sekelsiz iyileşme, korpus kallozum spleniumda yüksek sinyal intensitesi, tüm korpus kallozum tutulumu ve simetrik beyaz cevher tutulumu olabilmesi, lezyonun bir hafta içinde kaybolmasıdır. Hastamız, bir ay sonra kontrol MR'de lezyon kaybolması gösterilmesiyle birlikte diğer tanı kriterlerini karşılamaktaydı.

MERS'in radyolojik görüntüsü büyük çoğunlukla bir ya da birkaç hafta içinde kaybolduğu söylene de bir çalışmada beş aya kadar sebat eden lezyon bildirilmiştir (20). MERS, ciddi klinik semptomlar ile kendini gösterse de henüz belirgin bir sekel bildirilmemiştir. Olguların neredeyse tamamı bir ay içinde sekelsiz iyileşme göstermektedir. Özellikle MERS tip 2 olgularında nadir de olsa sekel bildirilmiştir (21).

HHV-7'ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonunda klinik tecrübeler kısıtlı olmakla birlikte tedavisiz iyileşen olgular da bulunmaktadır. Asiklovirin HHV-7'ye karşı *in vitro* etkinliği olmamasına rağmen kısıtlı olgularda kullanımında klinik iyileşmeden bahseden çalışmalar mevcuttur (7). Hastamızda da BOS bulgularında görülen lenfosit yönünde hücre artışı, normal glukoz oranı nedeniyle viral ensefalit etkenlerinden HSV-1 virüsü düşünülerek ampirik başlanan asiklovir, klinik iyileşme görülmesi üzerine HHV-7 DNA pozitif saptandıktan sonra da devam edilmiştir. Diğer tedavi seçenekleri olarak gansiklovir ve foskarnet sayılabilir. Bir çalışmada gansiklovirin klinik iyileşme sağlamadığı ve BOS'ta HHV-7 DNA replikasyonunu kontrol etmede başarısız olduğu; foskarnetin ise hem klinik iyileşme sağladığı hem de BOS'ta replikasyonu kontrol altına

aldığı bildirilmiştir (7). Bu nedenle ciddi HHV-7 ensefalitlerinde foskarnetin birinci tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir (7). Literatürde kombine antiviral ve steroid tedavisine iyi cevap verdiğine dair yayınlar bulunmakla birlikte veriler kısıtlıdır (17).

Sonuç

Olgumuz immün sağlam bireyde fokal nörolojik klinik ve radyografide geçici splenial lezyon ile seyreden HHV-7 ensefaliti olması nedeniyle önem taşımaktadır. MERS, ensefalit kliniği ile karışımıza çıkan MRG'de geçici splenial lezyon ile karakterize klinik radyolojik bir sendromdur. Etiyolojik açıdan çeşitli enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenler mevcuttur. Klinik olarak ayırımı önemli olmakla birlikte prognozun iyi seyirli olması, hastaların neredeyse tamamının sekelsiz iyileşmesi avantaj sağlamaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: B.Ç.D., A.Y., M.F., C.A., C.B., İ.Y.A., Literatür Arama: B.Ç.D., A.Y., M.F., C.A., C.B., İ.Y.A. Yazan: B.Ç.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tada H, Takahashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004;63:1854-1858.
2. Tuscano A, Zoppo M, Canavese C, et al. Transient blindness associated with mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS): a case report and review of literature. *Ital J Pediatr*. 2020;46:152.
3. Mawatari M, Kobayashi T, Yamamoto S, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion due to plasmodium falciparum malaria: a case report. *Trop Med Health*. 2018;46:1-4.
4. Caselli E, Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiol*. 2007;30:173-187.
5. Chapenko S, Roga S, Skuja S, et al. Detection frequency of human herpesviruses-6A, -6B, and -7 genomic sequences in central nervous system DNA samples from post-mortem individuals with unspecified encephalopathy. *J Neurovirol*. 2016;22:488-497.
6. Aburakawa Y, Katayama T, Saito T, et al. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan. *Intern Med*. 2017;56:1919-1923.
7. Riva N, Franconi I, Meschiari M, et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. *Infection*. 2017;45:385-388.
8. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, et al. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol*. 1991;65:6260-6265.

