



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 74 Sayı-Issue: 3 Aralık-December 2021

Özgün Makaleler / Research Articles

- Laparoscopic Management of Non-palpable Testes: Ten Year Experience
- Çocukluk Çağı Akut Solunum Yolları Enfeksiyonlarında Bocavirüs Saptanması
- Trombositozlu Olgularda Terapötik Trombosit Aferezinin Etkinliği
- Çocukluk Çağı Psödötümör Serebrili Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyim
- Efficacy of Prognostic Scoring Systems and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Among Critically Ill Elder Sepsis Patients
- Are All Our Pes Planus Diagnoses Correct?
- Frequency and Risk Factors of Urinary Incontinence After Hysterectomy
- Parsiyel Ön Çapraz Bağ Rüptüründe Remnant Koruyucu Tek Demet Rekonstrüksiyon Cerrahisi Etkili Bir Yöntem Midir?
- Periferik İntravenöz Katater İlişkili Flebit: Nokta Prevalans Çalışması
- Emergency Physicians' Approach to Minor Head Trauma in Pediatric Patients
- Çocuklarda Kronik Karın Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve Maliyet Analizi
- Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hafta Sonu Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
- Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Akriba Dışı Vericiden Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda ATG Kullanımının Nakil Sonuçlarına Etkisi
- In COVID-19 Suspicion Without Severe Manifestations, Chest CT Sensitivity is not Sufficient for Triage: A Single-centre Experience
- İzotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında Sakroiliit Prevalansının Değerlendirilmesi

Olgu Sunumları / Case Reports

- Benserazid+Levodopa Tedavisi ile Birlikte Rehabilitasyon Programının Ortostatik Tremora Etkisi: Olgu Sunumu
- An Interesting Case of Acute Myeloid Leukaemia Presented with Cerebrovascular Embolism and Native Aortic Valve Thrombus Developed Under NOAC Treatment for Pulmonary Embolism
- Kromozom 3 Dengesizliği Olan Bir Olgunun Genotip Fenotip Korelasyonu
- Revascularization by Using Sequential Composite Graft of a Patient Suffering from Traffic Accident with Lower Extremity Circulation Disorder: A Case Report
- Mesleki Astım ve Taraflar Açısından Sahada Yönetimi



**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, İmmünojenetik ve Allerji Hastalıkları Bilim
Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalıışkan

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

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



**Galenos 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

Yayın Sertifikası 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, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

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

Murat Varlı

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

Meltem Yüksel

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

Göksal Keskin

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

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

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

Aşkın Ateş

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

Hakan Akbulut

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

N. Defne Altıntaş

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

Cansın Tulunay Kaya

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

Çağdaş Özdöl

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

Serdar Aksöyek

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

Mine Hayriye Sorgun

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

Çağlar Uzun

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

Evren Üstüner

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

Ebru Düşünceli Atman

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

Nurdan Çay

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

Serap Akyürek

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

Vesile Şentürk Cankorur

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

Ayşe Boyvat

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

Seray Çakmak

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

Rüştü Güner

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

Kemal Sayar

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

Nüket Kutlay

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

Menekşe Özçelik

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

Taylan Akkaya

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

Gökmen Kahiloğulları

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

Necmettin Tanrıöver

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

Gölnur Göllü Bahadır

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

Eren Berber

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

Ayhan Kuzu

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

Cüneyt Köksoy

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

Ayten Kayı Cangır

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

F. Nilüfer Yalçındağ

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

Şevki Çelen

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

Süha Beton

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

Ela Cömert

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

Gökhan Çakmak

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

Bülent Özkurt

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

Mehmet Armangil

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

Burak Kaya

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

Aylin Okçu Heper

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

Koray Ceyhan

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

Evren Süer

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

Ömer Gülpınar

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

Berk Burgu

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

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmuası; 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-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

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

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

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

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

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

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

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

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

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

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

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

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

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



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

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

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

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

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

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

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

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

Olgu Sunumları

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

Derleme

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

Kaynaklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Şekil ve Tablolar

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

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

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

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

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

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

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

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

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

Ethic

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

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

CONSORT statement for randomized controlled trials

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

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

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

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies
Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

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

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

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

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

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

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

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

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

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

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

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

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

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

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

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

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

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

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

Original Articles

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

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

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

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

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

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

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

Case Reports

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

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

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

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

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

Reference Format

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

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

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

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

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

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. 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

Özgün Makaleler / Research Articles

- 269** **Laparoscopic Management of Non-palpable Testes: Ten Year Experience**
Ele Gelmeyen Testisin Laparoskopik Yönetimi: On Yıllık Deneyim
Günay Ekberli, Ufuk Ateş, Aynur Gurbanova, Meltem Bingöl Koloğlu, Aydın Yağmurlu, Murat Çakmak, Gülnur Göllü; Adana, Ankara, Turkey
- 273** **Çocukluk Çağı Akut Solunum Yolları Enfeksiyonlarında Bocavirüs Saptanması**
Bocavirus Detection in Acute Respiratory Tract Infections of Childhood
Sevinç Yenice Aktaş, Fikret Şahin, Deniz Tekin, Devran Gerçekler; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 278** **Trombositozlu Olgularda Terapötik Trombosit Aferezinin Etkinliği**
The Efficacy of Therapeutic Thrombocytapheresis in Patients with Thrombocytosis
Zehra Narlı Özdemir, Uğur Şahin, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Önder Arslan, Taner Demirel, Meral Bektaş, Günhan Gürman, Osman İlhan; Ankara, Türkiye
- 283** **Çocukluk Çağı Psödötümör Serebrili Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyim**
Retrospective Evaluation of Children With Pseudotumor Cerebri: A Single Center Experience
Miraç Yıldırım; Ankara, Türkiye
- 289** **Efficacy of Prognostic Scoring Systems and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Among Critically Ill Elder Sepsis Patients 289**
Yaşlı Sepsis Hastalarında Prognostik Puanlama Sistemlerinin ve Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) Etkinliği
Bilgin Bahadır Başgöz, Musa Barış Aykan, Ramazan Acar, İlker Taşçı; Ankara, Turkey
- 296** **Are All Our Pes Planus Diagnoses Correct?**
Tüm Pes Planus Tanılarımız Doğru Mu?
Mesut Uluöz, Kemal Yüce, Vahid Erdal Battal, Osman Çiloğlu; Adana, Turkey
- 300** **Frequency and Risk Factors of Urinary Incontinence After Hysterectomy**
Histerektomi Sonrası Üriner İnkontinansın Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri
Batuhan Turgay, Ayşe Filiz Yavuz; Ankara, Turkey
- 304** **Parsiyel Ön Çapraz Bağ Rüptüründe Remnant Koruyucu Tek Demet Rekonstrüksiyon Cerrahisi Etkili Bir Yöntem Midir?**
Is Remnant Preserving Single Bundle Reconstruction Surgery an Effective Method in Partial Anterior Cruciate Ligament Rupture?
Emre Anıl Özbek, Mustafa Onur Karaca, Furkan Yılmaz, Mustafa Mert Terzi, Merve Dursun, Ramazan Akmeşe; Ankara, İstanbul, Türkiye
- 310** **Periferik İntravenöz Katater İlişkili Flebit: Nokta Prevalans Çalışması**
Phlebitis Related To Peripheric Intravenous Catheter: A Point Prevalence Study
Deniz Öztürk, Banu Cihan Erdoğan, Nevin Doğan, Kadriye Kızıltepe, Zehra Göçmen Baykara; Ankara, Çankırı, Türkiye
- 316** **Emergency Physicians' Approach to Minor Head Trauma in Pediatric Patients**
Acil Serviste Görev Yapan Hekimlerin Minör Kafa Travmalı Çocuk Hastalara Yaklaşımı
Mehmet Kubilay Gökçe, Özlem Güler, Hakan Hakkoyunmaz, Ali İhsan Kilci, Cebrail Öztürk, Murat Tepe, Evren Ekingen; Kahramanmaraş, Batman, Turkey
- 324** **Çocuklarda Kronik Karın Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve Maliyet Analizi**
Evaluation of Children with Chronic Abdominal Pain and Cost Analysis
Göksel Vatansver, Aydan Kansu Tanca, Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu, Arzu Meltem Demir, Zarife Kuloğlu; Ankara, Türkiye
- 332** **Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hafta Sonu Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
The Weekend Effect in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-center Experience Study
Gizem Kumru Şahin, Göksel Murat Soylu; Van, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 337 Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Akraba Dışı Vericiden Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda ATG Kullanımının Nakil Sonuçlarına Etkisi**
The Influence of ATG on the Outcomes of Patients With AML at the Time of Unrelated Donor Transplantation
Güldane Cengiz Seval, Ekin Kırçalı, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Klara Dalva, Önder Arslan, Muhit Özcan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Osman İlhan, Selami Koçak Toprak; Ankara, Türkiye
- 343 In COVID-19 Suspicion Without Severe Manifestations, Chest CT Sensitivity is not Sufficient for Triage: A Single-centre Experience**
Ciddi Belirtileri Olmayan COVID-19 Şüphesinde, Göğüs BT Duyarlılığı Triyaj İçin Yeterli Değildir: Tek Merkezli Bir Deneyim
Hakan Baş, Nihal Eker, Türkan Nadir Öziş, Murat Karakurt, Emine Gül Aydın, Özgür Akkale, Süheyla Ayça Gümüş, Canan Demir, Abdulsamet Sandal, Mevlüt Karataş; Ankara, Turkey
- 352 İzotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında Sakroiliit Prevelansının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Prevalence of Sacroileitis in Acne Vulgaris Patients Treated with Isotretinoin
Barış Gündoğdu, İncilay Kalay Yıldızhan; İstanbul, Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 358 Benserazid+Levodopa Tedavisi ile Birlikte Rehabilitasyon Programının Ortostatik Tremora Etkisi: Olgu Sunumu**
The Effect of a Rehabilitation Program with Benserazide+Levodopa Treatment on Orthostatic Tremor: Case Report
Yeşim Özge Gündüz, Damla Cengiz, Sadık Yiğit Yıldız, Ece Ünlü; Ankara, Türkiye
- 361 An Interesting Case of Acute Myeloid Leukaemia Presented with Cerebrovascular Embolism and Native Aortic Valve Thrombus Developed Under NOAC Treatment for Pulmonary Embolism**
Pulmoner Emboli için Verilen NOAC Tedavisi Altında Gelişen Doğal Aort Kapak Trombüsü ve Serebrovasküler Emboli ile Başvuran İlginç Akut Miyeloid Lösemi Olgusu
Hosameldin Salah Shabib Sayed Ahmed, Hüseyin Ede, Hafız Hamid Habib, Willington Francis, Sherif Mahmoud Helmy A. Helmy, Awad A. Razaq Al-Qahtani; Doha, Qatar
- 365 Kromozom 3 Dengesizliği Olan Bir Olgunun Genotip Fenotip Korelasyonu**
Genotype Phenotype Correlation of A Case Having Chromosome 3 Imbalance
Elifcan Taşdelen, Ezgi Gökpınar İli, Şule Altınar, Ahmet Cevdet Ceylan, Timur Tuncalı; Ankara, Turkey
- 370 Revascularization by Using Sequential Composite Graft of a Patient Suffering from Traffic Accident with Lower Extremity Circulation Disorder: A Case Report**
Trafik Kazası Yaralanmasına Bağlı Alt Ekstremitte Dolaşım Bozukluğu Olan Hastanın Sıralı Kompozit Greft Kullanılarak Revaskülarizasyonu: Olgu Sunumu
Arda Özdemir, Ömer Arda Çetinkaya, İlkay Şamil Beydilli, Hakan Kocaoğlu, İskender Alaçayır; Ankara, Turkey
- 374 Mesleksel Astım ve Taraflar Açısından Sahada Yönetimi**
Occupational Asthma and Management in the Field as Regard to Concerned Sides
Saffet Tatma, Birgül Piyal; Ankara, Türkiye

Laparoscopic Management of Non-palpable Testes: Ten Year Experience

Ele Gelmeyen Testisin Laparoskopik Yönetimi: On Yıllık Deneyim

© Günay Ekberli¹, © Ufuk Ateş², © Aynur Gurbanova², © Meltem Bingöl Koloğlu², © Aydın Yağmurlu², © Murat Çakmak², © Gülnur Göllü²

¹Adana City Hospital, Clinic of Pediatric Urology, Adana, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery Division, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Management of non-palpable testes is still one of the controversial topics of pediatric surgery. Laparoscopic exploration has been characterized as a gold standard in the diagnosis and management of undescended testes in recent years. In this study, we aimed to share our experience of diagnostic laparoscopy in non-palpable testes.

Materials and Methods: Seventy-three patients with non-palpable testes diagnosis, who were treated in the clinic between June 2006 and December 2017, were included in the study. Diagnostic laparoscopy was applied to all patients. According to findings determined during diagnostic laparoscopy, the next step of non-palpable testes management was planned. Age at presentation, affected side, operative techniques and results were recorded.

Results: The age of the children ranged from 6 to 197 months. The median age of patients was 46.7 months. The mean period of clinical follow-up was 19 months, ranging from 1 to 96 months. Laterality of non-palpable testes was determined through physical examination and confirmed via diagnostic laparoscopy. Sixty-six patients had unilateral non-palpable testes: Twenty-five testicular units were right-sided and 41 testicular units were left-sided. Other seven patients had bilateral non-palpable intra-abdominal testes.

Conclusion: Despite controversies and different advised techniques in the management of non-palpable testes, laparoscopy remains to be important. Laparoscopic assistance in the management of non-palpable testes not only leads to determination of localization and decision of next step procedure, but also helps to avoid unnecessary surgical attempts.

Key Words: Non-palpable Testes, Children, Diagnostic Laparoscopy

Öz

Amaç: Palpe edilemeyen testis yönetimi hala çocuk cerrahisinin tartışmalı konularından biridir. Son yıllarda laparoskopik eksplorasyon palpe edilemeyen testis tanı ve tedavisinde altın standart olarak karakterize edilmektedir. Bu çalışmada ele gelmeyen testiste tanısal laparoskopik deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2006 - Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde ele gelmeyen testis tanısı ile tedavi edilen 73 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara tanısal laparoskopik uygulandı. Tanısal laparoskopik sonucunda edinilen bilgilere istinaden ele gelmeyen testis tedavisinin bir sonraki basamağı planlandı. Tanı yaşı, etkilenen taraf, ameliyat tekniği ve sonuçlar kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 6-197 ay idi. Ortanca yaş 46,7 ay idi. Klinik takip süresi 1-96 ay arasında ve ortalama 19 ay idi. Ele gelmeyen testis yerleşimi fizik muayene ile belirlenmiş olup, tanısal laparoskopik ile teyit edilmiştir. Yirmi beş testis sağ ve 41 testis sol olmak üzere 66 hastada tek taraflı inmemiş testis vardı. Geri kalan 7 hastada bilateral intra-abdominal testis vardı.

Sonuç: Ele gelmeyen testis yönetimindeki tartışma ve birçok farklı öneriye rağmen laparoskopinin önemi sebat etmektedir. Laparoskopik yardımcı ele gelmeyen testis yönetimi sadece testis lokalizasyonunu belirleme ve bir sonraki basamağın planlamasına yardımcı olmakla kalmayıp gereksiz cerrahi müdahaleyi de önlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ele Gelmeyen Testis, Çocuk, Tanısal Laparoskopik

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Günay Ekberli,

Adana City Hospital, Clinic of Pediatric Urology, Adana, Turkey

Phone: +90 535 105 61 10 E-mail: gnyekbrl@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0021-5998

Received/Geliş Tarihi: 18.03.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 25.06.2021

©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

Cryptorchidism or undescended testes (UDT) is one of the problems of male reproductive system mainly detected in childhood. UDT occurs approximately in 3% of full-term newborns and 21% of premature newborns (1-4). Incidence of UDT by 1 year of age is 1% (5). More than 70% of UDT are palpable in the groin and 90% of these boys is associated with hernia (1,6). Remain 30% of UDT cases cannot be localized by physical exam. For testes that are non-palpable 30% will be found in inguinoscrotal area, 55% will be found in abdominal area and 15% will be vanishing or absent (7). The etiology of the vanishing testes thought to be vascular insufficiency, especially torsion (8,9). One of the etiologic factors of non-palpable testes is agenesis of the testes. So, in the condition of non-palpable testes patient could be categorized in one of the groups like agenesis, vanishing testes, intra-abdominal testes and inguinal testes. With the advancement in laparoscopic techniques and instruments, laparoscopic orchidopexy has become a standard procedure in the management of non-palpable UDT. Despite various more less invasive tools for determination of non-palpable testes none of these tools provide comparable success to laparoscopy (5). Aim of the study to share ten-year experience of laparoscopic management of non-palpable testes in light of literature.

Materials and Methods

The patients' recorded medical data were analyzed retrospectively. The study was performed in adherence to the Declaration of Helsinki. Ankara University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee approval was provided for the study (approval no: 09-723-1). Seventy-three patients with complaints of absent testes were examined and children with non-palpable testes included in the study. Children examined as out patients. None of the patients undergo human chorionic gonadotrophin stimulation test. Second examination was done after receiving of general anesthesia to exclude palpability of testes. Those with non-palpable were subjected to operative laparoscopy. Because of its superiority in both diagnosis and treatment we preferred diagnostic laparoscopy instead of magnetic resonance imaging in all out patients. According to laparoscopic exploration following surgical procedure was planned. Camera port (4 mm) introduced from umbilicus by open approach and CO₂ insufflation continued till 10 mmHg of pneumoperitoneum. After visualization of abdominal cavity subsequent trocars (5 mm) were placed in right or left quadrant if needed. After placement of trocars diagnostic laparoscopy was done to all quadrants of abdomen in all children. Both inguinal rings were inspected and localizations of testes were determined. High localized testes categorized as testes

below internal inguinal ring more than 2 cm. Blind-ended vas deference defined as absence of testicular tissue at the end of the spermatic cord. Preoperative and postoperative clinical findings of all patients with non-palpable testes were recorded.

Patients categorized into three groups. Group 1: Patients treated with one-stage procedure (n=61). Group 2: Patients treated with two-stage procedure (n=11). Group 3: Patients treated with three-staged procedure (n=1).

Results

The age of the children ranged from 6 to 197 months. The median age of patients was 46.7 months. The mean period of clinical follow-up was 19 months, ranging from 1 to 96 months. Laterality of non-palpable testes determined by physical examination and approved by diagnostic laparoscopy. Sixty-six patients had a unilateral non-palpable testes: Twenty-five testicular units were right-sided and 41 testicular units were left sided. Remain seven patients had bilateral non-palpable intraabdominal testes.

There were three patients with blind ending vas deference. No further surgery was applied to these patients.

All of the Group 1 patients required single-stage surgery. Thirty-three of Group 1 patients undergo orchiectomy because atrophic testes determined during diagnostic laparoscopy. Laparoscopic orchiectomy applied to two patients because of high localization of testes. Remain 31 patients required inguinal orchiectomy. There was 25 patients undergoing orchidopexy in Group 1. Laparoscopic orchidopexy applied in two patients which had high localized testes. Transition to open inguinal orchidopexy required in 23 patients because of entrance of testes to internal inguinal ring detected during diagnostic laparoscopy.

Eleven of 73 patients (Group 2) managed with two-staged surgery. After diagnostic laparoscopy as a first stage testes brought within the inguinal ring in all patients. After six months seven of Group 2 patients managed by open inguinal orchidopexy. Four testes required orchiectomy as a result of atrophy. Two of orchiectomies accomplished by inguinal and remain two patient's orchiectomy by scrotal incision due to the position of testes during physical examination.

There was a one patient that undergone three staged orchidopexy. Testis size was smaller compared with contralateral testis. As a first stage testes brought down to the inguinal canal. High scrotal localized testis achieved as a result of a second step surgery. After 18 months of follow-up orchiectomy was applied due to no sign of catch-up growth and previous atrophy.

There were 16 (21.9%) high localized testes patients in study. Two of them from Group 1 detected to be atrophic during diagnostic laparoscopy and orchiectomy was done.

Table 1: Summary of staged laparoscopic procedures in non-palpable testes

	Blind ending vas deference	Scrotal orchiectomy	Inguinal orchiectomy	Laparoscopic orchiectomy	Laparoscopic orchidopexy	Inguinal orchidopexy
One stage procedure (n=61)	3		31	2	2	23
Two stage procedure (n=11)		2	2		7	
Three stage procedure (n=1)			1			

Other two patients either from Group 1 undergone single-stage laparoscopic orchidopexy. Of 16 patients seven undergone inguinal orchiopexy as a second-stage procedure. Remain four patients from Group 2 undergone inguinal and scrotal orchiectomy as a second-stage procedure (Table 1).

There was 54 low localized testes: Twenty-three and 31 patients from Group 1, Group 2 respectively. Manipulation or assistance of laparoscopic grasper required during diagnostic laparoscopy before transition to inguinal orchiopexy in 23 patients from Group 1. There were 54 (73.9%) low localized testes patients in study. All of the patients were from Group 1. Thirty-one low localized testes underwent inguinal orchiectomy as a visualization of spermatic chord entrance to the internal inguinal ring confirmed by diagnostic laparoscopy. Twenty-three patients from Group 1 required inguinal orchidopexy because of low localization of testes either (Table 2).

Pathological findings of 38 orchiectomy material were as atrophic testes in 19 and fibrotic tissue in remain 19 cases.