9. Yuan J, Yang S, Wang S, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) in adults—a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2017;17:103.
10. Imamura T, Takanashi Jİ, Yasug J, et al. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; familial MERS? *J Neurol Sci.* 2010;290:153-156.
11. Tascilar N, Aydemir H, Emre U, et al. Unusual combination of reversible splenial lesion and meningitis-retention syndrome in aseptic meningomyelitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:932-7.
12. Tascilar N, Aydemir H, Emre U, et al. Unusual combination of reversible splenial lesion and meningitis-retention syndrome in aseptic meningomyelitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:932-937.
13. Degirmenci E, Degirmenci T, Cetin EN, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) in a patient presenting with papilledema. *Acta Neurol Belg.* 2015;115:153-155.
14. Avcu G, Kilinc MA, Eraslan C, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible spleniallesion (MERS) associated with Streptococcus pneumoniae Bacteraemia. *J Infect Public Health.* 2017;10:479-482.
15. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1983-1986.
16. Yıldız AE, Maraş Genç H, Gürkaş E, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. *Diagn Interv Radiol.* 2018;24:108-112.
17. Shi BC, Li J, Jiang JW, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion secondary to encephalitis complicated by hyponatremia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17982.
18. Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, et al. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci.* 2020;415:116941.
19. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.* 2012;34:337-343.
20. Hashimoto Y, Takanashi J, Kaiho K, et al. A splenial lesion with transiently reduced diffusion in clinically mild encephalitis is not always reversible: A case report. *Brain Dev.* 2009;31:710-712.
21. Ueda N, Minami S, Akimoto M. Mycoplasma pneumoniae-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis* 2016;16:671.

Management of a Rare Case: Transverse Testicular Ectopia Associated With Persistent Mullerian Duct Syndrome

Nadir Bir Olgunun Yönetimi: Kalıcı Mülleryen Kanal Sendromu ile İlişkili Transvers Testiküler Ektopi

© Mehmet Semih Demirtaş¹, © Mustafa Tuşat²

¹Aksaray Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Aksaray, Turkey

²Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Aksaray, Turkey

Abstract

Transvers testiküler ektopi (TTE), her iki testisin de aynı hemiskrotuma veya inguinal bölgeye migrasyonu ile karakterize erkek çocuklarda nadir görülen bir konjenital anomalidir. TTE olgularına, mülleryen kanal yapılarının varlığı ile birlikte fenotipik olarak erkek olan, karakterize kalıcı mülleryen kanal sendromu eşlik eder. Persistan Mülleryen kanal sendromu, anti-mülleryen hormonun veya reseptörünün genetik kusurundan kaynaklanır. Bu olguda, sağ kasıkta şişlik ve palpe edilemeyen sol testis ile başvuran 12 yaşında bir erkek çocukta persistent mülleryen duktus sendromu ile ilişkili bir transvers testis ektopisi bildirdik. Hasta fıtık kesesinin yüksek ligasyonu, mülleryen yapıların eksizyonu ve transeptal orşiopeksi ile tedavi edildi. Olguların cerrahi yaklaşımında, testislere ve diğer komşu yapılara zarar vermeden, mülleryen yapıların mümkün olduğunca çıkarılması ve testislerin palpe edilebilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Transvers Testiküler Ektopi, Persistent Mülleryen Kanal Sendromu, İnguinal Herni, İnmemiş Testis, Transeptal Orşiopeksi

Öz

Transverse testicular ectopia (TTE) is a rare congenital anomaly in boys, which is characterized by the migrate of both testicles towards the same hemiscrotum or inguinal region. TTE cases are accompanied by the characterized persistent mullerian duct syndrome, which is phenotypically male, with the presence of mullerian duct structures. Persistent Mülleryen duct syndrome is caused either by the genetic defect of the anti-mullerian hormone or its receptor. In this case, we reported a TTE associated with persistent mullerian duct syndrome in a 12-year-old boy who presented with swelling in the right groin and non-palpable left testis. The patient was treated with high ligation of the hernia sac, excision of mullerian structures and transeptal orchiopexy. In the surgical approach of the cases, we think that removing the mullerian structures as much as possible and making the testicles palpable without damaging the testicles and other adjacent structures are important.

Key Words: Transverse Testicular Ectopia, Persistent Mullerian Duct Syndrome, Inguinal Hernia, Undescended Testis, Transeptal Orchiopexy

Introduction

Transverse testicular ectopia is a rare congenital anomaly in which both the testis migrates ipsilaterally towards the same hemiscrotum. As a result, both testicles can be found in the deep inguinal canal or hemiscrotum on the same side (1).