Discussion

Laparoscopy is an effective approach in diagnosis and management of non-palpable testes in children. In our study 73 patients underwent diagnostic laparoscopy. According to findings diagnostic laparoscopy applied successfully in 32 (43.8%) orchidopexy, 38 (52%) orchiectomies.

Management of palpable UDT have high success rate when it is performed through a small inguinal incision. Despite palpable testes, surgical intervention of non-palpable testes is challenging. Testes may be in intraabdominal area, intracanalicular, superficial pouch, ectopic side or vanished due to vascular compromise (10). So before definitive decision it is important to determine whether a testes present or not (11,12). Diagnostic laparoscopy is most easiest and accurate tool used for this purpose (13). It can serve as diagnostic and therapeutic approach for non-palpable testes. Use of diagnostic laparoscopy after inguinal exploration is preferred by some authors (14). In all patients in our study group diagnostic laparoscopy preferred as a first step of surgical management. After observation of all quadrants especially inguinal region by diagnostic laparoscopy following anatomical findings can be detected: Peepin testes

Table 2: Categorization of testes localizations and applied procedures

	High localised testes n=16 (21.9%)	Low localised testes n=54 (73.9%)	Blind ended vas deference n=3 (4.1%)
Laparoscopy orchiectomy during first step	2 (Group 1)		
Laparoscopy orchiectomy during second step			
Laparoscopy orchidopexy during first step	2 (Group 1)		
Laparoscopy orchidopexy during second step			
Inguinal orchidopexy during first step		23 (Group 1)	
Inguinal orchidopexy during second step	11 (Group 1 and 2)		
Inguinal orchiectomy during first step		31 (Group 1)	
Inguinal orchiectomy during third step	1 (Group 3)		
No further surgery			3 (Group 1)

(10%), blind ending spermatic vessels (10%), intraabdominal testes (40%). Thirty-one percentages of testes used to be peepin, 4.1% of patients had blind ending spermatic vessel and 64% of patients had intraabdominal testes in our study. This findings lead surgeon to a certain decision about which approach to use: One or two staged laparoscopic orchidopexy or orchiectomy, inguinal orchiopexy or laparoscopy assisted orchidopexy (8,9). In a presented study all non-palpable testes patients undergone laparoscopy assisted orchidopexy. Anatomical findings and of testes were as following: Thirty-one percent of testes used to be peepin, 4.1% of patients had blind ending spermatic vessel and 64% of patients had inraabdominal testes. Intraabdominal testes

are classified as low and high according to their appearance to internal ring (1,2). This distance between intraabdominal testes and inguinal ring also determines surgeons approach. All patients underwent diagnostic laparoscopy in presented study. Laparoscopy is a feasible diagnostic tool for determining of testes localization in patients with non-palpable testes. It is also gives a great opportunity for avoidance of unnecessary inguinal incision in vanishing testes which causes acceptable cosmetic results.

Laparoscopic manipulation of testes needed in four patients from Group 1. In seven patients from Group 2 testes brought down to inguinal canal after laparoscopic dissection. There are significantly high amount of studies in literature comparing different management techniques for non-palpable testes (15). According to the literature and our clinical experience we prefer do not transect testicular vessels during orchidopexy (16). Of total 32 orchidopexies performed in our study 7 patients required two staged surgery. As a first step testes brought down to inguinal canal after careful dissection of vas deference and vessels from peritonum without transection of vessels. In a second stage standard inguinal orchidopexy applied to all patients successfully. In a follow-up of patients size and localization of testes determined by physical examination. No atrophy determined in these patients.

Conclusion

Laparoscopic assistance in management of non-palpable testes not only leads to determination of localization and decision of next step procedure, but also avoids unnecessary surgical attempts.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ankara University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee approval was provided for the study (approval no: 09-723-1).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.E., U.A., A.G., M.B.K., A.Y., M.Ç., G.G., Concept: G.E., U.A., A.G., M.B.K., A.Y., M.Ç., G.G.,

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

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

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

References

1. Kim J, Min GE, Kim KS. Laparoscopic orchidopexy for a nonpalpable testis. *Korean J Urol*. 2010;51:106-110.
2. Scorer CG. The Descent of the Testis. *Arch Dis Child*. 1964;39:605-609.
3. Levitt SB, Kogan SJ, Engel RM, et al. The impalpable testis: a rational approach to management. *J Urol*. 1978;120:515-520.
4. Choi KY, Park TH, Kim KS. Laparoscopic orchidopexy for intra-abdominal testis: complications and technical aspects. *Korean J Urol* 2000;41:420-424.
5. Dar SA, Bali RS, Zahoor Y, et al. Undescended Testes and Laparoscopy: Experience from the Developing World. *Adv Urol*. 2018;2018:1620470.
6. Smolko MJ, Kaplan GW, Brock WA. Location and fate of the nonpalpable testis in children. *J Urol*. 1983;129:1204-1206.
7. Denes FT, Saito FJ, Silva FA, et al. Laparoscopic diagnosis and treatment of nonpalpable testis. *Int Braz J Urol*. 2008;34:329-334.
8. Jamalalail YA, Guerra LA, Leonard MP. Selective use of laparoscopy in nonpalpable undescended testes. *Urol Ann*. 2016;8:81-83.
9. Lamesch A. L'anorchidie unilatérale ou monorchidie [Unilateral anorchidism or monorchidism]. *Chirurgie*. 1992;118:328-332.
10. Tennenbaum SY, Lerner SE, McAleer IM, et al. Preoperative laparoscopic localization of the nonpalpable testis: a critical analysis of a 10-year experience. *J Urol*. 1994;151:732-734.
11. Wayne C, Chan E, Nasr A; Canadian Association of Paediatric Surgeons Evidence-Based Resource. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2015;31:327-338.
12. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*. 1976;8:33-34.
13. Chan KW, Lee KH, Wong HY, et al. Use of laparoscopy as the initial surgical approach of impalpable testes: 10-year experience. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:155-159.
14. Chandrasekharam VV. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. *Indian J Pediatr*. 2005;72:1021-1023.
15. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol*. 1995;154:1148-1152.
16. Daher P, Nabbout P, Feghali J, et al. Is the Fowler-Stephens procedure still indicated for the treatment of nonpalpable intraabdominal testis? *J Pediatr Surg*. 2009;44:1999-2003.

Çocukluk Çağı Akut Solunum Yolları Enfeksiyonlarında Bocavirüs Saptanması

Bocavirus Detection in Acute Respiratory Tract Infections of Childhood

Sevinç Yenice Aktaş¹, Fikret Şahin², Deniz Tekin², Devran Gerçeker²

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile hastaneye başvuran 2 yaş altı çocuklarda insan bocavirüsün (HBoV) sıklığının moleküler yöntemler kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mart - Kasım 2009 tarihleri arasında çocuk hastalıkları polikliniği ve çocuk acil polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle başvuran 2 yaş altındaki çocuklardan alınan nazofarengal aspirat örnekleri -80 °C'de saklandıktan sonra Mart - Haziran 2010 tarihlerinde çalışmaya alındı. HBoV DNA'sı, primer dizaynı sonrasında "in house" polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak incelendi. Çalışma sırasında yeni tanımlanan bir virüs olduğundan pozitif kontrol ile çalışılmamış olup, pozitif olduğu düşünülen örnekler sekans analizi ile tanımlandı. Görüldüğü gibi, bu çalışma Türkiye'de 2 yaş altı çocuklarda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır. Hastalara ait demografik veriler (yüzdeler, ortalama, minimum-maksimum değerleri) SPSS paket programıyla analiz edildi.

Bulgular: HBoV saptanması amacı ile 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 7,4 (minimum: 30 gün, maksimum: 24 ay) aydı ve %64'ü erkek çocuktü. Bu hastalardan alınan 200 nazofarengal aspirat örneği incelendi. Nazofarengal örneklerden 6'sında (%3) HBoV DNA'sı pozitif bulundu. Pozitif çıkan 6 örneğin 5 tanesi erkek, 1 tanesi kız hastalara aitti ve yaşları 4-24 ay aralığındaydı.

Sonuç: Solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran 2 yaş altındaki çocuklarda PZR yöntemi ile %3 oranında HBoV DNA pozitifliği saptandı. HBoV'nin patojenitesi ile ilgili kanıtlar artmakla birlikte, HBoV'nin hastalıklarla ilişkisi ve şiddetiyle ilgili bilgilerin artması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsan Bocavirüs, Solunum Virüsleri, Çocukluk Çağı Enfeksiyonları

Abstract

Objectives: To investigate the frequency of human bocavirus (HBoV) in children under the age of 2 years, who applied to the hospital with respiratory tract infection complaints, by using molecular methods.

Materials and Methods: In November 2009, nasopharyngeal aspirate samples were collected from children under the age of 2 years, who applied to the pediatric outpatient clinic and pediatric emergency outpatient clinics with the complaints of respiratory tract infections, and aspirate samples were included in the study between March and June 2010 after being stored at -80 °C. HBoV DNA was analyzed using the "in house" polymerase chain reaction (PCR) method after primer design. At that time, since it was a newly identified virus, it could not be studied with the positive control, and the samples thought to be positive were identified by sequence analysis. As can be seen, the study is the first study conducted in Turkey with children under the age of 2 years. The study is a retrospective descriptive study. Demographic data of the patients (percentages, mean, minimum-maximum values) were analyzed with the SPSS package program.

Results: For the purpose of detecting HBoV, 200 patients were included in the study. The mean age of these patients was 7.4 (minimum: 30 days, maximum: 24 months) months, and 64% were boys. Two-hundred nasopharyngeal aspirate samples taken from these patients were analyzed. HBoV DNA was positive in 6 (3%) of the nasopharyngeal samples. Of the 6 positive samples, 5 belonged to male and 1 belonged to female gender and

*ATFM-04935 no'lu makalemiz 2019 yılında yazmış olduğumuz tezimizden alıntı yapılarak oluşturulmuştur. Hiçbir yerde sunumu ve yayını yapılmamıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevinç Yenice Aktaş,

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 211 42 33 E-posta: sevinyenice@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0877-9162

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2021

©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.



their ages were between 4 and 24 months.

Abstract

Conclusion: HBoV DNA was detected in 3% of children under the age of 2 years, who applied with the complaint of respiratory tract infection, by using PCR method. Although the evidence about the pathogenicity of HBoV is increasing, more studies are needed to increase the knowledge about the disease and severity of HBoV.

Key Words: Human Bocavirus, Respiratory Virus, Childhood Infections

Giriş

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağı mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenleri arasındadır. Hem ayaktan tedavinin hem hastaneye yatışların önemli bir sebebidir. Virüsler, solunum desteği gerektirebilecek çocukluk çağı alt solunum yolu enfeksiyonları ile de yakından ilişkilidir (1). İnfluenza virüsler, parainfluenza virüsler ve respiratuvar sinsitiyal virüs, solunum yolu enfeksiyonuna en sık sebep olan virüsler olarak bilinse de, bu enfeksiyonların bir kısmında da etken bulunmamaktadır. Son 10 yıl içinde gelişen moleküler yöntemler ve genomik amplifikasyon tekniklerindeki ilerlemeler önderliğinde insan metapnömovirüsü, insan koronavirüsleri HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-229E, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüsü ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü; Ki ve Wv polyomavirüsleri ve insan bocavirüsü (HBoV) gibi çok sayıda yeni solunum yolu patojeni tanımlanmıştır. Geçmişte bilinen virüsler zaten azımsanmayacak kadar sık solunum yolu hastalığına neden olurken, yeni saptanan bu virüslerin de toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı üst ve alt solunum yolu hastalıklarında rol aldığı görülmektedir (2-6). HBoV, ilk defa 2005 yılında, pnömonili hastaların solunum yolu sekresyonlarından izole edilen yeni bir parvovirüstür. Keşfedildiğinden beri tüm dünyada, çocuklarda ve erişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ve gastrointestinal sistem hastalıklarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Semptomatik olup hastaneye yatırılan çocuklardan alınan solunum yolu örneklerinden HBoV sekansı elde edilenlerin oranı %1,5 ile %19 arasında değişmektedir (5,7-9). HBoV ile enfekte olan çocukların çoğu 24 aydan küçüktür, fakat 24 aydan büyük çocukları da etkilemektedir. Hastaneye yatan ve hışırtılı solunumu olan çocukların ayaktan tedavi edilenlere göre daha ağır kliniği olduğu görülmüştür (5,7,8). Erişkinlerde de klinik bulgusu olan gruplar için az sayıda çalışma mevcuttur fakat yetişkinlerde solunum yolu örneklerinden yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizlerinde çok daha düşük prevalans saptanmıştır (5-9).

Bu çalışmada amaç, özellikle 2 yaş (0-24 ay) altındaki çocuklarda alt solunum yolu hastalığı etkeni olduğu düşünülen HBoV varlığının klinik uyumlu hastaların solunum yolu örneklerinde araştırılması ve bu yeni virüsün sıklığının moleküler yöntemler kullanılarak belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Mart 2009 - Kasım 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Polikliniği'ne ve Çocuk Acil Servisi'ne başvuran ve akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan iki yaş altı 200 çocuk hastadan alınarak -80 °C'de saklanan nazofarengeal aspirat örnekleri Mart 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında "in-house" PZR analizi kullanılarak çalışmaya alındı. Gestasyonel yaşı 36 haftanın ve doğum ağırlığı 2.500 gramın altında olan bebekler, kronik akciğer hastalığı ya da konjenital kalp hastalığı olanlar ve daha önce bronkodilatatör ya da steroid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alınarak hastaların yasal temsilcilerinin bilgilendirilmiş onamlarının alınmasını takiben, nazofarengeal aspirat örnekleri çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafınca toplandı (karar no: 154-4966).

İstatistiksel Analiz

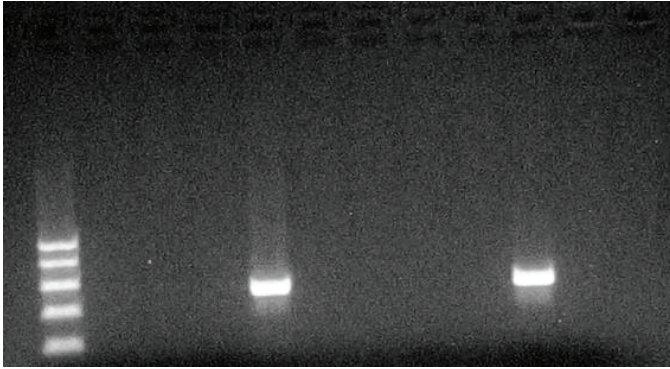
Örneklerden viral genom ekstraksiyonu E.Z.N.A Tissue DNA Kit (Omega Bio-Tek USA) kullanılarak üretici firmanın önerdiği talimata göre yapıldı.

Primer seçimi NP1 proteinine göre yapıldı ve 354 bç'lik gen bölgesinin amplifikasyonu için 188F 5'-GAC CTC TGT AAG TAC TAT TAC-3' ve 542R 5'-CTC TGT GTT GAC TGA ATA CAG-3' primerleri kullanıldı (10). PZR amplifikasyon şartları, 94 °C'de 2 dakika başlangıç denatürasyonunu takiben, 94 °C'de 45 sn. denatürasyon, 58 °C'de 45 sn. bağlanma ve 72 °C'de 60 sn. uzamayı içeren 40 siklus olacak şekilde gerçekleştirildi. PZR ürünleri %1,5'lik agaroz jelde elektroforeze tabi tutulduktan sonra etidyum bromür ile boyanarak UV translüminatör altında incelendi. Beklenen baz çift büyüklüğüne (354 baz çifti) uygun olan ve HBoV hedef gen bölgesi olduğu düşünülen amplikonların, Mo Bio. Ultra Clean Gel Spin DNA Purification Kit ile jel ekstraksiyonu yapıldıktan sonra sekans analizi yapıldı.

Hastalara ait demografik verilerin (yüzelikler, ortalama, minimum-maksimum değerleri) analizinde SPSS paket programı (versiyon 18.0) kullanılmıştır.

Bulgular

HBoV saptanması amacı ile çalışmaya alınan 200 hastanın yaş ortalaması 7,4 ay (1 ay-24 ay) idi. Hastaların 113'ünde (%56,5)



Resim 1: HBoV PCR analizi. M: 100 bp moleküler büyüklük belirteci (marka, ülke)

NK: Negatif Kontrol. 1-3, 5-8, 10 no'lu örnekler negatif, 4 ve 9 no'lu örnekler pozitif

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, HBoV: İnsan bocavirüsü
retraksiyon, 61'inde (%30,5) $\geq 37,8$ °C ateş, 48'inde (%24) hışırtılı solunum tespit edildi. Hastaların altısının (%3) solunum yolu örneklerinde HBoV pozitif bulundu (Resim 1). Pozitif bulunan örneklerin doğru amplifikasyon ürünleri olduğunun ortaya konması için sekans analizi yapıldı ve amplifiye edilen dizinin, HBoV'ye ait beklenen ampikon olduğu doğrulandı.

HBoV pozitif bulunan hastaların 5 tanesi erkek, 1 tanesi kız idi. Bebeklerin yaşları 4-24 ay arasında değişmekteydi. Dörder hastada retraksiyon ve rinore, üçer hastada ateş ve öksürük ve iki hastada hışırtılı solunum tespit edildi. İki hastada retraksiyon ve hışırtılı solunum beraber görüldü.

Tartışma

Parvoviridae ailesinin insanlarda hastalık yapan tek üyesinin parvovirus B19 olduğu kabul edilmişken 2005 yılında Allander ve ark. (5), insan nazofarengeal aspirat örneklerinden daha önce bilinmeyen bir virüs keşfettiler. Kapsamlı sekans ve filogenetik analizler sonucu bu virüsün parvoviridae ailesinin bir üyesi olduğu bulundu. Çok küçük olan "bovine" ve "canine" parvovirüslerle çok yakın ilişkisi olduğu göz önüne alınarak bu virüse HBoV adı verildi. Sonraki çalışmalarla bu virüsle ilişkili iki virüs daha izole edildi ve geçici olarak HBoV-2 ve HBoV-3 olarak isimlendirildi. Bu virüs tanımlandıktan sonra, HBoV genomu tüm dünyada nazofarengeal yıkantılarda, serum ve dışkı örneklerinde sıklıkla görülmeye başlandı (5,11,12).

Allander ve ark.'nın (5) ilk çalışmasında çeşitli kliniklerde yatan 266 çocuk ve 112 erişkin hastaya ait olan nazofarengeal aspirat örneği değerlendirilmiştir. Kültürleri negatif çıkan bu örneklerin yedisinde (%1,8) HBoV DNA'sı bulunmuş, HBoV pozitif bulunan hepsinin de çocuklara ait olduğu tespit edilmiştir. Takiben retrospektif bir çalışma daha planlayan ekip, hastanede yatan 540 çocuk hastadan bir yıl boyunca topladıkları nazofarengeal aspirat örneklerini incelemiştir. Bunların 17'sinde (%3,1)

HBoV DNA'sı tespit edilmiş ve HBoV'nin, açıklanamayan solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni olabileceği düşünülmüştür (5,6). 2005'ten beri dört insan bocavirüsü türü (HBoV1-4) tanımlanmış ve HBoV1'in solunum yolu örneklerinde yaygın olduğunu belgelemiştir. Pek çok asemptomatik taşıyıcı olabileceği de HBoV1'in semptomatik solunum yolu hastalıklarına neden olabileceği tartışılmaktadır (13).

Parvovirüsler dünya çapında yaygındır ve *in vitro* olarak üretilir, serolojik ve moleküler testlerle tespit edilebilirler. Ancak, test sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerekir (14). HBoV1'in neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarında, olgularda en sık saptanan semptom, hışırtılı solunumdur (15). HBoV2 (12), HBoV3 (11), HBoV4 (16) ise klinik önemi belirsiz ancak insan hastalıklarıyla ilişkili olarak ortaya çıkan virüslerdir. Literatürde yer alan çalışmalarda, HBoV1'in şiddetli solunum yolu hastalığıyla ilişkili olabileceği tartışılmaktadır. Raporlarda, bu virüsün hastaneye yatmış bronşiyolitli, astım ataklı ve hışırtılı solunumu olan kişilerde görüldüğü bildirilmektedir. Bir prospektif çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu yaptığı bilinen 16 virüs karşılaştırılmış, HBoV'nin tek ajan olarak saptandığı hastaların %50'sinden fazlasında hışırtılı solunum görülmüştür. (17) Diğer yaygın bulgular, takipne, ateş ve hipoksi olarak saptanmıştır. Hastaneye yatırılan ve HBoV pozitif olduğu tespit edilen çocukların hastaneye yatış sebeplerinin çoğunlukla pnömoni olduğu gözlenmiştir (6,17,18). Çalışmamızda, sayısı az olmakla birlikte, HBoV1 saptanan hastalarda, retraksiyon (%66,7), rinore (%66,7), ateş (%50), öksürük (%50) ve hışırtılı solunum (%33,3), semptom ve bulguları tespit edilmiştir.