Persistent mullerian duct syndrome is a rare type of hermaphroditism characterized by the presence of mullerian structures such as the uterus, tuba uterina and the upper third of the vagina in a boy with a completely normal appearance. Transverse testicular ectopia (TTE) and persistent mülleryen duct syndrome (PMDS) coexist very rarely and 57 cases have been

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Semih Demirtaş
Aksaray Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Aksaray, Turkey
Phone: +90 382 520 10 20 E-mail: md.semihdemirtas@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2965-1811
Received/Geliş Tarihi: 13.10.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 12.01.2021

©Copyright 2021 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.



reported so far (2). We report a case of TTE associated with PMDS applied to clinic with swelling in the right groin and left non-palpable testis.

Case Report

A 12-year-old foreign male patient was referred from the pediatric outpatient clinic to the pediatric surgery department due to the absence of left testicle and swelling in the right groin for the last 6 months. Swelling increased when coughing or carrying heavy objects. On examination, the patient had normal secondary sexual characteristics with a male pattern of external genitalia. There was the silk glove sign in right inguinal region. The left side of the scrotum was undeveloped. Left testis was not palpable and two 2x2.5 cm masses suspected of having testicles in the right scrotum of the patient were palpated. Afterwards, it was confirmed by ultrasonography (USG) that both testicles were in the right scrotum. One of them was in high scrotal location and our pre-diagnosis was TTE. In USG imagination revealed a right inguinal hernia and the testis at the base of the right hemiscrotum was measured 29x22 mm in size while the high-placed testis was measured as 29x26 mm in the right hemiscrotum. The vas deferens and vascular structures belonging to each testis were observed. The parenchyma of both testicles was homogeneous. No structure was seen in the left scrotum. There was a suspicious cystic structure behind the bladder. No other urologic anomalies were identified. Magnetic resonance imaging also revealed same findings. Moreover, the uterus-like cystic structure was observed on the right side of the bladder with a size of 30x15 mm and its extension was observed in the right inguinal canal (Figure 1). Serum follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin testosterone and dihydrotestosterone (DHT) levels were normal while anti-Müllerian hormone (AMH)>24.20 ng/mL (0.73-16.05 ng/mL) was found. Karyotype analysis of the patient was reported as 46, XY. Detailed information about the current diagnosis and treatment was given to the family of the patient. Signature was obtained for the informed consent form from the family. The patient was

operated with the pre-diagnosis of the right inguinal hernia and TTE associated with PMDS. Both gonads, their cord and vascular structures, and rudimentary structures of the müllerian ducts delivered from the incisional wound after right inguinal exploration was done. Both gonads macroscopically were testes and their dimensions (3x2.5 cm) were similar. Each testicle had a normal appearance with the epididymis, vas deferens and testicular vessels separated. Both spermatic cords in close relation with a rudimentary uterus and bilateral fallopian tube were seen to enter the abdomen through the right deep inguinal ring. An rudimentary uterus and bilateral fallopian tube with fimbria were seen between both testicles (Figure 2). Uterus and fallopian tubes were carefully dissected from the testicles, vas deferens and vascular structures (Figure 2). Later, the hernial sac was separated carefully and a inguinal hernia repair was performed. All müllerian structures was removed completely and sent for histopathology (Figure 2). Per-operative biopsies were taken from each testis. Testicular biopsies were reported as testicular tissue, while rudimentary structure was reported as uterus with inactive endometrium with bilateral fallopian tubes and cervix. Left testicle was brought down to the left hemiscrotum transeptally via the right inguinoscrotal canal. Then, the right testis was placed and fixed on the pouch of the right hemiscrotum scrotum, and transeptal orchiopexy was completed (Figure 3). The patient, who had no complications in the postoperative period, was called to the outpatient clinic and discharged. In the examination of the patient who came to the outpatient clinic, no pathological examination finding was found, and abdominal and pelvic USG imaging was also found to be normal.

Discussion

TTE with unknown etiology has been classified into three types: Type 1 associated with only inguinal hernia (40-50%), type 2 accompanied by PMDS (20-30%), and type 3 associated with other anomalies such as hypospadias, pseudohermaphroditism and scrotal abnormality (1-3). The ectopic testis may be located



Figure 1: MRI of the pelvis and abdomen of patient
MRI: Magnetic resonance imaging



Figure 2: Intraoperative view of the mullerian remnants and testes, dissection of rudimentary duct structures, excised specimen



Figure 3: Stages of transseptal orchiopexy

in the abdomen, at the level of the internal inguinal ring or in the same hemiscrotum. TTE is often accompanied by ipsilateral inguinal hernia and contralateral non-palpable testicle (1,3,4).