Kaplan ve ark.'nın (18) Ürdün'de yaptıkları bir çalışmada, akut solunum yolu hastalığı sebebiyle hastaneye yatırılan 312 çocuk hastanın %18,3'ünde HBoV pozitif bulunmuştur. Fry ve ark.'nın (8) Tayland'da yaptıkları çalışmada ise; HBoV'nin hastanede yatan pnömoni hastalarda belirgin şekilde etken olabileceği bildirilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda, HBoV'nin iki veya daha fazla patojenle birlikteliği de göze çarpmaktadır. Çalışmaların birçoğunda yüksek ko-enfeksiyon oranı bildirildiği için HBoV'nin enfekte hastalarda asıl etken olduğunu söylemek zordur. Buna rağmen, semptomatik hastalarda sağlıklı kontrollere göre HBoV saptanma sıklığı daha yüksektir (8,19-22). HBoV, akut solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan çocuk hastalardan alınan nazofarengeal aspiratların %7-18'inden izole edilmiştir (23).

Yalnızca nazofarengeal numunelerde virüsü saptamak için PZR tabanlı yöntemler kullanan çalışmaların dahil edildiği ve 6751 olguyu değerlendiren bir çalışmada; tek etken olarak ve diğer virüslerle birlikte HBoV enfeksiyonlarının oranları sırasıyla %4 ve %9 bulunmuştur. Akut bronşiyolitli çocukların %13'ünde HBoV saptandığı gösterilmiş ve bronşiyolitli çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları için tanısal test panelinin bir parçası olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda

sadece HBoV varlığı değerlendirilmiş ve %3 HBoV pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ve ülkemizde solunum yolu örneklerinde HBoV varlığını araştıran ilk çalışmadır. HBoV, 2011 yılından itibaren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Tanı Laboratuvarları'nda çalışılan solunum yolu enfeksiyon etkenlerini belirlemeye yönelik kullanılan ticari multiplex tanı panellerinde de yerini almıştır. 2011-2020 yılları arasında viral etken tespit edilen solunum yolu örnekleri arasındaki tek başına veya diğer etkenlerle birlikte görülme sıklığı %1,97 (2017 yılı) ile %7,84 (2012 yılı) arasında değişmiş, ortalama sıklığı %4,9 (547/11.239 pozitif örnek) olarak tespit edilmiştir (Prof. Dr. Z. Ceren KARAHAN, yayımlanmamış veri). Bu veriler de göstermektedir ki, solunum yolu enfeksiyon etkeni olarak önemi ortaya konduğu gündün beri HBoV solunum yolu enfeksiyon etkenleri arasında sahip olduğu payı korumaktadır.

Birçok virüs respiratuvar yolla bulaşır fakat semptom vermez. Hastalık için belirli bir ajanın etken olarak kabul edilmesi titizlikle değerlendirilmesi gereken bir süreçtir. Bu durum bir kültür sistemi ya da hayvan modeli yokluğunda daha da zorlaşır. Buna rağmen, HCoV veya insan rinovirüs suşlarının patojenitesi yeni tanımlandığı dönemlerde dahi tartışma konusu olmamış, tanımlanmış solunum yolu patojenleri ile genetik benzerliklerine dayanarak etken oldukları kabul edilmiştir. HBoV'deki durum farklı ve çeşitli nedenler yüzünden karışıktır. Birincisi, HBoV bilinen insan solunum yolu patojenleri ile ilişkisizdir. İkincisi, HBoV belki de diğer insan parvovirüsleri gibi asemptomatik persistans gösteriyor olabilir. Üçüncüsü, HBoV sıklıkla, solunum yolu patojeni olduğu kanıtlanmış diğer virüslerle birlikte solunum yolu örneklerinde saptanmıştır. Tüm bu değerlendirmeler, solunum yolu örneklerinde HBoV saptanmasının asemptomatik devamlılığa ya da viral saçılıma bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Diğer bir hipotez ise diğer solunum yolu ajanlarının replikasyonu sırasında HBoV ile geçici asemptomatik enfeksiyonun tetiklenebildiğidir (6,8,19,25-27).

Ülkemizde, bizim çalışmamızla yaklaşık eş zamanlı olarak yapılan ve sonuçları 2010 yılında yayımlanan HBoV ile ilgili ilk araştırma Midilli ve ark.'nın (28) çalışmasıdır. Bu çalışmada 5 yaş altı 76 çocuk hastaya ait örneğin beşinde (%6,5) ve 79 erişkin hastaya ait örneğin ikisinde (%2,5) HBoV DNA'sı saptanmıştır. Yine ülkemizden Uyar ve ark.'nın (29) yaptığı bir diğer çalışmaya 0-2 yaş arası akut bronşiyolit tanısı alan 62 çocuk ile kontrol olarak polikliniğe başvuran, öyküsünde bronşiyolit olmayan 33 çocuk dahil edilmiştir. HBoV oranı %4,8 (3/62) olarak bildirilmiştir. Yeşilbaş ve ark.'nın (30) yayımladıkları bir olgu sunumunda, iki gündür devam eden ateş, takipne, hipoksi ve solunum yetmezliği sebebiyle çocuk yoğun bakım ünitesinde takibe alınan ve yatışının ikinci gününde solunum sıkıntısı artan üç yaşında erkek çocukta, çalışılan viral solunum panelinde sadece HBoV pozitif olarak saptanmıştır. Hastanın akciğer grafisinde sağ akciğerde total pnömotoraks, pnömomediastinum, bilateral servikal

bölgede ve sol göğüs duvarında subkütan amfizem görüldüğü ve solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilen hastaya mekanik ventilatör desteği başlandığı bildirilmektedir.

Çalışmamız 2 yaş altı çocuklarda solunum yolu enfeksiyon etkeni olarak HBoV araştıran, Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır ve ülkemizde yapılan araştırmamızı takip eden diğer araştırmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Enfeksiyon sıklığının yıllar içinde değişmemesi, etkenin endemik olarak ülkemizde görülmeye devam ettiğini göstermektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, HBoV'nin patojenitesi ile ilgili kanıtlar artmakla birlikte, HBoV'nin hastalıklarla ilişkisi ve şiddetiyle ilgili kesin bilgilere erişmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 154-4966).

Hasta Onayı: Hastaların yasal temsilcilerinin bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G., Dizayn: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G., Veri Toplama veya İşleme: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G., Analiz veya Yorumlama: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G., Literatür Arama: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G., Yazan: S.Y.A., F.Ş., D.T., D.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, et al. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2006;78:1232-1240.
2. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-724.
3. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967-1976.
4. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:6212-6216.
5. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:12891-12896.
6. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007;44:904-910.
7. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;43:283-288.

8. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis.* 2007;195:1038-1045.
9. Lindner J, Modrow S. Human bocavirus--a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology.* 2008;51:116-122.
10. Zeng M, Zhu QR, Wang XH, et al. Human bocavirus in children with respiratory tract infection in Shanghai: a retrospective study. *World J Pediatr.* 2010;6:65-70.
11. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 2009;199:196-200.
12. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, et al. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000391.
13. Guo L, Gonzalez R, Xie Z, et al. Bocavirus in children with respiratory tract infections. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1775-1777.
14. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:43-113.
15. Jartti T, Hedman K, Jartti L, et al. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22:46-64.
16. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 2010;201:1633-1643.
17. Garcia MLG, Calvo C, Pozo F. Detection of human bocavirus in ill and healthy Spanish children: a 2-year study. *Arch Dis Child.* 2009;94:249.
18. Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, et al. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1418-1420.
19. Kesibir D, Vazquez M, Weibel C, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis.* 2006;194:1276-1282.
20. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, et al. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol.* 2007;38:321-325.
21. von Linstow ML, Høgh M, Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:897-902.
22. Chieochansin T, Thongmee C, Vimolket L, et al. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:479-481.
23. Song JR, Jin Y, Xie ZP, et al. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:324-327.
24. Falahi S, Sayyadi H, Abdoli A, et al. The prevalence of human bocavirus in <2-year-old children with acute bronchiolitis. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100736.
25. Fredricks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:18-33.
26. Lefrère JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood.* 2005;106:2890-2895.
27. Kantola K, Hedman L, Allander T, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:540-546.
28. Midilli K, Yılmaz G, Türkoğlu S, et al. Detection of human bocavirus DNA by polymerase chain reaction in children and adults with acute respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44:405-413.
29. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, et al. Determination of the frequency of human bocavirus and other respiratory viruses among 0-2 years age group children diagnosed as acute bronchiolitis. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48:242-258.
30. Yeşilbaş O, Kıtır HS, Talip Petmezci M, et al. Very rare and life-threatening complications of bocavirus bronchiolitis: Pneumo mediastinum and bilateral pneumothorax. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50:159-164.

Trombositozlu Olgularda Terapötik Trombosit Aferezinin Etkinliği

The Efficacy of Therapeutic Thrombocytapheresis in Patients with Thrombocytosis

© Zehra Narlı Özdemir¹, © Uğur Şahin², © Sinem Civriz Bozdağ³, © Meltem Kurt Yüksel³, © Selami Koçak Toprak³, © Pervin Topçuoğlu³, © Muhit Özcan³, © Önder Arslan³, © Taner Demirel³, © Meral Bektaş³, © Günhan Gürman³, © Osman İlhan³

¹Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Medica Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Trombosit azaltılması olarak da bilinen terapötik trombosit aferezi (TTA), semptomatik hastalarda veya aşırı trombositozlu yüksek riskli hastaların profilaksisinde hızlı sitoredüksiyon için kullanılabilir. Bu yazıda, merkezimizin yaklaşık 20 yıllık TTA deneyimini sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1999 - Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan TTA işlemleri için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Terapötik Aferez Ünitesi tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Kırk altı (%51,1) erkek, 44 (%48,9) kadın olmak üzere 90 hastaya toplam 196 TTA işlemi yapıldı. Ortanca yaş 52,5 yıl (18-83 yıl) olarak saptandı. Yetmiş dört (%82,2) hasta esansiyel trombositoz (ET), 5 (%5,6) hasta kronik miyeloid lösemi (KML), 5 (%5,6) hasta primer miyelofibrozis (PMF), 3 (%3,3) hasta akut fazda yaygın tromboz ve 3 (%3,3) hasta diğer tanılarla işleme alındı. Altmış bir (%67,8) hastanın başlangıç trombosit sayısı $<1.500 \times 10^9/L$, 29 (%32,2) hastanın $\geq 1.500 \times 10^9/L$ ve ortanca başlangıç trombosit sayısı $1.230 \times 10^9/L$ ($545-3.825 \times 10^9/L$) olarak bulundu. Otuz üç (%36,7) hasta >1 TTA işlemine ihtiyaç duydu. TTA ile trombosit sayısı ortanca $571,5 \times 10^9/L$ ($72-3.128 \times 10^9/L$) ve %47,5 (%6,2-%92,4) azaltıldı. TTA prosedürleri sonucunda 19 (%21,1) hastada $\leq 450 \times 10^9/L$, 56 (%62,2) hastada $450-1.000 \times 10^9/L$, 15 (%16,7) hastada $\geq 1.000 \times 10^9/L$ PLT sayısı elde edildi. Hastalar başlangıç trombosit sayılarına göre $PLT < 1.500 \times 10^9/L$ ve $PLT \geq 1.500 \times 10^9/L$ olarak iki gruba ayrıldı. Trombosit sayısındaki azalma $PLT \geq 1.500 \times 10^9/L$ olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken [sırasıyla; $477 \times 10^9/L$ ($72-1.644$) ve $1.142 \times 10^9/L$ ($363-3.128$), $p=0,001$], trombosit sayısının azalma oranı benzer bulundu [sırasıyla; %46,1 (6,2-92,4) ve %50,9 (18,3-89,2), $p=0,097$].

Sonuç: TTA trombosit sayısının hızlı bir şekilde azaltılmasını sağlamaktadır ve akut ciddi trombo-hemorajik komplikasyonlu hastalar veya çok yüksek trombosit sayısı olan yüksek riskli hastalar için uygundur.

Anahtar Kelimeler: Terapötik Trombosit Aferezi, Trombositoz, Sitoredüksiyon

Abstract

Objectives: Therapeutic thrombocytapheresis (TTA), also known as platelet depletion, is used for rapid cytoreduction in symptomatic patients or prophylaxis of high-risk patients with extreme thrombocytosis. In this paper, we present our center's nearly 20-year experience with TTA.

Materials and Methods: The medical registry of Ankara University Faculty of Medicine Therapeutic Apheresis Unit was retrospectively reviewed for TTA procedures between January 1999 and December 2020.

Results: One hundred and ninety-six TTA procedures were applied to 90 patients, including 46 (51.1%) males and 44 (48.9%) females. The median age was 52.5 years (18-83). Seventy-four (82.2%) patients with essential thrombocytosis, 5 (5.6%) with chronic myeloid leukemia, 5 (5.6%) with primary myelofibrosis, 3 (3.3%) with thrombosis in acute phase and 3 (3.3%) with others were treated. 61 (67.8%) patients had initial platelet count as $<1,500 \times 10^9/L$, 29 (32.2%) patients $\geq 1,500 \times 10^9/L$. The median initial platelet count was $1,230 \times 10^9/L$ ($545-3,825 \times 10^9/L$). Thirty-three (36.7%) patients required >1 TTA procedures. The decrease of platelet count was $571.5 \times 10^9/L$ ($72-3,128 \times 10^9/L$) and 47.5% (6.2-92.4). After TTA, the PLT count was $\leq 450 \times 10^9/L$ in 19 (21.1%) patients, $450-1,000 \times 10^9/L$ in 56 (62.2%) patients, and $\geq 1,000 \times 10^9/L$ in 15 (16.7%) patients. The patients were divided into two groups according to initial platelet count. The decrease in platelet count was significantly higher in the group with $PLT \geq 1,500 \times 10^9/L$.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zehra Narlı Özdemir,

Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 617 10 54 E-posta: zehranarli@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3237-320X

Geliş Tarihi/Received: 18.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2021

©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

[$477 \times 10^9/L$ (72-1,644) vs $1,142 \times 10^9/L$ (363-3,128), respectively, $p=0.001$]. The rate of reduction was similar [46.1% (6.2-92.4) vs 50.9% (18.3-89.2), respectively, $p=0.097$].

Conclusion: TTA can provide rapid reduction of platelet count and is suitable for patients with acute serious thrombotic or hemorrhagic events or high-risk patients with very high platelet counts.

Key Words: Therapeutic Thrombocytapheresis, Thrombocytosis, Cytoreduction

Giriş

Trombositoz anormal trombosit üretimi ve trombosit sayısının $450-500 \times 10^9/L$ sınırını aşması olarak tanımlanır. Trombositoz miyeloproliferatif neoplazilerin (MPN) önemli bulgularından biridir. Aynı zamanda kanserler, enfeksiyonlar, aspleni, demir eksikliği vb. gibi durumlarda reaktif olarak gelişebilir. Önceki çalışmalarda hipertrombositoz ya da aşırı (ekstrem) trombositoz trombosit sayısının $800-1.000 \times 10^9/L$ geçtiği durumlar olarak tanımlanmıştır (1,2). Bu eşik değer görünüşte keyfi olsa da geçmişte MPN ile reaktif trombositoz ayırıcı tanısında sıkça kullanılmıştır (3,4).

Aşırı trombositoz tromboembolik komplikasyonlara ek olarak hemorajik diyatez yaratabilen ve çoğu zaman acil müdahale gerektiren bir durumdur. Düşük doz aspirin, sitoredüktif tedavi (sıklıkla hidroksiüre), anagrelid veya interferon alfa ($IFN\alpha$) kronik miyeloproliferatif hastalık (KMPH) zeminde gelişen trombositoz tedavisinin ana unsurlarıdır. Bu hastalarda çoğunlukla bireyselleştirilmiş tedaviler ile trombosit sayısı kontrol altında tutulabilir. Ancak mevcut tedaviler ile hızlı ve etkili trombosit azalması sağlanamayabilir. Özellikle aşırı trombositozlu olgularda bu durum hayatı tehdit eden kanamalara ve/veya kalıcı uç organ hasarına neden olan iskemilere zemin hazırlamaktadır. Zamana karşı yarışılan bu durumlarda trombosit sayısının ivedilikle düşürülmesi hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Terapötik trombosit aferezi (TTA), sitoredüktif ilaçlar maksimum etkilerini göstermeden önce veya etkisiz kaldığında trombosit sayısının hızlı azaltılmasında değerli bir yöntemdir. Amerikan Aferez Cemiyeti'nin (ASFA) 2019 yılında yayımladığı aferez ile tedavi edilmesi uygun olan durumlar listesinde trombositoz yer almaktadır (5). Literatürde özellikle KMPH zemininde trombositoz gelişen olgularda, TTA ile trombosit sayısının başarıyla kontrol altına alındığını rapor eden olgular ve olgu serileri mevcuttur (6-10). Ayrıca $IFN\alpha$ tedavisinin yetersiz kaldığı kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı gebe bir kadında, doğum öncesi trombosit sayısını güvenli aralığa indirmek için uygulan TTA başarıyla sonuçlanmıştır (11).

TTA benign hastalıklara bağlı trombositoz tedavisinde de etkili olmaktadır. TTA ile idiyoPATİK immün trombositopeni (ITP) nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda gelişen reaktif trombositoz etkili ve güvenli bir şekilde geri döndürülmüştür (12,13).

Terapötik aferez ünitemizde yaklaşık 20 yıldır TTA işlemi uygulanmaktadır. Kliniğimizin TTA deneyimini geriye dönük değerlendiren bu çalışma ile farklı endikasyonlarla yapılan TTA işlemlerinin etkinliğini ortaya koymaya çalıştık. Altmış beş yaş ve üzeri hastaları ayrıca irdeleyip, TTA prosedürünün bu özel hasta grubunun tedavisindeki yerini ve etkinliğini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Terapötik Aferez Ünitesi'nin medikal kayıtları geriye dönük incelendi. Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ1-58-21). Ocak 1999 - Aralık 2020 tarihleri arasında TTA prosedürü uygulanan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Doksan hastaya uygulanan toplam 196 TTA işlemi, prosedürlerin etkinliği, trombosit sayılarındaki azalma-azalma oranı ve işlemler ile ilgili komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Tüm TTA işlemleri Fresenius Kabi COM.TEC® cihazı ile yapıldı. Platelets trombosit (PLT) $\geq 600 \times 10^9/L$ olan semptomatik hastalar (akut tromboz, kanama vs.) ile PLT $\geq 1.000 \times 10^9/L$ olan yüksek riskli asemptomatik hastalar TTA işlemine alındı. Hastaların almakta oldukları trombosit düşürücü ilaçlara (anagrelid, hidroksiüre veya ikisi birlikte), TTA prosedürleri boyunca devam edildi. Hastalar başlangıç trombosit sayısı $\geq 1.500 \times 10^9/L$ ve $< 1.500 \times 10^9/L$ olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Ayrıca 65 yaş ve üstü hastalar ile 18-65 yaş arası hastalar TTA etkinliği açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Sıklık dağılımları uygun şekilde yaş, cinsiyet, birincil tanılar, başlangıç, son trombosit sayıları ve trombosit sayısındaki azalma değişkenleri için uygun şekilde sayı ve yüzde olarak ve medyan, minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma ki-kare ve Mann-Whitney U testleri ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için SPSS yazılım paketi (SPSS 22 Inc., Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular

Kırk altı (%51,1) erkek, 44 (%48,9) kadın 90 hastaya toplam 196 TTA işlemi yapıldı. Ortanca yaş 52,5 yıl (18-83 yıl) saptandı. Yetmiş dört (%82,2) hasta esansiyel trombositoz (ET), 5 (%5,6) hasta KML, 5 (%5,6) hasta primer miyelofibrozis, 1 hasta (%1,1)

polisitemia vera, 1 hasta (%1,1) sınıflandırılmamış KMPH, 1 (%1,1) hasta splenektomi sonrası trombositoz gelişen ITP, 3 (%3,3) hasta akut fazda yaygın tromboz tanılarıyla işleme alındı. Altmış bir (%67,8) hastanın başlangıç trombosit sayısı $<1500 \times 10^9/L$, 29 (%32,2) hastanın $\geq 1.500 \times 10^9/L$ iken, ortanca başlangıç trombosit sayısı $1230 \times 10^9/L$ ($545-3825 \times 10^9/L$) bulundu (Tablo 1).

Hasta başına ortanca 1 (1-25) TTA işlemi uygulanırken, işlem sonrası ortanca trombosit sayısı $678 \times 10^9/L$ ($135-1897 \times 10^9/L$) oldu. TTA ile trombosit sayısı ortanca $571,5 \times 10^9/L$ ($72-3128 \times 10^9/L$) ve %47,5 (%6,2-%92,4) azaltıldı. TTA prosedürleri sonucunda 19 (%21,1) hastada $\leq 450 \times 10^9/L$ trombosit sayısına ulaşıldı. Trombosit sayısı 56 (%62,2) hastada $450-1.000 \times 10^9/L$, 15 (%16,7) hastada $\geq 1000 \times 10^9/L$ elde edildi (Tablo 1).

Hastalar başlangıç trombosit sayılarına göre $PLT < 1500 \times 10^9/L$ ve $PLT \geq 1.500 \times 10^9/L$ olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, primer hastalık açısından gruplar arasında fark saptanmadı. TTA sonrası trombosit sayısı $PLT < 1.500 \times 10^9/L$ olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü [sırasıyla $593 \times 10^9/L$ ($135-1100$) ve $947 \times 10^9/L$ ($313-1897$), $p=0,001$]. Trombosit sayısındaki azalma $PLT \geq 1500 \times 10^9/L$ olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken [sırasıyla $477 \times 10^9/L$ ($72-1.644$) ve $1.142 \times 10^9/L$ ($363-3.128$), $p=0,001$],

trombosit sayısının azalma oranı benzer bulundu [sırasıyla %46,1 (6,2-92,4) ve %50,9 (18,3-89,2), $p=0,097$]. Beklendiği üzere >1 TTA prosedürü uygulanan hasta oranı başlangıç $PLT \geq 1500 \times 10^9/L$ olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (%51,7 ve %29,5, $p=0,04$). TTA işlemi sonucunda $PLT \leq 450 \times 10^9/L$ ve $450-1000 \times 10^9/L$ elde edilen hasta sayısı başlangıç $PLT < 1500 \times 10^9/L$ olan grupta daha fazlaydı [sırasıyla 17 (%27,9) ve 2 (%6,9), $p=0,001$; 41 (%67,2) ve 15 (%51,7), $p=0,001$]. Beklenildiği üzere TTA sonrası $PLT \geq 1000 \times 10^9/L$ olan hasta sayısı başlangıç $PLT \geq 1500 \times 10^9/L$ olan grupta daha çoktu [3 (%4,9) ve 12 (%41,4), $p=0,001$] (Tablo 1).

Aferez ünitemizde TTA uygulanan hastaların 67 (%74,4) tanesi 18-65 yaş arasıyken, 23 (%25,6) tanesi 65 yaş ve üzeriydi. Yaş <65 yıl olan grupta işlem öncesi PLT sayısı ortanca $1216 \times 10^9/L$ ($545-3825$), işlem sonrası ortanca $644 \times 10^9/L$ ($135-1897$) bulundu. PLT sayısındaki azalma ve azalma oranı sırasıyla $572 \times 10^9/L$ ($72-3128$) ve %48,8 (6,2-92,4) saptandı. >1 TTA prosedürü uygulanan hasta sayısı 27 (%40,3) iken, 40 (%59,7) hastaya sadece 1 TTA işlemi yapıldı. Altmış beş yaş ve üzeri hastalarda işlem öncesi ve sonrası ortanca PLT sayıları sırasıyla $1287 \times 10^9/L$ ($825-2498$) ve $737 \times 10^9/L$ ($274-1712$) bulundu. TTA prosedürleri ile PLT sayısı ortanca $563 \times 10^9/L$ ($207-1457$)

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar <1500	Başlangıç PLT sayısı ($\times 10^9/L$)		p-değeri
		≥ 1500		
Hasta sayısı (%)	90	61 (67,8)	29 (32,2)	
Yaş ortanca (min-maks)	52,5 (18-83)	52 (18-83)	53 (18-83)	0,71
Cinsiyet n (%)	Erkek	46 (51,1)	32 (52,5)	0,88
	Kadın	44 (48,9)	29 (47,5)	
Primer hastalık n (%)	ET	74 (82,2)	51(83,6)	0,6
	PMF	5 (5,6)	3 (4,9)	
	KML	5 (5,6)	3 (4,9)	
	Akut tromboz	3 (3,3)	2 (3,3)	
Diğer	3 (3,3)	2 (3,3)	1 (3,4)	
TTA sonrası PLT sayısı ($\times 10^9/mL$) Ortanca (min-maks)	678 (135-1.897)	593 (135-1.100)	947 (313-1.897)	0,001
PLT sayısındaki azalma ($\times 10^9/mL$) Ortanca (min-maks)	571,5 (72-3.128)	477,0 (72-1.644)	1142 (363-3.128)	0,001
Azalma oranı (%) Ortanca (min-maks)	47,5 (6,2-92,4)	46,1 (6,2-92,4)	50,9 (18,3-89,2)	0,097
TTA işlem sayısı >1 olan hasta sayısı n (%)	33 (36,7)	18 (29,5)	15 (51,7)	0,04
Elde edilen PLT sayısı $<450 \times 10^9/L$ n (%)	19 (21,1)	17 (27,9)	2 (6,9)	
Elde edilen PLT sayısı $450-1.000 \times 10^9/L$ n (%)	56 (62,2)	41 (67,2)	15 (51,7)	0,001
Elde edilen PLT sayısı $\geq 1.000 \times 10^9/L$ n (%)	15 (16,7)	3 (4,9)	12 (41,4)	

TTA: Terapötik trombosit aferezi, PLT : Trombosit, min: Minimum, maks: Maksimum

azalırken, azalma oranı %39,9 (17,2-74,3) oldu. Bu grupta 6 (%26,1) hastaya >1 TTA prosedürü uygulanırken, 17 (%73,9) hastaya sadece 1 kez TTA yapıldı. Altmış beş yaş ve üzeri ile 18-65 yaş arası hastalarda işlem öncesi ve sonrası trombosit sayıları, trombosit sayısındaki azalma ve azalma oranı ile birden fazla TTA prosedürüne ihtiyaç duyma açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Akut tromboz ve ITP tanısıyla yapılan splenektomi sonrası gelişen trombositoz olguları dışındaki hastaların hepsi en az bir trombosit düşürücü medikal tedavi (anagrelid ve/veya hidroksiüre) veya tirozin kinaz inhibitörü almaktaydı. TTA prosedürleri esnasında majör komplikasyonlar gelişmedi (hayatı tehdit eden kanama, trombotik olaylar, hemodinamik instabilite vb.). Hasta serimizde 9 (%10) hastaya semptomatik trombositoz nedeniyle TTA uygulandı.

Tartışma

MPN'lerde artmış trombosit sayısına eşlik eden disfonksiyone trombositler, trombotik ve hemorajik komplikasyonları artırmaktadır. Hem arteriyel hem de venöz yapılarda tromboz görülmektedir. TTA ile yapılan hızlı sitoredüksiyon, disfonksiyone trombositler ile ilişkili protrombotik faktörlerin (FVIII ve fibrinojen) azaltılmasını ve kabul edilebilir düzeylerde tutulmasını sağlamaktadır (14,15). Tromboz tipik olarak trombosit sayısı çok yüksek hastalarda oluşsa da trombosit sayısı ile artmış tromboz riski arasında ortaya konulmuş kesin bir ilişki yoktur (16,17). Ayrıca, trombositozlu olgularda özellikle trombosit sayısı $1000 \times 10^9/L$ aşığında edinsel von Willebrand faktörü (vWf) eksikliğine bağlı kanama diyatezi gelişebilmektedir (16,18-20). Trombosit aferezi ile vWf'nin multimerik yapısı değişmeden kalırken, büyük boyutlu disfonksiyone trombositler ortamdaki temizlenir (21). TTA trombositozda gelişen trombotik süreçlerin ve edinsel vWf hastalığının tedavisinde etkili olmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %90'dan fazlası MPN tanısı ile TTA işlemine alındı. Tüm hastalarda TTA ile trombosit sayısında %47,5 oranında azalma sağlandı. Başlangıç PLT sayısı $\geq 1.500 \times 10^9/L$ olan grup ile daha düşük trombosit sayıları ile işleme alınan hastalar arasında trombosit sayısındaki azalma oranı benzer saptandı ($p>0,05$). Beklendiği üzere daha yüksek PLT sayıları ile işleme alınan hastalarda trombosit sayısındaki azalma miktarı daha fazla oldu ($p=0,01$). TTA hem aşırı trombositozlu olgularda hem de $PLT < 1500 \times 10^9/L$ olan hastalarda etkili sitoredüksiyon sağladı. Prakash ve ark. (10) çoğunluğunu ET hastalarının oluşturduğu altı hastalık serilerinde trombosit sayısında %38 oranında azalma sağlamışlardır. Dört hastalık başka bir seride trombosit sayısında %30-%60 oranında düşüş görülmüştür (9).

Terapötik aferez ünitemizde tüm TTA işlemleri Fresenius Kabi COM.TEC® cihazı ile yapılmıştır. Fresenius Kabi COM.TEC® cihazı ile etkili trombosit düşüşü elde edilmiş olup, TTA prosedürleri ile ilişkili majör komplikasyon (kanama, tromboz, hayatı tehdit eden hemodinamik instabilite vb.) gelişmemiştir. Literatürde bu alanda kısıtlı veri olup, farklı aferez cihazlarıyla başarılı TTA prosedürleri olgu bazında bildirilmiştir (6,11,12).

ASFA'nın 2019 yılında yayımladığı rehberde trombositoz tedavisinde TTA semptomatik hastalar için kategori 2, asemptomatik hastalar için kategori 3 kanıt düzeyinde önerilmiştir. Bizim hasta serimizde hastaların %10'nuna semptomatik (kanama ve/veya tromboz) trombositoz nedeniyle TTA uygulandı. Yüz otuz iki hastalık bir seride hastaların %57'si semptomatik trombositoz tanısıyla TTA işlemine alınmıştır. Geriye dönük arşiv taraması niteliğinde olan çalışmamızda TTA yapılan semptomatik hasta sayısının az olması, hasta kayıtlarının bir kısmına ulaşamadığımız için olabilir.

Yaşla birlikte artan tromboz ve kardiyovasküler olay gelişme riski, trombositozu olan yaşlı hastaları komplikasyonlara daha açık hale getirmektedir. Tromboz açısından yüksek riskli MPN

Tablo 2: Geriatrik hastalar ile genç popülasyonun TTA etkinliği açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm hastalar	Yaşa göre		p-değeri
		<65 yıl	≥65 yıl	
Hasta sayısı (%)	90	67 (74,4)	23 (25,6)	
Cinsiyet				
Erkek	46 (51,1)	32 (47,8)	14 (60,9)	0,27
Kadın	44 (48,9)	35 (52,2)	1	
TTA öncesi PLT sayısı ($\times 10^9/mL$)	1230	1216	1287	0,76
Ortanca (min-maks)	(545-3825)	(545-3825)	(825-2498)	
TTA sonrası PLT sayısı ($\times 10^9/mL$)	678	644	737	0,34
Ortanca (min-maks)	(135-1897)	(135-1897)	(274-1712)	
PLT sayısındaki azalma ($\times 10^9/mL$)	571,5	572	563	0,44
Ortanca (min-maks)	(72-3128)	(72-3128)	(207-1457)	
Azalma oranı (%)	47,5	48,8	39,9	0,29
Ortanca (min-maks)	(6,2-92,4)	(6,2-92,4)	(17,2-74,3)	
TTA işlem sayısı >1 olan hasta sayısı n (%)	33 (36,7)	27 (%40,3)	6 (26,1)	0,22

TTA: Terapötik trombosit aferezi, PLT: Trombosit, min: Minimum, maks: Maksimum

hastalarında asemptomatik trombositoz varlığında trombosit sayılarının hızlı düşürülmesi önerilmektedir (22). Bu çalışmada TTA yapılan geriatrik hastalar ile 18-65 yaş arası hastaları karşılaştırdık. TTA 65 yaş ve üzeri hastalarda genç popülasyon kadar etkili trombosit düşüşü sağladı. Geriatrik hastalarda işleme bağlı majör komplikasyon gelişmedi. TTA tromboz riski yüksek olan asemptomatik geriatrik hastalarda komplikasyonların önlenmesi için güvenli bir seçenek olabilir.

Çalışmamız hasta-işlem sayısının çok olması ve gerçek yaşam verisini içermesi nedeniyle TTA konusunda literatüre önemli katkı sunabilir. Geriye dönük arşiv kayıtlarından elden edilen veriler ile yapılmış olması çalışmamızın kısıtlayıcı yanı olmakla birlikte, çalışmamız bu alandaki 20 yıllık deneyimi özetlemesi nedeniyle önemlidir.

Sonuç

Malign ve benign hastalıklara eşlik eden trombositoz varlığında trombosit sayısının hızlı, etkin ve güvenli bir şekilde düşürülmesi gerekebilir. Tromboz ve/veya kanamanın eşlik ettiği trombositozlu MPN hastalarında sitoredüktif tedaviler yetersiz kaldığında veya maksimum etkileri ortaya çıkana kadar TTA ile hızlı sitoredüksiyon yapılması hayat kurtarıcı olabilir. Ayrıca, tromboz ve kanama açısından yüksek riskli trombositozlu olgularda, trombosit sayısının aşırı yükseldiği asemptomatik hastalarda TTA ile trombosit sayısının düşürülmesi ve medikal tedaviler ile devam edilmesi rasyonel bir yaklaşım olabilir. Geriatrik hastalarda TTA etkili ve güvenilir sitoredüksiyon sağlamıştır. Polifarmasi ve medikal tedaviye uyum sağlamada yaşanan güçlüklerle birlikte tromboz/kanama gibi komplikasyonlara yatkınlıkları nedeniyle, trombositozu olan yaşlı hastalarda asemptomatik olsalar bile TTA sitoredüksiyon için göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ1-58-21).

Hasta Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Terapötik Aferez Ünitesi'nin medikal kayıtları geriye dönük incelendi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev.* 2001;15:159-166.
- Preston FE. Essential thrombocythaemia. *Lancet.* 1982;1:1021.
- Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, et al. Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer.* 1988;61:2487-2496.
- Robbins G, Barnard DL. Thrombocytosis and microthrombocytosis: a clinical evaluation of 372 cases. *Acta Haematol.* 1983;70:175-182.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqai N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354.
- Almeida-Dias R, Garrote M, Cid J, et al. Therapeutic thrombocytapheresis for extreme thrombocytosis after chemotherapy in essential thrombocytosis. *J Clin Apher.* 2019;34:503-506.
- Sugawara A, Ebina K, Ohi H, et al. Chronic subdural hematoma associated with primary thrombocythemia; report of an operated case, using plateletpheresis. *No Shinkei Geka.* 1991;19:851-855.
- Debureaux PE, Brignier A, Soret-Dulphy J, et al. Thrombocytapheresis and sequential chemotherapy for extreme symptomatic thrombocytosis secondary to myelofibrosis: a case report. *Ann Hematol.* 2020;99:897-898.
- Boddu P, Falchi L, Hosing C, et al. The role of thrombocytapheresis in the contemporary management of hyperthrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: A case-based review. *Leuk Res.* 2017;58:14-22.
- Prakash S, Hans R, Sharma RR, et al. Therapeutic Thrombocytapheresis for Symptomatic Thrombocytosis in Hemato-Oncology Patients. *Ther Apher Dial.* 2018;22:93-95.
- Małachowski R, Grzybowska-Izidorczyk O, Besson N, et al. Safety and feasibility of therapeutic platelet depletion with Spectra Optia in a pregnant woman. *Transfus Apher Sci.* 2017;56:563-565.
- Das SS, Bhattacharya S, Sen S. Managing uncontrolled postsplenectomy reactive thrombocytosis in idiopathic thrombocytopenic purpura: role of thrombocytapheresis. *Transfus Apher Sci.* 2013;49:171-173.
- Raval JS, Redner RL, Kiss JE. Plateletpheresis for postsplenectomy rebound thrombocytosis in a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura on romiplostim. *J Clin Apher.* 2013;28:321-324.
- Yılmaz M, Dikmen T, Sonmez M, et al. Change of coagulation parameters after double plateletpheresis. *Transfus Apher Sci.* 2007;37:161-163.
- Siti Nadiah AK, Nor Asiah M, Nur Syimah AT, et al. Effects of plateletpheresis on blood coagulation parameters in healthy donors at National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *Transfus Apher Sci.* 2013;49:507-510.
- Falchi L, Bose P, Newberry KJ, et al. Approach to patients with essential thrombocythaemia and very high platelet counts: what is the evidence for treatment? *Br J Haematol.* 2017;176:352-364.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011;117:5857-5879.
- Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, et al. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:22-28.
- Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood.* 1984;64:981-985.
- Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia.* 2012;26:716-719.
- Weiss DR, Dankerl H, Martin A, et al. Von Willebrand factor multimer structure is neither acutely nor chronically affected by plateletpheresis. *Clin Lab.* 2014;60:1207-1212.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-770.

Çocukluk Çağı Psödötümör Serebrili Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi

Retrospective Evaluation of Children With Pseudotumor Cerebri: A Single Center Experience

© Miraç Yıldırım

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Psödötümör serebri intrakraniyal basınç artışı bulgularının gözlemlendiği, kafa içi yer kaplayan patolojilerin bulunmadığı nadir nörolojik bir durumdur. Çalışmamızın amacı psödötümör serebri tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, tanı, tedavi ve prognozlarının tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde Eylül 2017 - Mart 2019 tarihleri arasında psödötümör serebri tanısı ile takip edilen 15 hastanın (9 kız, 6 erkek) verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $10,26 \pm 4,75$ yıl (aralık: 1-16 yıl) idi. İlk başvuru sırasında en sık belirti ve bulgular; papilödem, baş ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik, bulanık görme ve çift görmeydi. Tüm hastalara beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 6/15 hastaya beyin MRG venografi uygulandı, üç hastada kafa içi basınç artışını destekleyen bulgular saptandı. Beyin omurilik sıvısı giriş basıncı ortalama 306 ± 75 mmH₂O (aralık: 260-470 mmH₂O) idi. Etiyolojik olarak büyüme hormonu kullanımı (n=2), Down sendromu (n=1), Guillain-Barre sendromu (n=1), ailesel Akdeniz ateşi (n=1), Chiari malformasyonu tip 1 (n=1), akut lenfoblastik lösemi (n=1), A vitamini eksikliği (n=1), obezite ve MODY tip 3 (n=1) tespit edildi. Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak asetazolamid başlandı. Ortalama $7,87 \pm 5,01$ ay (aralık: 2-15 ay) takip süresi içerisinde 9/15 hastada tam iyileşme, 5/15 hastada papilödem bulgularında belirgin iyileşme, 1/15 hastada kısmi iyileşme saptandı. Hastaların hiçbirinde kalıcı görme kaybı veya görme alanı defekti gelişmedi. Tedavi kesimi sonrası veya tedavi sırasında hiçbir hastada nöks izlenmedi.

Sonuç: Psödötümör serebri çocukluk çağında özellikle postpubertal dönemde daha sık görülür. Obezite çocukluk çağında nadir nedenlerdendir. Pediatrik hastaların yarısından fazlasında psödötümör serebriye neden olabilen etiyolojik bir neden tespit edilebilir ve çalışmamızda en sık neden olarak büyüme hormonu kullanımı belirlendi. Psödötümör serebri uzun süreli tedavi ve takip gerektiren nadir bir hastalıktır, ancak erken tanı alan, uygun tedavi gören ve tedaviye iyi uyum gösteren hastalarda genellikle prognoz iyidir.

Anahtar Kelimeler: Psödötümör Serebri, Papilödem, Çocukluk Çağı, Tedavi

Abstract

Objectives: Pseudotumor cerebri is a rare neurological condition in which signs of increased intracranial pressure are observed and there are no intracranial space-occupying pathologies. The aim of our study is to determine the demographic characteristics, diagnosis, treatments and prognosis of patients with pseudotumor cerebri.

Materials and Methods: The data of 15 patients (9 girls, 6 boys) who were followed up with the diagnosis of pseudotumor cerebri between September 2017 and March 2019 in a tertiary training and research hospital pediatric neurology outpatient clinic were retrospectively evaluated.

Results: The mean age of the patients was 10.26 ± 4.75 years (range: 1-16 years). The most common signs and symptoms during the first admission were papilledema, headache, nausea-vomiting, weakness, blurred vision and double vision. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all patients. Supporting findings of increased intracranial pressure were detected in three patients. The mean cerebrospinal fluid inlet pressure was 306 ± 75 mmH₂O (range: 260-470 mmH₂O). Etiologically, the use of growth hormone (n=2), Down syndrome (n=1), Guillain-Barré syndrome (n=1), familial Mediterranean fever (n=1), Chiari malformation type 1 (n=1), acute lymphoblastic leukemia (n=1), vitamin A deficiency (n=1), obesity (n=1) and MODY tip 3 (n=1) were detected. Acetazolamide was started in all patients as initial therapy. Nine of 15 patients had full recovery, five of 15

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Miraç Yıldırım

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 789 65 99 E-posta: miracyildirim81@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0215-1043

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 02.06.2021

©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

patients had significant improvement in papilledema findings, and one of 15 patients had partial improvement. None of the patients developed permanent vision loss or visual field defect. No recurrence was observed in any patient after treatment discontinuation or during treatment.

Conclusion: Pseudotumor cerebri is more common in childhood, especially in the postpubertal period. Obesity is a rare cause in childhood. An etiological cause that may cause pseudotumor cerebri can be detected in more than half of the pediatric patients, and the use of growth hormone was the most common in our study. Pseudotumor cerebri is a rare disease that requires long-term treatment and follow-up, but the outcome is generally well in patients who are diagnosed early, receive particular treatment and comply well with treatment.

Key Words: Pseudotumor Cerebri, Papilledema, Childhood, Treatment

Giriş

Psödötümör serebri ya da diğer adıyla idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon beyin görüntüleme bulgularının normal olduğu, geri dönüşsüz görme kaybına neden olabilen, artmış kafa içi basınç belirtisi ve bulgularıyla karakterize nörolojik bir durumdur (1-4). İntrakraniyal kitle, enfeksiyon, vasküler anormallik, hidrosefali veya bilinç düzeyinde değişiklikler olmaksızın kafa içi basıncında artış mevcuttur (4).

Çocukluk çağında psödötümör serebri yıllık görülme sıklığı yetişkinlere göre biraz daha düşüktür (0,6-1/100000). Özellikle 12-15 yaşları arasında ve kızlarda daha sıktır (5-7). Psödötümör serebri patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir, serebral sinüslerde vasküler dirençle ilişkili beyin omurilik sıvısının (BOS) emiliminin azalması ile ilişkili meydana geldiği düşünülmektedir (8,9).