Sexual differentiation is controlled by testosterone and AMH. PMDS mainly due to two causes: Failure of AMH secretion, end organ resistance to AMH. Since serum testosterone and DHT remain within normal range, patients with PMDS are phenotypically and genotypically males with normal secondary sexual characteristics (5). In TTE cases accompanied by PMDS, the diagnosis is usually made by seeing the rudimentary uterus and fallopian tubes during the operation of undescended testis or inguinal hernia (6). Although ultrasonography is helpful for diagnosis, it is not a good imaging method in intraabdominally located testicles. MR is the best non-invasive method for detecting intraabdominal testes and mullerian residues (3,6,7).

The mixed gonadal dysgenesis (MGD) is the most important disease to consider in the differential diagnosis of PMDS. Since AMH and testosterone secretion are also impaired in MGD, there are both mullerian canal residues and disorders in

external genitalia. In addition, patients with MGD generally have karyotype of 46 XO or 46 XY (8). In our case, the result of karyotype analysis was reported as 46 XY. Testosterone, follicle stimulating hormone, luteinising hormone and prolactin levels measured to support differential diagnosis were normal.

The best surgical approach in TTE cases with PMDS is excision of mullerian rudiments, orchiopexy with inguinal hernia repair, or orchidectomy when necessary and the operation should include the biopsy of both testicles (1,6). Transseptal orchiopexy technique is generally used in TTE surgical treatment. In this technique, the testis with a longer spermatic cord is placed in the subdartos pouch on the opposite side, while the other testis is placed on the same side. In bilateral orchiopexy, each testis is passed through a separate inguinal incision through a separate inguinal canal. In order to perform this technique, testicular vessels and vas deferens should be of sufficient length (2,6).

Some authors do not recommend removing the mullerian ducts because of the risk of damage to the vas deferens and vascular structures and the low rate of malignancy from

mullerian residues. However, recent studies have revealed that the left mullerian remains have a malignant potential (2,6,9). Therefore, we removed all the mullerian structures in our case. In addition, many testicular tumors such as seminoma, choriocarcinoma, embryonal carcinoma and teratoma have been reported in PMDS patients with undescended testicles (2,10). The postoperative follow-up period of the patient was specified and It was decided to follow the patient at regular intervals of 6 months. Although virilization is usually normal in patients with PMDS, almost all patients are infertile (10).

As a conclusion, in cases of TTE with PMDS, The case management requires that the condition is recognized by the surgeon and verified by biochemical testing, radiological imagination, testicular biopsies and chromosomal studies. In the surgical approach of the cases, we think that removing the mullerian structures and their attachments as much as possible and making the testicles palpable without damaging the testicles and other adjacent structures.

Ethics

Informed Consent: Signature was obtained for the informed consent form from the family.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors disclose that they received no financial support for this work.

References

1. Abdullayev T, Korkmaz M. Transvers testicular ectopia: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2019;65:361-364.
2. Rajesh A, Farooq M. A rare case of male pseudohermaphroditism-persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia - Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37:72-75.
3. Alamsahebpour A, Blachman-Braun R, Gupta A, et al. Laparoscopy and transeptal orchiopexy in the management of transverse testicular ectopia. *Curr Urol Rep.* 2015;16:48.
4. Akin M, Erginel B, Bilici S, et al. Crossed testicular ectopia: Report of six cases. *Afr J Paediatr Surg.* 2014;11:269-272.
5. Shalaby MM, Kurkar A, Zarzour MA, et al. The management of the persistent Müllerian duct syndrome. *Arab J Urol.* 2014;12:239-244.
6. Cansaran S, Moralioglu S, Celayir A, et al. Management of Transverse Testicular Ectopia with Persistent Mullerian Duct Syndrome. *North Clin Istanb.* 2018;5:357-360.
7. Singh R, Kumar SD, Aggarwal N. MRI findings of Persistent Mullerian Duct Syndrome: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:TD05-TD06.
8. Saikia UK, Sarma D, Das DV, et al. A Case of Mixed Gonadal Dysgenesis: A Diagnostic Challenge. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12:169-172.
9. Mukhtar MU, Niazi SAK, Sarwar MZ, et al. Transverse testicular ectopia with persistent Mullerian duct syndrome: an operative eureka. *Int J Surg Case Rep.* 2020;71:338-340.
10. Romero FR, Fucs M, Castro MG, et al. Adenocarcinoma of persistent müllerian duct remnants: case report and differential diagnosis. *Urology.* 2005;66:194-195.

Congenital Absence of Portal Vein Presenting with Macroscopic Hematuria: A Case Report with a Brief Review of the Literature

Makroskopik Hematüri ile Bulgu Veren Konjenital Portal Ven Agenezisi: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi

© Cahit Hüseyin Yılmaz, © Can Avni Karaca

İzmir Ekonomi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Congenital absence of the portal vein is a rare clinical entity in which portal blood flow is partially or totally diverted to the systemic circulation. This condition causes a myriad of clinical symptoms and is associated with other congenital abnormalities mostly of cardiac and vascular origin. A 14-year-old male patient with type IB Abernethy malformation who presented with macroscopic hematuria was treated with live donor liver transplantation. The medical recordings of the patient were retrospectively reviewed, and the case was presented with a brief review of the literature. The patient had associating nut-cracker syndrome and liver masses that were revealed to be focal nodular hyperplasia. The patient is doing well in the postoperative course. Liver transplantation offers a safe and radical treatment for this very rare anatomic malformation. It not only corrects aberrant portal flow but also prevents other life-threatening complications such as hepatopulmonary syndrome and possible liver malignancies.

Key Words: Abernethy Syndrome, Congenital Absence of Portal Vein, Nutcracker Syndrome, Portosystemic Shunt

Öz

Portal venin konjenital yokluğu, portal kan akışının kısmen veya tamamen sistemik dolaşıma yönlendirildiği nadir bir klinik tablodur. Bu durum, sayısız klinik semptomlara neden olur ve çoğunlukla kardiyak ve vasküler kaynaklı diğer konjenital anormalliklerle ilişkilidir. Burada makroskopik hematüri ile başvuran tip IB Abernethy malformasyonlu 14 yaşında erkek hasta sunulmuş olup, olgu canlı donör karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilmiştir. Hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirilerek olgu, literatürün kısa bir gözden geçirmesi ile birlikte sunulmuştur. Hastada fokal nodüler hiperplaziye ait karaciğer kitleleri ile birlikte nutcracker sendromu da mevcuttu. Hasta postoperatif dönemde sorunsuz seyretmiştir. Karaciğer nakli, bu çok nadir görülen anatomik malformasyon için güvenli ve radikal bir tedavi sunar. Sadece anormal portal akışı düzeltmekle kalmaz, aynı zamanda hepatopulmoner sendrom ve diğer olası karaciğer maligniteleri gibi diğer yaşamı tehdit eden komplikasyonları da önler.

Anahtar Kelimeler: Abernethy Sendromu, Portal Venin Konjenital Agenezisi, Nutcracker Sendromu, Portosistemik Şant

Introduction

Congenital absence of portal vein (CAPV) is a rare clinical entity which was first described by John Abernethy in 1793 based on a postmortem study (1). To the best of our knowledge, there are 132 cases reported. The malformation diverts portal blood from the liver either totally or partially

causing a myriad of clinical symptoms and is associated with other congenital abnormalities mostly of cardiac and vascular origin such as atrial septal defect, patent foramen ovale, ventricular septal defect and patent ductus arteriosus (2). Among these clinical manifestations hepatic nodule formation due to abnormal hepatic vascular inflow is remarkable (2,3).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Can Avni Karaca

İzmir Ekonomi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

Phone: +90 533 483 49 58 E-mail: can.karaca@ieu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4930-6222

Received/Geliş Tarihi: 18.01.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 30.03.2021

©Copyright 2021 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.



The condition is divided into two types where type I represents a total portosystemic shunt. In contrast, there is a certain amount of portal perfusion of liver is preserved in type II and the shunt is partial (2,4).

Liver transplantation (LT) is indicated for the patients with type I malformation, more than 60% shunt ratio, hyperammonemia, encephalopathy, hepatopulmonary syndrome (HPS) or hepatic tumors (5-7).

This is a representation of the case of a 14-year-old male patient with type IB Abernethy malformation presented with macroscopic hematuria who was treated with LT; with a brief review of the literature.

Case Report

The Patient

A-14-years old male patient sought medical help due to diarrhea persisting for 4 days and accompanying macroscopic hematuria for the last 24 hours. On physical examination, the patient showed phenotypical stature suggestive of Marfan's syndrome. Spleen was palpable 2 cm below the rib cage and his vitals were within normal range. No localized or systemic edema was present.

The patient had a history of acute rheumatic fever for which he was regularly followed up. There was no prior history of any other chronic condition or surgical intervention. Family history was also insignificant.