Baş ağrısı en sık görülen belirtidir ve hastaların çoğunu etkiler. Baş ağrısı yaygın, pozisyonel, geceleri artış gösteren ve genellikle sabahın erken saatlerinde uykudan uyandıran tarzdadır. Ani hareketler, öksürük ve Valsalva manevraları baş ağrısını şiddetlendirir (1-9). Başlıca diğer belirtiler arasında görme kaybı, pulsatil kulak çınlaması, baş dönmesi, boyun ve sırt ağrısı, bilişsel bozukluk, parestezi, ataksi ve diplopi yer alır (1-9). Klinik belirtiler yaşa göre değişiklik gösterir, daha küçük çocuklarda sinirlilik, etrafa ilgisizlik veya bilinç kaybı olabilir (1-9).

Papilödem muayenede en önemli klinik bulgudur. Genellikle iki taraflıdır ancak asimmetrik de olabilir. Normal fundus bulguları artmış kafa içi basıncı dışlamaz. Azalmış görme keskinliği, dışa bakış kısıtlılığı (altıncı kraniyal sinir felci) ve görme alanı kusurları başlıca görsel bulgulardır (1-9).

Baş ağrısı ve papilödem olan tüm hastalarda kitle lezyonu, sinüs ven trombozu veya hidrosefaliyi dışlamak için beyin manyetik rezonans (MR) ve MR venografiyi içeren nörogörüntüleme yapılmalıdır. Başlıca görüntüleme bulguları içerisinde boş sella, kısmi boş sella/azalmış hipofiz yüksekliği, optik sinir kıvrımlılığında artış (tortiyozite), optik sinir kılıfında genişleme (optik sinir çevresindeki subaraknoid boşlukta artış) ve posterior skleral düzleşme yer alır (10,11).

Tedavinin temel amacı görmenin korunmasıdır. Tanı sırasında yapılan boşaltıcı lomber ponksiyon (LP) tedaviye yardımcıdır. İlk tercih sıklıkla oral ilaçlarla (örneğin asetazolamid, furosemid, topiramat, steroidler, zonisamid, spironolakton veya kombinasyonları) BOS üretiminin azaltılmaya çalışılmasıdır (12,13). Diğer tedavi seçenekleri arasında tekrarlayıcı LP'ler ve dirençli olgularda lumboperitoneal şant, ventriküloperitoneal şant veya optik sinir fenestrasyonu yer alır (13,14).

En çok korkulan sonuç geri dönüşsüz görme kaybıdır. Kalıcı görme kaybı veya görme alanı bozuklukları çocukların %20 kadarında ortaya çıkabilmektedir (15-18). Görme keskinliği ve görme alanı değerlendirmesi her 1 ila 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Nüks oranı tanıdan sonraki ilk 3 yıl içerisinde yaklaşık %20 kadardır ve hastalar tıbbi tedavilerine devam ederken bile ortaya çıkabilmektedir (19,20).

Çalışmamızın amacı psödötümör serebri tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, tanı, tedavi ve prognozlarının belirlenmesi ile literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde Eylül 2017 - Mart 2019 tarihleri arasında psödötümör serebri tanısı ile takip edilen 18 yaşından küçük 15 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirdik.

Yaş, cinsiyet, şikayet (ler), vücut ağırlığı ve boy, eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, fizik muayene, nörolojik ve oftalmolojik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, kraniyal görüntüleme (beyin MR ve/veya MR venografi) bulguları, BOS basınçları, diğer branşlara (göz hastalıkları, beyin cerrahisi, çocuk endokrinolojisi, çocuk kardiyolojisi, çocuk hematoloji ve onkoloji gibi) konsültasyon sonuçları, etiyoloji, tedavi, takip süresi ve prognozları hasta dosyalarından bulunarak kaydedildi. Tüm hastalarda laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, periferik yayma, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobulin ve anti-TPO), serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri, serum vitamin A, D, B12 ve folik asit düzeyleri, anti nükleer antikor, anti-ds DNA,

anti kardiyolipin antikor, antifosfolipit antikor düzeyleri, serum adrenokortikotropik hormon, kortizol ve parathormon düzeyleri, BOS hücre sayısı, protein ve glukoz düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalara LP uygulaması sırasında tanısal spinal manometri uygulandı ve 25 mmH₂O'ya eşdeğer veya daha yüksek BOS açılış basınçları tanısal olarak değerlendirildi. Psödötümör serebri teşhisi modifiye Dandy kriterlerine göre yapıldı (20). Vücut kitle indeksinin 25 ve üzerinde olması durumu obezite olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

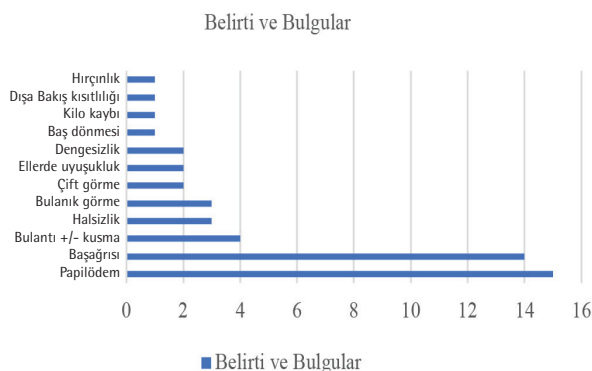
Verilerin istatistiklerinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versiyon 26) yazılımı kullanılarak tanımlayıcı analizler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min - maks), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Bulgular

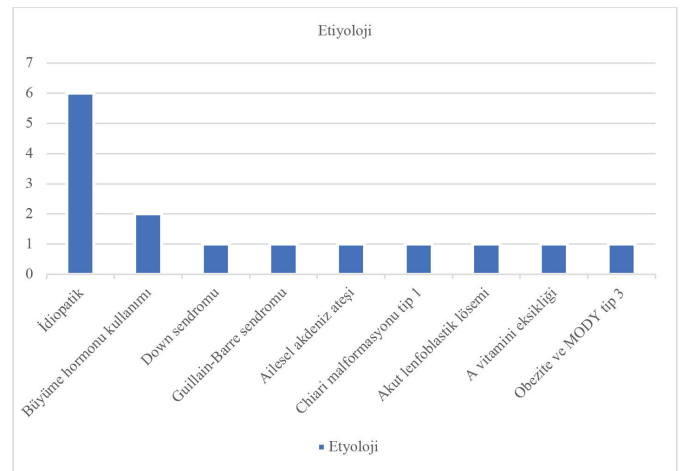
Çalışmamızda 9'u kız, 6'sı erkek (kız/erkek: 1,5) toplam 15 hasta vardı. Ortalama başvuru yaşı 10,26 \pm 4,75 yıldır (aralık: 1-16 yaş; ortanca: 12,5 yaş). Hastaların %20'si 6 yaş altı, %26,7'si 6-12 yaş arası ve %53,3'ü 12-16 yaş aralığındaydı.

İlk başvuru sırasında en sık görülen belirtiler: On dört hastada (%93,3) baş ağrısı, 4 hastada (%26,7) bulantı ve/veya kusma, 3 hastada (%20) bulanık görme ve 3 hastada (%20) halsizlik idi. Diğer belirti ve bulgular çift görme, ellerde uyuşukluk, dengezsizlik, hırçınlık, baş dönmesi ve kilo kaybıydı (Şekil 1).

İlk başvuru sırasında yapılan fizik ve nörolojik muayenede sadece bir hastada (%6,7) vücut kitle indeksi 25'in üzerinde saptandı. Diğer muayene bulguları: On beş hastada (%100) papilödem, 3 hastada (%20) görme keskinliğinde azalma, 1 hastada (%6,7) dışa bakış kısıtlılığı, 1 hastada (%6,7) hiperaktif derin tendon refleksleri ve 1 hastada (%6,7) hafif gövde ataksisi idi (Şekil 1). Sadece 1 hastada (%6,7) papilödem tek taraflı iken, 14 hastada (%93,3) iki taraflıydı.



Şekil 1: Psödötümör serebri nedeniyle takip edilen hastaların belirti ve bulguları



Şekil 2: Psödötümör serebri nedeniyle takip edilen hastaların etiyolojik nedenleri

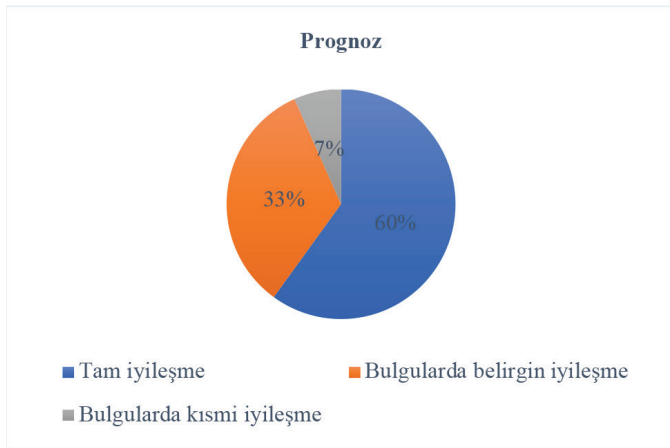
Altı hastada (%40) herhangi bir etiyolojik neden belirlenemedi ve bu hastalar primer psödötümör serebri yada idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olarak tanımlandı. Geriye kalan 9 hastada (%60) sekonder nedenler tespit edildi ve sekonder psödötümör serebri olarak tanımlandı. Bu hastalarda tespit edilen başlıca etiyolojik nedenler: Büyüme hormonu kullanımı (n=2), Down sendromu (n=1), Guillain-Barre sendromu (n=1), ailesel Akdeniz ateşi (n=1), Chiari malformasyonu tip 1 (n=1), akut lenfoblastik lösemi (n=1), A vitamini eksikliği (n=1), obezite ve MODY tip 3 (n=1) idi (Şekil 2). Ayrıca 8 hastada (%53,3) hafif düzeyli D vitamini eksikliği ve 4 hastada (%26,7) hafif düzeyli demir eksikliği anemisi tespit edildi.

Tüm hastalara beyin MR görüntüleme yapıldı. Sadece 3 hastada (%20) patolojik bulgu saptandı. Bunlar; boş sella (n=1), serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağı sarkması (n=1) ve optik sinir kılıfında ödem (n=1) idi. Öte yandan 6 hastaya (%40) beyin MR venografi yapıldı ve sadece 1 hastada serebral venöz sinüslerde yapısal anomali tespit edildi.

Tüm hastalara LP yapıldı. BOS protein, glukoz ve hücre sayısı tüm hastalarda normal sınırlarda saptandı. BOS sitolojik inceleme 4 hastada yapıldı ve tümü normal sonuçlandı. Ortalama BOS açılış basıncı 306 \pm 75 mmH₂O (aralık: 260-470 mmH₂O) idi.

İlk LP sırasında tüm hastalarda basınç yüksekliği, yaş ve kilo düzeyleri göz önünde tutularak 5-10 cc kadar BOS boşaltılması uygulandı. Sadece 1 hastada takip sırasında LP tekrarlandı. Başlıca ilaç tedavileri; 14 hastada (%93,3) sadece asetazolamid ve 1 hastada (%6,7) topiramid ile kombine asetazolamid idi. Ortalama ilaç kullanma süresi 5,06 \pm 2,6 aydı (aralık: 2-12 ay; ortanca: 5 ay). Ek olarak 8 hastaya oral D vitamini 800-1200 IU/gün ve 4 hastaya oral elementer demir 2-5 mg/kg/gün dozda verildi.

Ortalama takip süresi 7,87 \pm 5,01 ay (aralık: 2-15 ay) idi. Tüm hastalar göz doktorları ve pediatrik nörolog tarafından 4-6 haftada bir değerlendirildi. Tüm hastalara oral asetazolamid



Şekil 3: Psödötümör serebri nedeniyle takip edilen hastaların prognozu

10 mg/kg/gün başlandı ve ardından klinik belirti ve bulgular doğrultusunda doz artırımı yapıldı. Ortalama asetazolamid dozu $18,8 \pm 2,96$ mg/kg/gün (aralık: 15-24 mg/kg/gün; ortanca: 19 mg/kg/gün) idi. İlk kontrol muayenesinde 14 hastada (%93,3) asetazolamid tedavisi ile papilödem belirti ve bulgularında gerileme tespit edildi. Sadece 1 hastada papilödem belirti ve bulgularında progresyon saptandı, kontrol LP yapılarak ikinci kez BOS boşaltıldı ve tedaviye topiramet eklendi. Topiramet 2x50 mg (3,1 mg/kg/gün) dozda uygulandı. İkinci kontrolde belirti ve bulgularında gerileme saptandı.

Asetazolamid tedavisi sırasında 2 hastada (%13,3) asemptomatik ve hafif düzeyde hipokalemi, 1 hastada asemptomatik ve hafif düzeyde metabolik asidoz gelişti. İlaç dozlarında herhangi bir değişiklik yapılmadan yan etkiler kendiliğinden düzeldi. Topiramet tedavisine bağlı herhangi bir yan etki izlenmedi.

Takipte 9 hastada (%60) tam iyileşme, 5 hastada (%33,3) psödötümör serebri klinik belirti ve bulgularında belirgin iyileşme ve 1 hastada (%6,7) kısmi iyileşme izlendi (Şekil 3). Hiçbir hastada hastalığa veya tedaviye bağlı ölüm olmadı. Bir hastanın ailenin isteği ile başka merkezde takip edilmek üzere takipten çıktığı ve 5 hastanın ayaktan poliklinik takiplerine devam ettiği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde kalıcı görme kaybı veya görme alanı defekti gelişmedi. Tedavi kesimi sonrası veya tedavi sırasında hiçbir hastada nüks izlenmedi.

Tartışma

Psödötümör serebri çocukluk ve ergenlik dönemlerinde nadir görülen bir durumdur. Altta yatan bir nedene bağlı gelişme olasılığının daha yüksek olması, kronikleşme ve nüks oranlarının daha düşük olması ile göreceli daha iyi prognoza sahip olması nedeniyle erişkin çağı psödötümör serebrilerinden farklıdır (1-4). Psödötümör serebrili erişkin hastalarda sık etiyolojik nedenlerinden biri obezitedir (9,21). Ancak çocukluk çağında

obezite daha nadir eşlik etmektedir (22). Prepubertal dönemde oldukça nadirken, postpubertal dönemde sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da postpubertal dönemde olan sadece bir hastada obezitenin varlığını tespit ettik.

Psödötümör serebrinin görülme sıklığının yaklaşık 100000 çocukta 0,6-1 kadar olduğu ve özellikle prepubertal ve 12-15 yaşları arasında sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (5-7). Çalışmamızda da hastaların %53 kadarının 12 yaş ve sonrasında olduğu görüldü. Aylward ve ark. (3) tarafından bildirilen 200 olgunun üzerinde psödötümör serebrili pediatrik kohort çalışmasında hastaların yaklaşık %65'ten fazlasının pubertal ve postpubertal dönemde olduğu bildirilmiştir ve çalışmamızın bulguları bu çalışma ile örtüşmektedir. Kızlarda erkeklerden daha sık görüldüğü ve kız/erkek oranının erişkin serilerde 4 kate kadar çıkabildiği bildirilmiştir (24). Öte yandan çalışmamızda ise bu oran 1,5 kat olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda en sık görülen belirti ve bulgular papilödem ve baş ağrısı, ardından bulantı-kusma ve görme keskinliğinde azalmaydı. Çoğu çalışmada baş ağrısı en yaygın belirti olarak tanımlanmış ve ortalama %60-90 arası olguda bildirilmiştir (4,7,25). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Per ve ark. (4) baş ağrılarının akut, kronik günlük, akut tekrarlayan veya kronik tekrarlayan tarzda olabileceğini bildirmiştir. Hastalarımızın tümünde var olan papilödem muayenede tespit edilebilen önemli klinik bulgudur. Genellikle iki taraflıdır ancak nadiren tek taraflı da olabilir, çalışmamızda da sadece bir hastada papilödem tek taraflıydı. Ayrıca literatürde ilk başvuru sırasında çocukların %10-16'sında değişken derecelerde görme keskinliğinde azalma olabileceği bildirilmiştir (26). Çalışmamızda da benzer şekilde %20 olguda görme keskinliğinde azalma tespit edildi.

Sekonder psödötümör serebri nedenleri arasında hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, büyüme hormonu/tiroksin/anabolik steroid kullanımı, obezite, A vitamini eksikliği, hipervitaminöz A, ağır demir eksikliği anemisi, lösemi, böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, Turner sendromu, Down sendromu, Guillain-Barre sendromu, ailesel Akdeniz ateşi, Chiari malformasyonu, tetrasiklin/nalidiksik asit/florokinolonlar/lityum kullanımı, arteriyovenöz fistüller ve serebral sinus ven trombozu yer alır (1-9). Çalışmamızdaki hastaların %60'ında altta yatan etiyolojik bir neden bulundu ve en sık neden büyüme hormonu kullanımı olarak tespit edildi. Ülkemizde yapılan geniş bir seride Per ve ark. (4) yaklaşık %29 hastada sekonder nedenler tespit etmiştir ve en sık nedenler ailevi Akdeniz ateşi ve travma sonrası psödötümör serebri olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada Değerliyurt ve ark. (25) %43 hastada sekonder nedenler tespit ederken en sık nedeni serebral sinüs ven trombozu olarak bildirmiştir. Çalışmamızda daha önce literatürde etiyolojik/komorbit nedenler arasında mevcut olmayan MODY tip 3 hastalığının, obezitesi olan bir hastamıza eşlik ettiğini tespit ettik.

Hastalarımızın %53'ünde hafif düzeyde D vitamini eksikliği ve %27'sinde hafif düzeyde demir eksikliği anemisi saptandı. Daha önceki çalışmalarda psödötümör serebri ile D vitamini eksikliği arasında ilişki bildirilmiş ancak daha çok D vitamini eksikliği sonucu oluşan hipokalsemi ve malnütrüsyona bağlanmıştır (27). Çoğu çalışmada D vitamini eksikliğinin koincidental olduğu ve etiyolojik bir faktör olmadığı kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda hiçbir hastada tiroid fonksiyon testlerinde, tiroid otoantikörlerinde, hipofizer hormon düzeylerinde ve sistemik lupus eritematozusa yönelik antikörlerinde patolojik bulgu saptamadık.

Psödötümör serebrili hastalarda nörogörüntüleme bulgularında tümör, apse, ödem veya diğer lezyonlar gibi yer kaplayan lezyonlar dışlanmalıdır. Tanıda ipucu sağlayan en sık nörogörüntüleme bulguları içerisinde boş sella, optik sinir kıvrımlılığında artış, optik sinir kılıfında genişleme ve posterior skleral düzleşme yer alır (11). Çalışmamızda da birer hastada boş sella ve optik sinir kılıfında genişleme tespit edildi. Çalışmamızda nörogörüntüleme bulgularının hafif ve nadir olmasının hastanemize ulaşılabilirliğin kolay olması ve erken tanı nedeniyle klinik şiddetin hafif olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Tanısız LP sırasında BOS açılış basıncı lateral dekübit pozisyonda ölçülmeli ve basınç ölçümü hasta gevşemiş ve bacaklar uzatılmış şekilde yapılmalıdır. BOS analizi protein, glukoz ve hücre sayımını içermeli, enfeksiyon kanıtı olmaksızın normal olmalıdır. Tekrarlayıcı LP yapılarak BOS basıncı düşürülmesi yaklaşımı tartışmalıdır çünkü BOS basıncının birkaç saat içinde LP öncesi seviyelerine döndüğü tespit edilmiştir (28). Çalışmamızda sadece bir hastada klinik belirti ve bulguların progresyon göstermesi nedeniyle 2 hafta sonra LP tekrarı yapılmıştır ve tedavi değişikliğine gidilmiştir. Öte yandan Tibusek ve ark. (7) daha invaziv yaklaşımları önlemek için tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli klinik bulgulara sahip hastalarda tekrarlayıcı LP yapılmasını önermiştir. Per ve ark. (4) geniş sayılı pediatrik kohort çalışmasında %40,5 hastaya tekrarlayan LP uygulamış ve %37,5 hastada etkili bulmuştur.

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde ilk tercih edilen ilaç asetazolamid ve ardından topiramattı (12,13). Her iki ilaç da BOS üretimini azaltarak baş ağrılarının şiddetini ve papilödem riskini azaltır ve görme fonksiyonunu stabilize eder (5,7,29,30). Tüm hastalarımız ilk tercih olarak asetazolamid tedavisi aldı ve sadece bir hastada (%6,7) yeterli klinik yanıt alınamadı. Bu hastaya tekrar LP yapılarak BOS boşaltıldı ve tedaviye topiramatt eklendi. Mevcut tedavi ile klinik bulgularda düzelme tespit edildi. Öte yandan, önemli görme kaybı veya görme fonksiyonunun azaldığına dair kanıtlar olduğunda lumboperitoneal şant, ventriküloperitoneal şant veya optik sinir fenestrasyonu gibi cerrahi müdahaleler tedavi seçenekleri arasındadır (31).

Çalışmamızda hiçbir hastanın cerrahi müdahaleye ihtiyacı olmamıştır.