The patient was studied for possible causes of hematuria and blood tests for several auto immune antibodies were negative. There was only a slight decrease in complement 3 and anti streptolysin O was above 166 Todd units. Rheumatoid factor and immune globulins were all within normal range.

An abdominal ultrasound to evaluate the kidneys revealed a total portosystemic shunt between the confluence of portal vein and left renal vein (LRV). The LRV crossing between superior mesenteric artery and aorta, narrowed down to 2.5 mm in diameter resulting in nutcracker syndrome. Further evaluation with ultrasound also revealed the absence of portal flow into the liver.

With these additional findings, the patient was further studied with abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 1). Absence of intrahepatic branches of portal vein was discovered with CT while MRI revealed multiple nodular lesions within the liver parenchyma suggestive of focal nodular hyperplasia (FNH) or hepatic adenoma (HA). Core needle biopsy from one of the nodules was consistent with HA however FNH could not be ruled out due to inadequate tissue sampling.

The patient was referred to our center and he was planned for LT owing to vascular complications of Abernethy syndrome and hepatic tumors.

Informed consent of the patient and his legal guardians was obtained both for the LT surgery and later for this case report.

Surgery

The patient underwent a liver transplant from a deceased donor. Upon dissection, there was no portal vein within the hepatic hilum (Figure 2). Superior mesenteric vein (SMV) followed a normal course and joined splenic vein (SV) right under the pancreas. SMV was prepared for an anastomosis and an iliac vessel conduit was used for portal vascular inflow between the SMV and the donor liver's main portal vein. SMV was preferred for the anastomosis as this vessel was easily accessible and for its potential to drain the renal vein as well as the portal system thus resolving the nutcracker syndrome. The liver was re-perfused without any problems and the rest of the procedure was carried out in standard fashion.

Postoperative course was uneventful and the patient is alive and well without any complications after 22 months of follow-up. Recent CT demonstrated patent portal flow through the liver.

Histologic Examination

The explanted liver weighed 930 grams. Histologic examination revealed multiple FNH nodules of which, largest measured 3 cm in diameter (Figure 3). Portal venules were absent and bile ducts showed signs of atrophy 70% of the examined portal areas (Figure 4). There was also intracellular cholestasis in the hepatocytes surrounding central veins.

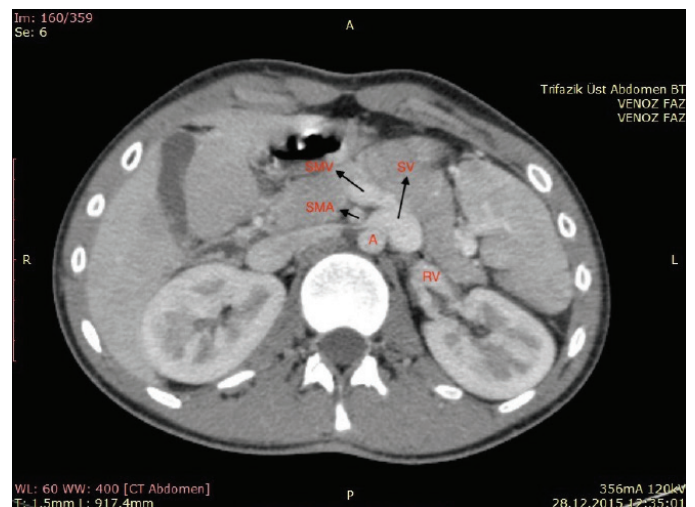


Figure 1: Preoperative CT imaging of the shunt vessel. Note that the SMA crosses LRV causing nutcracker syndrome

A: Aorta, RV: Renal vein, CT: Computed tomography, SMA: Superior mesenteric artery, LRV: Left renal vein

Discussion

Centuries after the first report by Abernethy, Morgan and Superina (4) further defined the condition and suggested a classification that divides the entity into two groups (1). Type I involves a complete portosystemic shunting where portal

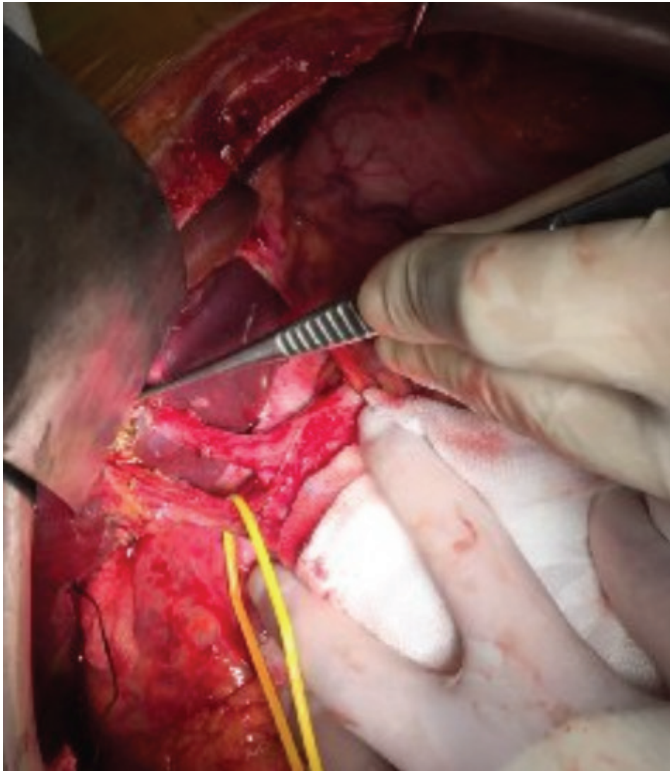


Figure 2: Perioperative picture of hepatic hilum. Portal vein is absent. Common bile duct is hanged with a yellow tape and hepatic artery is held with a forceps



Figure 3: Macroscopic image of the explanted liver. Histologic examination of the whiteish masses (arrows) was consistent with FNH
FNH: Focal nodular hyperplasia

flow is diverted outside the liver. This type is further divided into two subgroups; where separate drainage of SV and SMV to a systemic vein is defined as type Ia and their convergence just before draining as type Ib. However, in type II there is limited portal flow into the liver and portosystemic shunting is partial. There are reported female predominance for type I malformations (4,8). This case is among the rare male patients with type I malformation.

Typically, Abernethy malformation is characterized by the absence of the venules in the portal area (2,9). Accordingly, complete absence of venules and bile duct atrophy in the portal areas was observed in histological examination of the explanted liver in this case.

There is a variety of clinical manifestations and accompanying congenital defects reported for CAPV as mentioned in the introduction part (2). In addition to type Ib malformation, the patient suffered from hematuria due to the nutcracker syndrome of LRV which was not previously reported.

In this case the portal inflow was reconstructed via a vascular conduit between the SMV and the donor liver's portal vein. Diversion of the splanchnic flow through this new route towards the liver also relieved the venous renal hypertension caused by the nutcracker syndrome.

As the portal flow is totally or partially diverted from the liver; CAPV genuinely affects liver. Expectedly, liver volumes of these individuals are usually low with preserved regeneration capacity (2,10). Hepatic arterial flow is usually increased in compensation for the absence or lack of portal flow 8/16/21 5:53:00 PM.

Due to the absence or lack of portal hepatotrophic factors, patients with CAPV suffer from abnormal hepatic development and regeneration that results in liver nodules such as FNH,

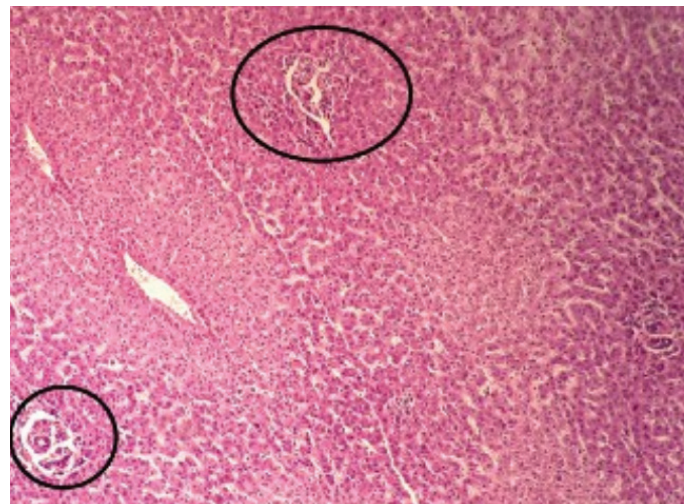


Figure 4: Atrophy in the portal areas. Note that the portal venules are absent

nodular regenerative hyperplasia, HA and even hepatocellular carcinoma (2,11-13). However, circulatory problems cannot be blamed alone as selective occlusion of portal vein has been proven insufficient for nodule formation (2,3). An analysis of 101 patients with Abernethy malformation, showed that nearly half (48.5%) of the patients had nodular liver lesions (11). Most frequent of these lesions was reported as FNH (36.7%). However; FNH was relatively rare (8.2%) among male patients (11). Although being male; our patient had multiple FNH nodules of which largest measuring 3 cm in diameter.