Psödötümör serebri nüks oranı %6-22 arasında bildirilmiştir ve bu durum oftalmolojik değişikliklerin nüksü açısından tedavi sonrası da izlemeyi gerektirir (15-17). Çalışmamızda takip süresi içerisinde %60 hastada tam iyileşme izlendi ve tedavileri sonlandırıldı. İlaç tedavisi kesilen veya devam eden hiçbir hastamızda nüks tespit edilmedi. Bu durumun göreceli kısa takip süremizle ilişkili olabileceği düşünüldü. Psödötümör serebrili çocuklarda görme kaybı genellikle hafif yada orta şiddettedir ve sıklıkla geri dönüşümlüdür, ancak nadiren kalıcı görme kaybı veya görme alanı defektleri %20 kadar hastada ortaya çıkabilmektedir (15,16,29,32). Çalışmamızda başlangıçta üç hastada görme keskinliğinde azalma tespit edilirken hiçbir hastada görme alanı defekti izlenmedi, görme kaybı her üç hastada geri dönüşümlüydü ve hiçbir hastada kalıcı görme kaybı ve görme alanı defekti gelişmedi. Bu durumun hastanemize ulaşılabilirliğin kolay olması nedeniyle erken tanıyla şiddetli klinik bulgular ortaya çıkmadan erken dönemde tedaviye başlanmasından kaynaklı olduğunu düşündük.

Sonuç

Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları tedavi rejimlerinin sistematik değerlendirilmesini kaçınılmaz olarak engelleyen retrospektif tasarımı ve örneklem büyüklüğünün göreceli olarak küçük olmasıdır. Ancak çalışmamız altta yatan çeşitli etyolojik nedenlerin bir arada sunulmuş olması nedeniyle dikkat çekicidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159-1165.
2. Mosquera Gorostidi A, Iridoy Zulet M, Azcona Ganuza G, et al. Pseudotumour cerebri in children: Aetiology, clinical features, and progression. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34:89-97.
3. Aylward SC, Waslo CS, Au JN, et al. Manifestations of Pediatric Intracranial Hypertension From the Intracranial Hypertension Registry. *Pediatr Neurol*. 2016;61:76-82.
4. Per H, Canpolat M, Gümüş H, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis. *Brain Dev*. 2013;35:561-568.
5. Spennato P, Ruggiero C, Parlato RS, et al. Pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:215-235.

6. Dessardo NS, Dessardo S, Sasso A, et al. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: clinical and demographic features. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:217-221.
7. Tibussek D, Schneider DT, Vandemeulebroecke N, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri complex in children. *Childs Nerv Syst.* 2010;26:313-321.
8. Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6:217-225.
9. Pearce JM. From pseudotumour cerebri to idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2009;9:353-356.
10. Görkem SB, Doğanay S, Canpolat M, et al. MR imaging findings in children with pseudotumor cerebri and comparison with healthy controls. *Childs Nerv Syst.* 2015;31:373-380.
11. Kohli AA, Vossough A, Mallery RM, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2019;99:31-39.
12. Matthews YY. Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008;93:19-25.
13. Ahmad SR, Moss HE. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol.* 2019;39:682-691.
14. Hamedani AG, Thibault DP, Revere KE, et al. Trends in the Surgical Treatment of Pseudotumor Cerebri Syndrome in the United States. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2029669.
15. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS.* 1998;2:33-38.
16. İncecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S. Evaluation of sixteen children with pseudotumor cerebri. *Turk J Pediatr.* 2011;53:55-58.
17. Standridge SM. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol.* 2010;43:377-390.
18. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Child Neurol.* 2002;17:745-748.
19. Ravid S, Shahar E, Schif A, et al. Visual Outcome and Recurrence Rate in Children With Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Child Neurol.* 2015;30:1448-1452.
20. Soberman U, Stolovitch C, Balcer LJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension in children: visual outcome and risk of recurrence. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1913-1918.
21. Greener DL, Akarca D, Durnford AJ, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension: Shunt Failure and the Role of Obesity. *World Neurosurg.* 2020;137:e83-e88.
22. Faz G, Butler IJ, Koenig MK. Incidence of papilledema and obesity in children diagnosed with idiopathic "benign" intracranial hypertension: case series and review. *J Child Neurol.* 2010;25:1389-1392.
23. Sheldon CA, Paley GL, Xiao R, et al. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension: Age, Gender, and Anthropometric Features at Diagnosis in a Large, Retrospective, Multisite Cohort. *Ophthalmology.* 2016;123:2424-2431.
24. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:33.
25. Değerliyurt A, Teber S, Karakaya G, et al. Pseudotumor cerebri/idiopathic intracranial hypertension in children: an experience of a tertiary care hospital. *Brain Dev.* 2014;36:690-699.
26. Barmherzig R, Szperka CL. Pseudotumor Cerebri Syndrome in Children. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:58.
27. Zaki SA, Lad V, Abdagire N. Vitamin D deficiency rickets presenting as pseudotumor cerebri. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4:464-466.
28. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:1088-1100.
29. Babikian P, Corbett J, Bell W. Idiopathic intracranial hypertension in children: the Iowa experience. *J Child Neurol.* 1994;9:144-149.
30. Hacifazlıoğlu Eldes N, Yılmaz Y. Pseudotumour cerebri in children: etiological, clinical features and treatment modalities. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:349-355.
31. Spitze A, Malik A, Lee AG. Surgical and endovascular interventions in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:69-74.
32. Acheson JF. Idiopathic intracranial hypertension and visual function. *Br Med Bull.* 2006;79-80:233-244.

Efficacy of Prognostic Scoring Systems and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Among Critically Ill Elder Sepsis Patients

Yaşlı Sepsis Hastalarında Prognostik Puanlama Sistemlerinin ve Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) Etkinliği

© Bilgin Bahadır Başgöz¹, © Musa Barış Aykan², © Ramazan Acar², © İlker Taşçı¹

¹University of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Several scoring models and biomarkers are available to predict survival among critically ill patients. However, their accuracy among older adults with sepsis has been questioned. In this study, we aimed to evaluate the currently used prognostic scoring scales and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the prediction of survival among older adults with sepsis.

Materials and Methods: The study prospectively included older adults who were admitted to the intensive care unit (ICU) with sepsis. On admission, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE)-II, Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA), Glasgow coma scale (GCS) score, and NLR were calculated. By the end of a 28-day follow-up period, survivors and non-survivors were compared for the study parameters.

Results: Overall, the data of 36 patients were analyzed (mean age: 80.00±6.37 years, female: 58.3%). The rate of mortality was 47.3% (n=17). The mean SOFA score and the median NLR on admission were significantly lower in survivors [SOFA: 10.37±2.91, and NLR: 9.64 (11.25)] vs non-survivors [SOFA: 12.82±3.21 and NLR: 14.95 (35.53)] (p<0.05) but the mean APACHE-II and the median GCS score were comparable. Using ROC curve analysis, we determined that only the SOFA score and NLR could predict mortality.

Conclusion: The present study showed that, among older adults with sepsis admitted to the ICU, baseline SOFA score and NLR but not APACHE-II or GCS score could successfully predict mortality. Further studies are required to evaluate the utility of existing prognosis scales in older people.

Key Words: Organ Dysfunction Scores, Sepsis, APACHE, Survival, Intensive Care Units, Aged

Öz

Amaç: Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahmin eden birçok puanlama sistemi ve biyobelirteç mevcuttur. Ancak yaşlı sepsis hastalarında kullanılabilirlikleri konusunda netlik bulunmamaktadır. Bu çalışmada, yaşlı sepsis hastalarında sağkalımı öngörmeye şu anda kullanılan prognostik skorlama ölçeklerini ve nötrofil lenfosit oranını (NLO) değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yoğun bakım ünitesine sepsis tanısı ile yatırılan yaşlı hastalar prospektif olarak dahil edildi. Başvuru anında Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (APACHE), Sıralı (sepsisle ilişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) ve Glasgow koma skoru (GKS) puanı ve NLO hesaplandı. 28 günlük bir takip süresinin sonunda, hastalar "hayatta kalanlar" ve "hayatta kalmayanlar" olarak iki gruba ayrıldı ve çalışma parametreleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Otuz altı hastanın verileri analiz edildi (ortalama yaş: 80,00±6,37 yıl, kadın: %58,3). Ölüm oranı %47,3 (n=17) idi. Başvuru anındaki ortalama SOFA skoru ve medyan NLO, hayatta kalanlarda [SOFA: 10,37±2,91 ve NLR: 9,64 (11,25)], hayatta kalmayanlara [SOFA: 12,82±3,21 ve NLR: 14,95 (35,53)] (p<0,05) göre anlamlı olarak daha düşüktü, ancak ortalama APACHE-II ve medyan GKS skoru benzerdi. ROC eğrisi analizini kullanarak, sadece SOFA skorunun ve NLO'nun mortaliteyi tahmin edebileceğini belirledik.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bilgin Bahadır Başgöz

University of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

Phone: +90 532 623 73 44 E-mail: bbbasgoz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5795-533X

Received/Geliş Tarihi: 14.09.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 23.07.2021

©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.



Öz

Sonuç: Bu çalışma, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli yaşlı hastalar arasında, APACHE-II veya GKS skorunun değil, başlangıç SOFA skorunun ve NLO'nun mortaliteyi başarıyla tahmin edebileceğini gösterdi. Yaşlılarda mevcut prognoz ölçeklerinin faydasını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Organ İşlev Bozukluğu Puanları, Sepsis, APACHE, Hayatta Kalma, Yoğun Bakım Üniteleri, Yaşlı

Introduction

Sepsis is characterized by the development of organ failure as a result of the systemic inflammatory response of the host to infection (1). Almost 3% of all hospitalized patients have sepsis, 51% of sepsis patients were admitted to the intensive care unit (ICU), and all-cause mortality rate of sepsis patients is around 28% (2). With the advancing age, the incidence of sepsis is disproportionately increased, and the rate of mortality dramatically increases with age, up to 26.2% and 38.4%, respectively, in those over 85 years old (2,3).

In patients admitted to the ICU, prognostic scoring models are used to assess the severity of disease and to predict the risk of mortality. These include sequential (Sepsis-related) organ failure assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II, and Glasgow coma scale (GCS) (4-6). The predictive power of these scoring systems in the determination of in-hospital mortality has been reported by many authors (7-9). Interestingly, studies comparing SOFA, APACHE-II, and GCS with each other in estimating the probability of adverse events in the ICU yielded contradictory results (10-13).

In addition to scoring models, the predictive power of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) on mortality is also studied in sepsis patients (14,15). However, the results of such studies focused on the association of NLR and mortality show discrepancies due to several confounders.

With the increased proportion of aged people in the population, more patients are hospitalized due to sepsis and admitted to the ICU (2). Nevertheless, the utility of existing prognostic scoring systems and NLR in critically ill older adults has not been studied extensively. A study with a small sample size published in 1993, and a large one published recently both suggested that APACHE was a better predictor of survival (16,17). However, many other studies failed to propose the utility of any tool in the clinical practice for patients aged 65 and over to estimate prognosis in the short term or long term (18).

Therefore, in this study, we aimed to evaluate the predictive value of prognostic scoring systems and NLR on mortality among older adult patients admitted to the ICU with the diagnosis of

sepsis.

Materials and Methods

Setting and Participants

We prospectively included patients diagnosed with sepsis or septic shock aged 65 and over who were hospitalized in the ICU of a tertiary care hospital. The diagnosis of sepsis was made using the criteria in the 3rd Sepsis Consensus (Sepsis-3) report (19) and the International Sepsis and Septic Shock Management Guidelines (1) published jointly by the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine. Subjects with a history of advanced dementia, end-stage cancer, cirrhosis, aged under 65 years, requiring urgent surgery, a history of recent trauma and lack of written consent from the patients or caregivers. The Health Sciences University Non-Invasive Research Ethics Committee approved the study protocol (no: 46418926-18/55). Written informed consent was obtained for each participant. All procedures followed the standards of the Turkish Medicine and Medical Devices Agency Good Clinical Practices Guidelines and per the Declaration of Helsinki.

Patient Characteristics and Procedures

On ICU admission, demographic and clinical characteristics, anthropometric variables, and comorbid conditions including diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, congestive heart failure, coronary artery disease, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease were noted from electronic health records of the participants. Then, we calculated SOFA, APACHE-II and GCS scores to determine the severity of sepsis. In addition, we recorded neutrophil and lymphocyte counts and calculated the NLR. The predicted mortality rate of each patient was calculated by APACHE-II risk of death equation using the following information: The diagnosis leading to ICU admission, APACHE-II score, and requirement of emergency surgery (5). The duration of follow-up was 28 days, and the primary outcome was mortality from any cause. We divided the patients into two groups as "non-survivors" and "survivors" based on the 28-day death records.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Version 23.0, Chicago, Illinois) program was used for statistical analysis. The distribution of the data was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Results were expressed as the mean \pm standard deviation for continuous variables or as the percentage for categorical variables. Skewed variables were presented as median interquartile range (IQR). The differences between the continuous variables in the non-survivor and survivor groups were compared Student's t-test or Mann-Whitney U test according to the distribution of variables. Chi-square test was used to compare categorical variables. Pearson correlation coefficients were calculated to evaluate potential correlations. The power of SOFA, APACHE-II and GCS score in the prediction of the 28-day mortality rate was tested with the receiver operator characteristics (ROC) area under curve (AUC) analysis. ROC analysis was also used to determine cut-off values and their sensitivity and specificity to estimate the risk of mortality in the ICU. Statistical significance was accepted at the level of $p < 0.05$.

Results

The study included 36 patients with a mean age of 80.0 ± 6.37 years (65 to 90 years) and female predominance ($n=21$, 58.3%). The rate of mortality during the 28-day follow-up was 47.3% ($n=17$). Non-survivor and survivor groups showed no statistical difference in terms of age, gender, body mass index, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, congestive heart failure, coronary artery disease, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease (Table 1). Baseline laboratory findings other than NLR were also similar. However, the NLR was significantly higher among non-survivors ($p=0.04$) (Table 1).

The non-survivor group had significantly higher mean SOFA score on admission (Table 2). However, APACHE-II score, predictive mortality rate, and GCS score showed no significant difference between the two groups (Table 2).

As shown in Table 3, a higher SOFA score and NLR showed a significant correlation with mortality ($p=0.022$, and $p=0.034$,

Table 1: General characteristics and baseline laboratory findings of patients

	Total (n=36)	Survivors (n=19)	Non-survivors (n=17)	p-value
Age, mean (SD)	80.00 (6.37)	80.95 (5.48)	78.94 (7.25)	0.361
Gender, n (%)				
Female	21 (58.3)	12 (33.3)	9 (25.0)	0.535
Body mass index, median (IQR)	24.97 (5.95)	26.04 (8.16)	23.66 (3.95)	0.086
Diabetes mellitus, n (%)	11 (30.6)	5 (13.9)	6 (16.7)	0.559
Dyslipidemia, n (%)	5 (13.9)	2 (5.6)	3 (8.3)	0.650
Hypertension, n (%)	26 (72.2)	15 (41.7)	11 (30.6)	0.463
Congestive heart disease, n (%)	18 (50.0)	11 (30.6)	7 (19.4)	0.317
Coronary artery disease n, (%)	6 (16.7)	3 (8.3)	3 (8.3)	1.000
Chronic kidney disease, n (%)	10 (27.8)	4 (11.1)	6 (16.7)	0.463
COPD, n (%)	8 (22.2)	4 (11.1)	4 (11.1)	1.000
WBC (cells/uL), mean (SD)	1,6134 (9,747)	1,5210 (8,718)	17,231 (11,034)	0.558
Neutrophil (N) (cells/uL), median (IQR)	1,1600 (13,300)	10,400 (9,100)	12,300 (15,350)	0.562
Lymphocyte (L) (cells/uL), median (IQR)	1,100 (1,000)	1,400 (1,200)	850 (1,000)	0.127
NLR, median (IQR)	12.89 (12.77)	9.64 (11.25)	14.95 (35.53)	0.040
Hemoglobin (g/dL), mean (SD)	10.45 (2.74)	10.58 (3.32)	10.30 (1.92)	0.759
Platelets (cells $\times 10^3$ /uL), median (IQR)	212 (204)	212 (153)	196 (289)	0.960
Glucose (mg/dL), median (IQR)	149 (138)	142 (162)	150 (134)	0.917
Urea (mg/dL), mean (SD)	141.71 (69.26)	149.79 (79.43)	132.13 (55.86)	0.447
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	1.88 (1.44)	1.88 (1.36)	1.93 (1.80)	0.529
AST (U/L), median (IQR)	29.50 (25.25)	33.50 (28.25)	27.50 (27.25)	0.214
ALT (U/L), median (IQR)	19.50 (20.00)	20.00 (31.00)	33.50 (28.25)	0.129
Potassium (mmol/L), mean (SD)	4.61 (1.00)	4.76 (0.91)	4.44 (1.10)	0.370
Sodium (mmol/L), mean (SD)	140.66 (7.16)	139.05 (6.79)	142.56 (7.32)	0.154
Procalcitonin, (ng/mL) median (IQR)	2.01 (9.95)	1.95 (2.96)	6.72 (21.43)	0.138
CRP (mg/L), mean (SD)	144.94 (84.51)	137.69 (94.06)	154.13 (72.78)	0.569

SD: Standard deviation, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, IQR: Interquartile range, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, WBC: White blood cell count, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, CRP: C-reactive protein

respectively). However, there was no relationship between mortality of older sepsis patients and any of the APACHE-II score, predictive mortality rate, or GCS score ($p=0.289$ for APACHE-II score; $p=0.331$ for predicted mortality rate, and $p=0.187$ for GCS Score) (Table 3).

ROC-AUC analysis of these prognostic scoring models and NLR showed that both SOFA score and NLR have predictive power on the mortality of elderly patients with sepsis in the ICU ($p=0.029$, and $p=0.040$, respectively) (Table 3). However, APACHE-II score, predictive mortality rate, GCS score showed no utility in the prediction of mortality ($p=0.311$; $p=0.303$; and $p=0.138$ respectively) (Table 3). ROC curve diagrams are displayed in Figure 1.

The median values of SOFA, APACHE-II, predicted mortality

rate, GCS and NLR are given in Table 4. The mortality rate of patients with a SOFA scores higher than the median value was significantly higher compared to those with a SOFA scores below the median ($p=0.043$). However, the mortality rate of patients with the above-median value of APACHE-II score, predicted mortality rate, GCS score and NLR at the day of admission were not different from the participants having below-median values ($p=0.317$; $p=0.317$; $p=0.692$ and $p=0.130$ respectively) (Table 4).

Discussion

Despite improvements in diagnostic approaches and therapeutic interventions in recent years, sepsis and septic shock are still the leading causes of death among adults hospitalized in the ICU (1). Several scoring systems and also NLR are used

Table 2: Study parameters and their comparisons

	Total (n=36)	Survivors (n=19)	Non-survivors (n=17)	p-value
SOFA, mean (SD)	11.53 (3.26)	10.37 (2.91)	12.82 (3.21)	0.023
APACHE-II, mean (SD)	36.03 (6.37)	34.95 (6.01)	37.24 (6.72)	0.292
Predicted mortality rate (%)*, mean (SD)	81.89 (12.04)	80.02 (12.59)	83.98 (11.40)	0.328
GCS, median (IQR)	10 (6)	10 (6)	10 (7)	0.128

*Calculated by using the APACHE II risk of death equation.

SD: Standard deviation, SOFA: Sequential organ failure assessment, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, GCS: Glasgow coma score, IQR: Interquartile range

Table 3: Pearson Correlation and ROC analyses of patient survival across SOFA, APACHE-II, predicted mortality rate, GCS and NLR

	Pearson correlation		ROC				
	r	p-value	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC, CI	p
SOFA	-0.382	0.022	11.5	63.2	70.6	0.714, 0.542-0.885	0.029
APACHE-II	-0.182	0.289	35.5	57.9	58.8	0.559, 0.409-0.789	0.311
Predicted mortality rate (%)*	-0.167	0.331	84.6	57.9	58.8	0.601, 0.411-0.791	0.303
GCS	0.236	0.187	9.5	66.7	40.0	0.652, 0.464-0.840	0.138
NLR	-0.359	0.034	12.92	63.2	62.5	0.704, 0.526-0.882	0.040

*Calculated by using the APACHE II risk of death equation.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, GCS: Glasgow coma score, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, ROC: Receiver operator characteristics, AUC: Area under curve, CI: Confidence interval

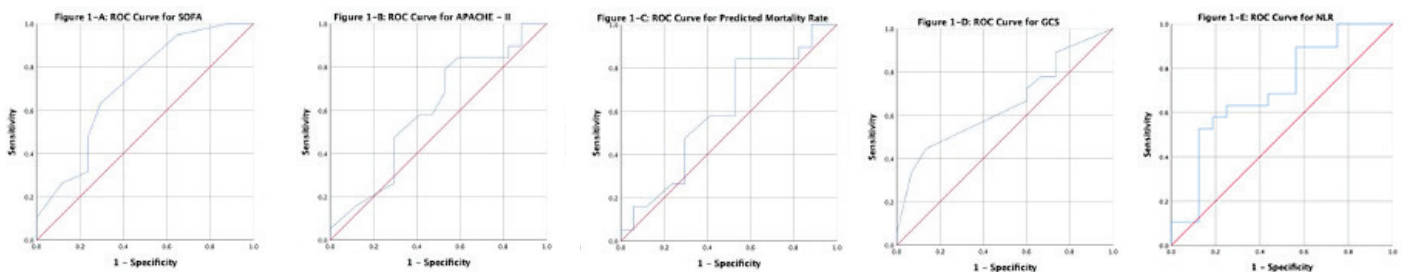


Figure 1A-E: ROC curves of patient survival across SOFA, APACHE-II, Predicted Mortality Rate, GCS, and NLR

ROC: Receiver operator characteristics, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, GCS: Glasgow coma score, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio

Table 4: Survival rates of patients with above and below median values

	Median values		Survivors (n=19)	Non-survivors (n=17)	p
SOFA, n (%)	12	Above median	7 (19.4)	12 (33.3)	0.043
		Below median	12 (33.3)	5 (13.9)	
APACHE-II, n (%)	35.5	Above median	8 (22.2)	10 (27.8)	0.317
		Below median	11 (30.6)	7 (19.4)	
Predicted mortality rate, n (%)	84.6	Above median	8 (22.2)	10 (27.8)	0.317
		Below median	11 (30.6)	7 (19.4)	
GCS, n (%)	10	Above median	12 (36.4)	9 (27.3)	0.692
		Below median	6 (18.2)	6 (18.2)	
NLR, n (%)	12.89	Above median	7 (20.0)	10 (28.6)	0.130
		Below median	12 (34.3)	6 (17.1)	

N: Absolute number, %: Percentage of the total, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, GCS: Glasgow coma score, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio

to determine the severity of illness and to predict in-hospital mortality among critically ill patients (7-9,20). However, their usefulness among older patients has not been thoroughly identified and studies may reveal inconsistent results (14,15,18). Given the growing number of aged individuals in the community, the requirement of robust prediction tools to use in older adults is more critical. In this study, we evaluated the predictive value of prognostic scoring models SOFA, APACHE-II, GCS and NLR, on 28-day mortality among older adults with sepsis admitted to the ICU. We demonstrated that higher SOFA scores and higher NLR on admission were associated with increased mortality in patients with sepsis aged 65 years and over. However, APACHE-II score and GCS score did not show a similar association with mortality. In addition, we did not observe a relationship between mortality and predicted mortality rate derived from the APACHE-II score.

Given the mortality rate of 47.2% in the present work is comparable with the findings in a much larger study published recently with a mortality rate of 48.8% (17). Our patient group can be considered, at least in the regional context, representative of older adults admitted to the ICU with sepsis.

Prognostic scoring systems guide clinicians to determine the severity of patients and also help them to establish a standardized approach in the management of critically ill patients. One of the essential features expected from a scoring system is its ability to discriminate survivors from non-survivors consistently. Also, it is expected to be easy to use by all healthcare professionals. The SOFA score was developed to evaluate organ dysfunctions in sepsis and validated in adult ICU patients (4,21). If the SOFA score is calculated periodically after admission to the ICU, it is called as "SOFA" score, and a 30% increase in the SOFA score during follow-up is associated with an increase in mortality (22). It is easy to calculate the SOFA score by using simple surrogate indicators related to major organ functions. Even though the patient's age is not a criterion in the calculation of the SOFA

score, older people tend to die earlier following sepsis-induced hospitalization, and survivors need longer-term rehabilitation after discharge (23). In addition, although the applicability of the SOFA score has been demonstrated in adults, its relevance in the elderly should be investigated (18,21).

The SOFA score calculated on admission to the ICU had a positive correlation with mortality, suggesting that it can be used effectively to estimate mortality rate (24). However, more the evidence is required for the older adults as only 11% of patients enrolled in that study were aged 65 and over. In our study, all patients were elderly with a mean age of 80.00 ± 6.37 years, and the relationship between the SOFA scoring system and survival was significant. Our results suggest that the SOFA score that is determined on admission can be used to estimate the survival rate among older adult sepsis patients. In another study that included almost 400 elderly patients aged 80 years or older admitted to the ICU due to all causes, authors identified an association between higher SOFA scores and in-hospital mortality rate, along with age, higher SAPS II score, multiple trauma with a head injury, and requirement mechanical ventilation (25).

It has been shown that NLR is a more reliable inflammatory biomarker for predicting mortality than neutrophils or lymphocytes alone (26,27). In addition to its reliability, the calculation of NLR is simple, easy to obtain, and inexpensive. Regardless of different ethnicities, studies conducted with Belgian and South Korean adults to determine a reference value for healthy patients showed a similar result with the value of 1.65 (28,29). In our study, median NLR values were six times higher in the survivors [median=9.64 (11.25)] and nine times higher in the non-survivors [median=14.95 (35.53)]. It has been revealed that NLR can be used as an independent predictor of mortality in several clinical conditions, such as malignancies, fibrotic liver disease, and cardiovascular diseases (30-32). In a meta-analysis that published in 2020, authors evaluated 14

studies (n=11,564) focused on the predictive value of NLR for sepsis, and the results of this meta-analysis showed that NLR was significantly higher in non-survivors than in survivors (random-effects model: Standard mean differences=1.18, 95% confidence interval; 0.42-1.94) (20). Similarly, NLR values of non-survivors in our study are significantly higher than survivors [median (IQR)]=14.95 (35.53) vs. 9.64 (11.25), respectively.

Another widely used and validated predictor of survival is the APACHE-II scoring system. The APACHE-II score is calculated upon ICU admission using various variables such as age, history of severe organ failure or immunocompromise, current vital findings, and laboratory test results to calculate the APACHE-II score (5). Although it is recommended to use the worst values recorded in the first 24 hours in the ICU to calculate the initial score, the variables recorded on admission can be used for practical reasons. The rational use of APACHE-II score is to help determine the patient's mortality risk. It is not calculated sequentially and does not have a utility to follow clinical improvement or response to interventions. APACHE-II scoring system could be used successfully among the adult population (10,33).

Baseline APACHE-II score was not associated with the risk of 28-day mortality in our study on exclusively older adults. In contrast, a recently published prospective study with a patient population similar to us concluded that the APACHE-II score predicting mortality in addition to the age of patients. However, the mean APACHE-II score was markedly lower than we report in the present study (22.6 ± 7.0 vs 36.03 ± 6.37) (17). Indeed, mean APACHE-II score in both the non-survivor and survivor subjects was marginally high, suggesting an estimated in-hospital mortality rate exceeding 85% (5,34,35). Likely, such extreme scores did not allow successful discrimination between the non-survivors and survivors in the present study.

According to the results of another study including 50 adult sepsis patients, while the SOFA score was successful in predicting mortality, the APACHE II score was not countable for predicting mortality rate (11). Similar to our study, this research was accomplished with limited participants and also the APACHE II score of the non-survivor group were higher than the survivor group, but the difference did not reach a statistical significance.

The mental state evaluated by GCS has an important place in the calculation of scoring systems. Sepsis-associated encephalopathy is a clinical reflection of neurological dysfunction in the host's impaired response to infection. Although GCS has been reported in some studies as a good predictor for sepsis, it is still considered unreliable and uncertain (36). Mohammad (37) demonstrated that GCS score reliably predicts the outcomes of elder ICU patients. In our study, however, median GCS scores showed no difference between the non-survivor and survivor groups. Nevertheless, our study population consisted of only

sepsis patients, and we did not include any ICU patients with a history of trauma or need for emergency surgery. Besides, patients included in our study are not just over 65 years old but also at advanced ages. Thus, the GCS score could have been influenced by age-related cognition disorders other than sepsis, weakening its predictive power in the case of severe illnesses. A previous study that focused on the importance of GCS in assessing the severity of brain injury among trauma patients demonstrated that older moderate brain trauma patients had a higher GCS score than younger ones (38). Thus, it couldn't determine the disease severity in older adults, unlike younger patients (38). Besides, several other studies have also suggested that more research on GCS are needed to prove its utility in older adults (38-40).

Study Limitations

Our study has several limitations. First, as we did not have a control group without sepsis, it remains unclear as to whether our findings apply to only sepsis patients. Second, the number of participants in our study was limited, and we were not able to perform either subgroup analyses or adjusted analyses. Third, the originating site and responsible microbial source of sepsis are unclear due to the lack of blood culture results, which has a critical impact on survival.

Conclusion

The present study showed that a lower SOFA score and NLR is significantly associated with survival among elderly sepsis patients admitted to the ICU. Unlike the SOFA or NLR, the present study showed no significant differences in baseline APACHE-II score and GCS between survivors and non-survivors of sepsis. Future studies are warranted to confirm the current findings and to validate the use of scoring systems among patients at advanced ages.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Health Sciences University Non-Invasive Research Ethics Committee approved the study protocol (code: 46418926-18/55).

Informed Consent: Written informed consent was obtained for each participant.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

Conflict of Interest: We declare that there are no conflicts of interest associated with this publication.

Financial Disclosure: We declare that we have not received any financial support to perform this study.

References

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-1310.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395:200-211.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84.
- Godinjak A, Iglica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016;45:97-103.
- Nik A, Sheikh Andalibi MS, Ehsaei MR, et al. The Efficacy of Glasgow Coma Scale (GCS) Score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II for Predicting Hospital Mortality of ICU Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *Bull Emerg Trauma.* 2018;6:141-145.
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317:290-300.
- Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, et al. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP III? *Pak J Med Sci.* 2016;32:1146-1151.
- Desai S, Lakhani JD. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:608-611.
- Trancă S, Petrișor C, Hagău N, et al. Can APACHE II, SOFA, ISS, and RTS Severity Scores be used to Predict Septic Complications in Multiple Trauma Patients? *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2016;2:124-130.
- Knox DB, Lanspa MJ, Pratt CM, et al. Glasgow Coma Scale score dominates the association between admission Sequential Organ Failure Assessment score and 30-day mortality in a mixed intensive care unit population. *J Crit Care.* 2014;29:780-785.
- Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2015;19:13.
- Riché F, Gayat E, Barthélémy R, et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015;19:439.
- Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, et al. Long-term outcome of critically ill elderly patients requiring intensive care. *JAMA.* 1993;269:3119-3123.
- Martin-Loeches I, Guia MC, Valleccoccia MS, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2019;9:26.
- Minne L, Ludikhuijze J, de Jonge E, et al. Prognostic models for predicting mortality in elderly ICU patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:1258-1268.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-810.
- Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38:641-647.
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-1800.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754-1758.
- Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:15-21.
- Gupta V, Karnik ND, Agrawal D. SOFA Score and Critically Ill Elderly Patients. *J Assoc Physicians India.* 2017;65:47-50.
- Andersen FH, Flaatten H, Klepstad P, et al. Long-term survival and quality of life after intensive care for patients 80 years of age or older. *Ann Intensive Care.* 2015;5:53
- Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14834.
- Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med.* 1999;27:733-740.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10:12.
- Lee JS, Kim NY, Na SH, et al. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e11138.
- Zhou M, Li L, Wang X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46:178-186.
- Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14:573-577.
- Peng Y, Li Y, He Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:503-513.
- Badrinath K, Shekhar M, Sreelakshmi M, et al. Comparison of Various Severity Assessment Scoring Systems in Patients with Sepsis in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22:842-845.
- Headley J, Theriault R, Smith TL. Independent validation of APACHE II severity of illness score for predicting mortality in patients with breast cancer admitted to the intensive care unit. *Cancer.* 1992;70:497-503.
- Capuzzo M, Valpodi V, Sgarbi A, et al. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med.* 2000;26:1779-1785.
- Alalawi MSM, Aljabran HAM, Alkhamri AM, et al. Glasgow Coma Scale in Anticipation of Sepsis and Septic Shock: Review Article. *Egypt J Hosp Med.* 2017;69:2663-2666.
- Mohammad RJ. Comparison of Glasgow Coma Scale and GCS-Age Prognosis Score in Older Adult Patients. 2019;10:35-40.
- Rau CS, Wu SC, Chen YC, et al. Effect of Age on Glasgow Coma Scale in Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: An Approach with Propensity Score-Matched Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1378.
- Bledsoe BE, Casey MJ, Feldman J, et al. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. *Prehosp Disaster Med.* 2015;30:46-53.
- Kehoe A, Rennie S, Smith JE. Glasgow Coma Scale is unreliable for the prediction of severe head injury in elderly trauma patients. *Emerg Med J.* 2015;32:613 LP -615.

Are All Our Pes Planus Diagnoses Correct?

Tüm Pes Planus Tanılarımız Doğru Mu?

© Mesut Uluöz, © Kemal Yüce, © Vahid Erdal Battal, © Osman Çiloğlu

University of Health Sciences Turkey, Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedic and Traumatology, Adana, Turkey

Öz

Amaç: Pes planusun tanısı için birçok radyolojik kriter tanımlanmıştır. Bu çalışmada radyolojik kriterlerin birbiriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada, askeri personel alım başvurusunda kullanılmak adına sağlık raporu almak için hastanemize gelen adaylardan planus tanısından dolayı elenen 126 aday geriye dönük değerlendirildi. Ayakta basarak çekilmiş yan grafiler ve muayene bulguları değerlendirildi. Kalkaneal zemin açısı (KZA), talo-kalkaneal açı (TKA), talus-1.metatars açısı (TMA), talo-horizantal açı (THA) ölçüldü. KZA kendi içinde 0-10, 10-15, 15-20 olarak 3 gruba ayrıldı ve bu gruplar diğer üç açıyla kıyaslandı.

Bulgular: Muayene bulgusu değerlendirildiğinde 1. Grupta sağ ve sol ayakların tamamının planus olduğu görüldü; 2. Grupta sağ %21,7, sol %7,7 3. Grupta sağ %77,9 sol %87,6 oranında ayakların sağlam olduğu görülmüştür. TKA her üç grupta da normal çıkmıştır. TZA ve TMA değerlerinde ise Grup 1'den Grup 3'e gidildikçe ayakların sağlam çıkma oranı artmaktadır. Talusu ve 1. metatarsı baz alan açılar, klinik muayene bulgularıyla korelasyon göstermektedir. KZA'ya göre elenen 126 aday eğer diğer açılara göre değerlendirilseydi; TZA'dan 51 kişi, TMA'dan 48 kişi, TKA'dan 5 kişi elenmiş olacaktı.

Sonuç: Klinik muayene bulgular ile en uyumlu açı meary açısıydı. Özellikle askeri personel alımında CP açısının ana kriter olarak alınması normal ayaklı adayları eleyecektir. Pes planus tanısında meary açısına öncelik verilmeli ve klinik muayene ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Düztabanlık, Meary Açısı, Kalkaneal Zemin Açısı

Abstract

Objectives: Many radiological criteria have been defined for the diagnosis of pes planus. In this study, we aimed to investigate the relationship between radiological criteria.

Materials and Methods: One hundred and twenty-six candidates who came to us to get a health report to be used in military personnel recruitment applications, who were eliminated due to planus diagnosis, were evaluated retrospectively. Lateral radiographs taken by standing up and examination findings were evaluated. Calcaneal pitch angle (CP), talo-calcaneal angle (TC), talus-1. metatarsal angle (TM) (meary), talo-horizantal angle (TH) were measured. CP was divided into 3 groups as 0-10, 10-15, 15-20, and these groups were compared with the other three angles.

Results: When the examination were evaluated, While it was observed that all feet were planus in Group 1; in the 2nd Group, the right feet were 21.7%, the left 7.7%, in the 3rd Group the right 77.9% and the left 87.6% feet were healthy. TKA was normal in all three groups. On the other hand, in TZA and TMA values, as you go from Group 1 to Group 3, the rate of foot recovery increases. Angles based on the talus and 1st metatarsal correlate with clinical examination findings. If 126 candidates were evaluated according to other angles; 51 people from TZA, 48 people from TMA, and 5 people from TKA would have been eliminated.

Conclusion: The angle most compatible with clinical examination findings was the meary angle. Especially in the recruitment of military personnel, considering the CP angle as the main criterion will eliminate candidates with normal feet. When diagnosing pes planus, the angle of meary should be prioritized and it should be supported by clinical examination.

Key Words: Pes Planus, Meary Angle, Calcaneal Pitch Angle

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mesut Uluöz,

University of Health Sciences Turkey, Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedic and Traumatology, Adana, Turkey

Tel.: +90 322 455 90 00 E-posta: mesutuluo@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0319-3832

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2021

©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.



Introduction

Although pes planus is a common disease, it has no clear definition. Some authors describe the eversion and pronation of the heel accompanying the forefoot supination; there were those who defined this pathology as persistent and effective pronation of the foot during weight bearing (1,2). This disease, which causes walking and posture disorders at all ages, is a common and important disease (3,4). Diagnosis in pes planus is made by clinical and radiological evaluation. However, there is no consensus on their values (5). While pain is not encountered in childhood, adult pain comes to the fore. Foot, calf pain and weakness occur with walking and standing (6). For this reason, pes planus is an obstacle to some profession groups that have to stand on foot for long periods.

In the recruitment of military personnel, if the calcaneal ground angle is below 20 degrees, a flatfoot diagnosis is made and eliminated regardless of other angles or the person's clinical findings (Turkish Armed Forces, Gendarme General Command and the Coast Guard Command Health Skills Regulation Clause 66 A, Table Annex D) (7). We aimed to compare this angle, which causes important results, with other angles used in pes planus.

Materials and Methods

For this study had ethical approval from University of Health Sciences Turkey, Adana City Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (no: 524/2019). Our study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration Principles. One hundred twenty-six male candidates aged 18-25 who applied to the health board of our hospital for military personnel qualifications and were eliminated due to flatfoot were screened retrospectively. They applied in March and April 2019. The standing side foot radiographs of both feet were evaluated. (The X-rays were examined over the Akgün radiological system installed in our hospital). Those who previously had an operation on their feet were excluded from the study: Calcaneal pitch (CP) angle, talo-calcaneal angle (TC), talus-1. Metatarsal angle (TM) (meary) (8), talo-horizontal angle (TH) (9) were measured by three different orthopedists and averaged.

The CP angles were divided into three groups, with the first group being 0-10 degrees, the second group 10-15 degrees, and the third group 15-20 degrees. Other angle parameters within normal limits were considered to be negative and those outside the normal range to be positive. CP angle groups were statistically compared with other angle parameters.

Clinical examinations of the patients were evaluated. In the clinical examination, it was checked whether the feet were flexibl or rigid and whether there was a planus appearance at the inspection. The distributions in the three groups of the CP angle were evaluated.

Statistical Analysis

SPSS 23.0 package program was used for statistical analysis of the data. Categorical measurements were summarized as numbers and percentages, while continuous measurements were summed as mean, deviation and minimum-maximum. Pearson's chi-squared test was used to compare categorical variables. In comparing the continuous measurements between the groups, the distributions were checked and independent student t-test analysis was applied to the binary variables. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results

The comparison of the right foot calcaneal tilt angle with TH, TM and TC angles is shown in Table 1.

Correlation of the right CP angle with TH ($p=0.845$), TM ($p=0.092$), TC ($p=0.837$) angles was compared. There were no statistically significant differences ($p>0.05$). The comparison of the left foot calcaneal tilt angle with TH, TM and TC angles is shown in Table 2.

Table 1: Comparison of right foot calcaneal pitch angle and TH, TM and TC angles

Right foot		Right calcaneal pitch angle			p-value
		0-10 (n=8) n (%)	10-15 (n=46) n (%)	15-20 (n=72) n (%)	
TH angle	<25	4 (50.0)	28 (60.9)	43 (59.7)	0.845
	>25	4 (50.0)	18 (39.1)	29 (40.3)	
TM angle	<4	2 (25.0)	30 (65.2)	45 (62.5)	0.092
	>4	6 (75.0)	16 (34.8)	27 (37.5)	
TC angle	25-50 normal	8 (100.0)	44 (95.7)	69 (95.8)	0.837
	>50 above	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (4.2)	

TH: Talo-horizontal angle, TM: Talus 1. metatarsal angle, TC: Talocalcaneal angle

Table 2: Comparison of left foot calcaneal pitch angle and TH, TM and TC angles

Left foot		Left calcaneal pitch angle			p-value
		0-10 (n=7) n (%)	10-15 (n=38) n (%)	15-20 (n=81) n (%)	
TH angle	<25	2 (28.6)	23 (60.5)	58 (71.6)	0.050*
	>25	5 (71.4)	15 (39.5)	23 (28.4)	
TM angle	<4	2 (28.6)	26 (68.4)	64 (79.0)	0.012*
	>4	5 (71.4)	12 (31.6)	17 (21.0)	
TC angle	25-50 normal	7 (100.0)	36 (94.7)	80 (98.8)	0.370
	>50 above	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (1.2)	

TH: Talo-horizontal angle, TM: Talus 1. metatarsal angle, TC: Talocalcaneal angle

It was found that there was no statistically significant difference between left foot CP angle and TC angles ($p=0.370$) ($p>0.05$). Patients had higher TH angles in the <25 group. In the left foot CP angle, the ratio of those in the 15-20 group was found to be statistically significantly higher than that of the other group ($p<0.05$). The proportion of patients in the 15-20 group with a TMA angle below 4 was found to be statistically significantly higher than those above 4 ($p=0.012$, $p<0.012$).

In the foot examination for 252 feet of 126 candidates; no feet had rigid planus appearance; in group 1, all the right and left feet had planus appearance. While in the second and third groups planus appearance ratio decreased gradually (Table 3).

In our study the right foot TH angle was evaluated as normal in 50% of group 1, 60% in group 2, and 60% in group 3. The TM angle was found to be normal in 25% of group 1, 65% of group 2, 62% of group 3. The TC angle was found 100% normal in group 1, 95% in group 2, and 95% in group 3.