Hepatic encephalopathy is another concern regarding portosystemic shunts, however it is rarely seen among patients with CAPV (2). Contrarily, significantly low levels of ammonia are measured in the SMV of these patients suggesting a compensatory mechanism (2,9,14).

HPS is a serious complication reported to be associated with Abernethy malformation (2,5). LT successfully treats this life-threatening complication along with liver disease (5).

Treatment of Abernethy malformation depends both on the type of the shunt and clinical findings. Especially for the patients with type II, occlusion of the shunt may be considered (2) however, LT remains the sole option for the patients with type I malformation, HPS or hepatic tumors (2,5-7,15). Auxiliary partial orthotopic LT is also reported to be successful in patients with Abernethy syndrome (16,17). However, it lacks the ability to eliminate present or future tumors in the native liver. Our case was treated with LT as he had multiple liver tumors associated with type Ib malformation. There are 20 reported cases of LT in the setting of Abernethy and it offers a safe and feasible treatment option for this rare condition. This is the first reported case of Abernethy type I malformation associated with nutcracker syndrome treated successfully with LT.

In conclusion, LT offers a safe and radical treatment for this very rare anatomic malformation. It not only corrects aberrant portal flow but also prevents other life-threatening complications such as HPS and possible liver malignancies.

Ethics

Informed Consent: Informed consent of the patient and his legal guardians was obtained both for the LT surgery and later for this case report.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: C.H.Y., C.A.K., Concept: C.H.Y., Design: C.H.Y., Data Collection or Processing: C.H.Y., C.A.K.,

Analysis or Interpretation: C.A.K., Literature Search: C.A.K., Writing: C.H.Y., C.A.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. Abernethy J, Banks J. IX. Account of two instances of uncommon formation, in the viscera of the human body. *Philos. Trans. R. Soc.* 1793;83:59.
2. Hu GH, Shen LG, Yang J, et al. Insight into congenital absence of the portal vein: is it rare? *World J Gastroenterol.* 2008;14:5969-5979.
3. Kudo M. Hepatic nodular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological and clinical aspects. *J Gastroenterol.* 2003;38:308-310.
4. Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg.* 1994;29:1239-1241.
5. Yılmaz C, Onen Z, Farajov R, et al. Live donor liver transplantation for a child presented with severe hepatopulmonary syndrome and nodular liver lesions due to Abernethy malformation. *Pediatr Transplant.* 2017;21.
6. Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y, et al. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. *Transplant Proc.* 2009;41:4214-4219.
7. Ghuman SS, Gupta S, Buxi TB, et al. The Abernethy malformation-myriad imaging manifestations of a single entity. *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26:364-372.
8. Kwapisz L, Wells MM, AlJudaibi B. Abernethy malformation: congenital absence of the portal vein. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:587-588.
9. Komatsu S, Nagino M, Hayakawa N, et al. Congenital absence of portal venous system associated with a large inferior mesenteric-caval shunt: a case report. *Hepatogastroenterology.* 1995;42:286-290.
10. Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T, et al. Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1026-1031.
11. Hao Y, Hong X, Zhao X. Congenital absence of the portal vein associated with focal nodular hyperplasia of the liver and congenital heart disease (Abernethy malformation): A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2015;9:695-700.
12. Happaerts S, Foucault A, Billiard JS, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in a patient with Abernethy malformation and tetralogy of Fallot: A case report. *Hepatology.* 2016;64:1800-1802.
13. Beal EW, Foley K, Washburn K, et al. Congenital Absence of the Portal Vein. *Am Surg.* 2020;3134820960064.
14. Kamiya S, Taniguchi I, Yamamoto T, et al. Analysis of intestinal flora of a patient with congenital absence of the portal vein. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1993;7:73-80.
15. Li P, Hidaka M, Hamada T, et al. Living donor liver transplantation for congenital absence of portal vein in portal venous reconstruction with a great saphenous vein graft. *Surg Case Rep.* 2020;6:153.
16. Emre S, Arnon R, Cohen E, et al. Resolution of hepatopulmonary syndrome after auxiliary partial orthotopic liver transplantation in Abernethy malformation. A case report. *Liver Transpl.* 2007;13:1662-1668.
17. Matsuura T, Soejima Y, Taguchi T. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation with a small-for-size graft for congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl.* 2010;16:1437-1439.