For the left foot TH angle was found to be normal in 28% of group 1, 60% of group 2 and 58% of group 3. When the TM angle is evaluated, 28% in group 1, 68% in group 2 and 79% in group 3 were found to be intact. The left TC angle was found normal in 100% of group 1, 94% of group 2, and 98% of group 3. Table 3 shows the ratio of feet with planus appearance to the number of feet within the group in the examination. In-group proportions and percentages of feet accepted as normal feet in the examination are shown in Table 4.

Discussion

Pes planus is a pathology that we frequently encounter in the clinic. Many radiological criteria have been defined for the diagnosis of this disease. However, there is no consensus among authors about the normal limits of these criteria (5). Therefore, the patient's clinical findings are more important in the diagnosis and treatment decision. To interpret these results, group 1, which was diagnosed as pes planus by physical examination, was 100% healthy according to the TC angle. All these conclusions have led us to question the reliability of this angle.

Table 3: The ratio of feet with planus appearance in the examination to the number of feet within the group

	Group 1	Group 2	Group 3
Left	7/7	33/38	10/81
Right	8/8	36/46	8/72

Table 4: Intra-group ratios and percentages of feet that are accepted as normal feet in the examination

	Group 1	Group 2	Group 3
Left	0/7 (0%)	5/38 (7.7%)	71/81 (87.6%)
Right	0/8 (0%)	10/46 (21.7%)	64/72 (77.9%)

It is noteworthy that the TM and TH angles rate of survival increase from group 1 to group 3, which is consistent with physical examination findings. Although this situation is observed evidently in the table, it is not found statistically significant. We attribute this statistical insignificance to the unbalanced distribution of the number of patients in the groups. If 126 candidates who were eliminated according to the CP angle were evaluated according to other angle parameters, only 51 people from TH, 48 people from TM and 5 people from TC would be eliminated.

Candidates in our study were diagnosed for the first time during the qualification period and all of them had performed full time military service without any problems. We see that more than half of the candidates' foot examination in terms of planus is normal and this rate exceeds 80% in group 3.

Another evaluation method used in the diagnosis of planus is the evaluation of static footprint. In a study by Gün et al. (10) in 2011, static footprints were taken with harris mat. These footprints were evaluated by three different methods; 1-Staheli index (11) 2-Chippaux-Smirak index (12), 3-Grivas Classification System (12).

These footprint evaluations were compared both among themselves and with radiological parameters (CP, TH, TM). Researchers detected pes planus in 34 cases according to talometatarsal angle, 14 according to talus-ground angle, and 12 cases according to calcaneusground angle, out of 52 cases of pes planus detected according to SI. Compared to our study, Gün et al. (10) accepted a CP angle value of fewer than 15 degrees which is more selective. In our study, if we exclude 15 degrees and above, group 3 will be removed and the values between the two studies will become correlated. As a result, there was no significant correlation neither between the footprints nor the radiological aspects. Kanatli et al. (13) revealed a correlation between TH and TM and SI in childhood pes planus, and no correlation with calcaneus ground (CP) angle.

We agree with the authors who think that diagnosing a three-dimensional disease like pes planus with two-dimensional radiological values is not very accurate (14). The axis of the calcaneus is not parallel with the medial longitudinal arch. Therefore we believe that the patient's load transfer to lateral or medial, trying to balance on one feet during X-ray, might change the CP angle. We think CP angle is grossly affected by X-ray shooting mistakes. This situation causes false positivity. CP and TC results were incompatible with other angles on the foot-side and examination findings. All these results suggest that the side radiography is not an appropriate method for the evaluation of the calcaneus. Whether the change of maximum load point on foot during X-ray shooting might affect CP angle measurements will be evaluated in another study.

In a study we are currently conducting on intact feet, while standing on one leg, neutral, lateral scopy images were taken by placing weight on the medial of the foot and weight on the lateral foot. When the CP angles were compared, there was no significant difference in the shooting with the neutral and lateral load, while the shooting with the medial load was significantly lower than the others. There was no significant difference in meary angles in all three groups.

We think that the meary angle (TM) is less affected by X-ray errors because both the talus and the first axis of the metatarsal are in the same direction and the axes of the medially longitudinal arch and the tarsometatarsal angle are very close to each other. The fact that TH and TM correlated with the physical examination results in our study supports this argument.

Study Limitation

The weakness of our study is that the candidates were not diagnosed with a podogram.

Conclusion

As a result, our study showed that radiological measurements contradict each other which is consistent with the literature information. However, since TH and TM angles are more correlated with physical examination, we would like to emphasize that these angles should be mainly considered during diagnosis and should be supported by clinical examination. In addition, working on ensuring the standardization of the X-ray shooting process and even the development of the auxiliary tools to be used in the shooting will largely eliminate the problems in diagnosis. This will be especially important during the implementation of the criteria in military personnel recruitment regulation.

Ethics

Ethics Committee Approval: For this study had ethical approval from University of Health Sciences Turkey, Adana City Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (no: 524/2019).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.U., Concept: M.U., Design: M.U., Data Collection or Processing: M.U., K.Y., V.E.B., Analysis or Interpretation: M.U., Literature Search: M.U., Writing: M.U., O.Ç.

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

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

References

1. Ferciot CF. The etiology of developmental flatfoot. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;85:7-10.
2. Giannini S, Kenneth A, Johnson Memorial Lecture. Operative treatment of the flatfoot: why and how. *Foot Ankle Int.* 1998;19:52-58.
3. Benvenuti F, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Foot pain and disability in older persons: an epidemiologic survey. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:479-484.
4. Kohls-Gatzoulis J, Angel JC, Singh D, et al. Tibialis posterior dysfunction: a common and treatable cause of adult acquired flatfoot. *BMJ.* 2004;329:1328-1333.
5. Shih YF, Chen CY, Chen WY, et al. Lower extremity kinematics in children with and without flexible flatfoot: a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:31.
6. Henceroth WD, Deyerle WM. The acquired unilateral flatfoot in the adult: some causative factors. *Foot Ankle.* 1982;2:304-308.
7. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/21.5.20169431.pdf>. 2020.
8. Sinha S, Song HR, Kim HJ, et al. Medial arch orthosis for paediatric flatfoot. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013;21:37-43.
9. Shirai Y, Wakabayashi K, Wada I, et al. Flatfoot in the contralateral foot in patients with unilateral idiopathic clubfoot treated using the foot abduction brace. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7937.
10. Gün K, Sarıdoğan M, Uysal Ö. Correlation of Footprint and Radiographic Measurement Methods in the Diagnosis of Pes Planus. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2012;58:283-287.
11. Staheli LT, Chew DE, Corbett M. The longitudinal arch. A survey of eight hundred and eighty-two feet in normal children and adults. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:426-428.
12. Stavlas P, Grivas TB, Michas C, et al. The evolution of foot morphology in children between 6 and 17 years of age: a cross-sectional study based on footprints in a Mediterranean population. *J Foot Ankle Surg.* 2005;44:424-428.
13. Kanatlı U, Yetkin H, Cila E. Footprint and radiographic analysis of the feet. *J Pediatr Orthop.* 2001;21:225-228.
14. McPoil TG, Vicenzino B, Cornwall MW, et al. Can foot anthropometric measurements predict dynamic plantar surface contact area? *J Foot Ankle Res.* 2009;2:28.

Frequency and Risk Factors of Urinary Incontinence After Hysterectomy

Histerektomi Sonrası Üriner İnkontinansın Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri

© Batuhan Turgay, © Ayşe Filiz Yavuz

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: To determine the frequency of urinary incontinence developing after different types of hysterectomies performed for benign indications and the possible risk factors associated with this condition.

Materials and Methods: Data of women who undergone hysterectomies for benign indications during one-year period were analyzed retrospectively. Women who stated to have urinary incontinence in the twelve-month postoperative follow-up were defined as the case group. Women who did not have urinary incontinence were the control group. Risk factors associated with urinary incontinence developing after hysterectomy were determined by multiple regression analysis.

Results: After 300 total hysterectomies performed in a twelve-month period, urinary incontinence was detected in 44 (14.7%) women. Age over 60 years, menopause, obesity and presence of >2 grade pelvic organ prolapse were determined as significant independent factors for the development of urinary incontinence after hysterectomy. The type of hysterectomy (abdominal, vaginal, or laparoscopic) was not a risk factor.

Conclusion: Urinary incontinence after hysterectomy can be seen with considerable frequency. Regardless of the type of hysterectomy, it is more likely to be seen in the presence of age over 60 years, menopause, obesity, and severe prolapse.

Key Words: Hysterectomy, Urinary Incontinence, Risk Factor

Öz

Amaç: Benign endikasyonlar için yapılan farklı histerektomi tiplerinden sonra gelişen üriner inkontinans sıklığını ve bu durumla ilişkili olası risk faktörlerini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Bir yıllık süre içinde benign endikasyon nedeni ile histerektomi uygulanan kadınların verileri retrospektif olarak incelendi. Olgu grubu olarak postoperatif on iki aylık takipte üriner inkontinansı olduğunu belirten kadınlar belirlendi. Üriner inkontinansı olmayan kadınlar kontrol grubu olarak belirlendi. Histerektomi sonrası gelişen üriner inkontinans ile ilişkili risk faktörleri çoklu regresyon analizi ile incelendi.

Bulgular: On iki aylık sürede yapılan 300 total histerektomi sonrası 44 (%14,7) kadında idrar kaçırma tespit edildi. Altmış yaş üstünde olmak, menapoz, obezite ve >2 derece pelvik organ prolapsusu varlığı histerektomi sonrası üriner inkontinans gelişimi için önemli bağımsız faktörler olarak belirlendi. Histerektomi tipi (abdominal, vajinal veya laparoskopik) bir risk faktörü değildi.

Sonuç: Histerektomi sonrası üriner inkontinans sıklığı dikkate değer oranlardadır. Histerektominin türü ne olursa olsun, 60 yaş üstü, menapoz, obezite ve şiddetli prolapsus varlığında görülme olasılığı daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Histerektomi, Üriner İnkontinans, Risk Faktör

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Batuhan Turgay

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Phone: +90 537 285 53 99 E-mail: batuhanturgay@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9927-181X

Received/Geliş Tarihi: 09.07.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 12.07.2021

©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

Hysterectomy is one of the most common gynecological operations all over the world. It is mostly performed for benign reasons and aims to increase the patient's quality of life and to prevent future morbidity and mortality. Basically, hysterectomies are performed via three approaches: Abdominal, vaginal or endoscopic way. Whichever way it is performed, theoretically, the anatomical integrity with the surrounding tissues is impaired after hysterectomy, and the neurological support may be damaged. After such negative effects, some health problems related to the pelvic floor may occur (1,2).

Urinary incontinence (UI) is a health problem that negatively affects quality of life. Its frequency increases with age and approximately one in two women over the age of 60 may face this problem (3). Disturbances in the anatomical integrity or neurological support of the pelvic floor are among the causes in pathophysiology (4). Therefore, hysterectomy may be a reason for the development of UI. However, there has not been a complete consensus in the studies on this subject (5-7). It is not clear which type of hysterectomy or which patients may develop UI after hysterectomy.

In our study, we aimed to determine the frequency of UI developing after different types of hysterectomy and the risk factors that may cause this condition.

Materials and Methods

This retrospective study was approved by the Local Academic Board and Ethical Committee (number: 2021-07-01) and was designed in accordance with Helsinki Declaration. Women who underwent different types of hysterectomy for benign indications in our hospital between January 2018 - January 2019 within a twelve-month period were included in the study. Preoperative demographic and clinical characteristics, intraoperative findings, and postoperative follow-up notes up to 12 months were recorded by examining the hospital records of all women. Women who received medical or surgical treatment for UI before the operation, who underwent hysterectomy together with incontinence surgery and who had insufficient records were excluded from the study.

Women who were found to have received any surgical or medical treatment for UI during their 12-month postoperative follow-up were defined as the case group, while women without such a condition formed the control group.

Statistical Analysis

SPSS 20.0 statistical software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) program was used to analysis the collected data. Continuous data and categorical data were presented as mean \pm standard

deviation and number (%), respectively. Continuous variables were analyzed by Independent Student's t-test and chi-square tests were used for the analysis of categorical variables. Multivariable logistic regression model was performed to determine the significant independent factors for the development of UI after hysterectomy. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Initially, we identified 343 records for our study. In the retrospective evaluation of these, we found that 7 women received treatment for UI before the operation, 20 had anti-incontinence surgery together with hysterectomy, and 16 had insufficient records and excluded all these women from the study. Ultimately, our study population consisted of 300 women. Considering their postoperative follow-ups, it was determined that 44 (14.7%) of them had additional treatment (18 surgery, 26 patients medical treatment) due to UI and constituted the case group. The remaining 256 women were defined as the control group.

Table 1 lists the characteristics of women with (case group) and without (control group) postoperative UI. Accordingly, the mean age of women and body mass index values, rate of >60 years of age, vaginal delivery >1 , obesity, menopause, and preoperative $>$ grade 2 pelvic organ prolapse (POP) were higher in the case group than in the control group. However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of the type of hysterectomy performed ($p=0.529$).

As a result of the multiple regression analysis of the factors that showed significant differences between the two groups, age >60 years ($p=0.001$), being obese ($p<0.001$), presence of menopause ($p=0.002$) and preoperative $>$ grade 2 POP ($p<0.001$) were found to be significant independent factors for the development of UI after hysterectomy (Table 2).

Discussion

In our study, we detected the presence of UI developing after hysterectomy as 14.7%, regardless of the type. Although there is no clear rate on this subject in the literature, this frequency rate has been described in a wide range such as 8.5%-43.0% due to the heterogeneity of the design, descriptive features and follow-up periods of the publications (1,8,9). Since our rate is in this range, it can be seen as an acceptable value. Apart from this frequency uncertainty, another debate is whether the presence of hysterectomy is a possible cause for subsequent UI. In the Women's Health Initiative study, it was reported that the incidence of UI was higher in patients with a history of hysterectomy than in patients with an intact uterus (2). Similarly, a review of 11 epidemiological studies has shown that

Table 1: Characteristics of the groups

	Postoperative UI (Cases, n=44)	Postoperative No UI (Controls, n=256)	p-value
Age at surgery (years)	55.3±7.5	50.5±6.5	<0.001
Age >60 years	20 (45.5)	24 (9.4)	<0.001
Parity	3.3±1.6	3.6±1.3	0.193
Vaginal delivery>1	28 (63.6)	204 (79.7)	0.019
Cesarean delivery only	12 (27.3)	52 (20.3)	0.298
BMI (kg/m ²) at surgery	30.6±1.9	29.1±2.4	<0.001
Obesity (BMI≥30 kg/m ²)	28 (63.6)	72 (28.1)	<0.001
Current smoking	12 (27.3)	92 (35.9)	0.265
Menopausal status	32 (72.7)	76 (29.7)	<0.001
Diabetes	8 (18.2)	76 (29.7)	0.116
Hypertension	19 (43.2)	80 (31.3)	0.152
Preoperative >Grade 2 POP	32 (72.7)	64 (25.0)	<0.001
Indication for hysterectomy			
AUB	16 (36.4)	64 (25.4)	0.072
Fibroids	12 (27.3)	104 (40.6)	
Prolapse	8 (18.2)	64 (25.0)	
Others	8 (18.2)	24 (9.4)	
Type of hysterectomy			
Abdominal	20 (45.5)	116 (45.3)	0.529
Vaginal	16 (36.4)	76 (29.7)	
Laparoscopic	8 (18.2)	64 (25.0)	
Concomitant BSO	24 (54.5)	140 (54.7)	0.986
Concomitant cytocelele repair	12 (27.3)	80 (31.3)	0.597
Concomitant rectocelele repair	14 (31.8)	76 (29.7)	0.404
Uterine weight >500g	18 (40.9)	116 (45.3)	0.358
Postoperative HRT use	8 (18.2)	65 (25.4)	0.129

Values were presented as mean±standard deviation and number (%).

BMI: Body mass index, POP: Pelvic organ prolapse, AUB: Abnormal uterine bleeding, UI: Urinary incontinence, BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy, HRT: Hormone replacement therapy

p<0.05 was considered statistically significant

Table 2: Logistic regression analysis of factors related to urinary incontinence after hysterectomy

	Wald	S.E.	p-value	Exp (B) (95% CI)
Age>60 years	11.8	0.5	0.001	5.9 (2.1-16.2)
Vaginal delivery>1	1.6	0.5	0.210	0.5 (0.2-1.4)
Menopausal status	9.3	0.5	0.002	4.9 (1.8-13.8)
Obesity	29.4	0.5	<0.001	18.4 (6.4-52.5)
Preoperative >Grade 2 POP	25.4	0.5	<0.001	0.1 (0.0-0.2)

S.E.: Standard error, CI: Confidence interval, POP: Pelvic organ prolapse

p<0.05 was considered statistically significant

women who have undergone a hysterectomy have at least %40 higher risk of developing UI than those who have not operated (9). On the other hand, Altman et al. (10) and Gustafsson et al. (11) emphasized in their observational studies that abdominal or vaginal hysterectomy did not impair lower urinary system functions and was not associated with the development of UI.

In our study, no difference was found in the frequency of UI developing after three types of hysterectomy operations. These findings are similar to many studies in the literature (12-14). On the other hand, although there are studies that reported vaginal hysterectomy as a possible risk factor for UI, studies with long-term results also support our results (15,16). In a study of the Swedish population, in which more than 160000 hysterectomized women and 470000 non-hysterectomized women were compared and the results of a 30-year follow-up period were reported, no relationship was found between the incidence of UI and any type of hysterectomy (17). In another study examining the long-term effects of hysterectomy, Müller et al. (18) found no difference in the prevalence of UI after surgery, regardless of the type of hysterectomy. In fact, associating the hysterectomy type with the development of UI is difficult in theory and in practice and can be controversial. Because many additional factors accompanying the operation, such as the patient's age, background characteristics, physical and health status, daily habits, operation indication, may affect the development of incontinence after the operation. As a result of the findings in our study and other studies with similar results, it should be considered that such additional factors may be the main cause rather than the type of hysterectomy.

In our study, advanced age, obesity, menopause and the presence of >2 grade POP were determined as independent risk factors for the development of UI after hysterectomy. In fact, these are possible risk factors identified for pelvic floor dysfunction (8,19,20). With aging and menopause, the pelvic floor weakens. The presence of obesity can also lead to weakening of the pelvic floor by increasing the pressure on the pelvic floor. The presence of advanced prolapse also indicates weakened pelvic floor support. When hysterectomy is performed together with these factors, it is possible that the predisposition of women to additional pathologies related to the lower urinary system such as UI will increase as a result of further deterioration of the anatomical support in the pelvic floor.

Study Limitations

There are some limitations in our study. The fact that it is a retrospective study may raise doubts about the reliability of the data. The fact that only the women who applied to the hospital for UI complaints constitute the case group during the postoperative follow-up and that all women were not evaluated

objectively in terms of UI symptoms in the postoperative follow-up may create controversy in terms of the frequency of incontinence and the accuracy of the results. In addition, our study needs additional data on long-term outcomes, as it includes a 12-month postoperative follow-up. On the other hand, our study is important in terms of emphasizing a health problem that may adversely affect the quality of life after hysterectomy and showing in which situations this possibility increases, and therefore guiding the implementation of preventive medicine such as lifestyle changes and pelvic floor exercises for patients in order to perform preventive medicine in the presence of these factors.

Conclusion

In conclusion, the development of UI after hysterectomy is not uncommon and occurs regardless of the type of hysterectomy performed. The possibility of developing UI in the early postoperative period increases when hysterectomy is performed in elderly (>60 years), obese women, in the presence of menopause, and in cases of severe prolapse. Therefore, in the presence of these factors, it is important to provide information about the UI symptoms that may occur in the future in women who are scheduled for hysterectomy and to take the necessary precautions to increase patient satisfaction and the trust between patient and doctor. Nevertheless, randomized controlled studies with larger participation and longer follow-up are needed to reach clearer information on this topic.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study is approved by the Academic Board of Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology (number: 2021-07-01).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.F.Y., Concept: B.T., A.F.Y., Design: B.T., A.F.Y., Data Collection or Processing: B.T., Analysis or Interpretation: B.T., Literature Search: B.T., Writing: B.T., A.F.Y.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: There is no financial disclosure.

References

- Atakul T, Tayyar AT, Küçük M, et al. Comparison of de novo urinary incontinence after abdominal and vaginal hysterectomy. *Ann Ital Chir*. 2019;90:328-243.
- Kudish BI, Shveiky D, Gutman RE, et al. Hysterectomy and urinary incontinence in postmenopausal women. *Int Urogynecol J*. 2014;25:1523-1531.
- Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019;22:217-222.
- Irwin GM. Urinary Incontinence. *Prim Care*. 2019;46:233-242.
- Kruse AR, Jensen TD, Lauszus FF, et al. Changes in incontinence after hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296:783-790.
- Harendarczyk L, Cardaillac C, Vaucel E, et al. Impact de l'hystérectomie sur l'incontinence urinaire : revue de la littérature [Impact of hysterectomy on urinary incontinence: A systematic review]. *Prog Urol*. 2020;30:1096-1117.
- Humalajärvi N, Aukee P, Kairaluoma MV, et al. Quality of life and pelvic floor dysfunction symptoms after hysterectomy with or without pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:16-21.
- Bohlin KS, Ankardal M, Lindkvist H, et al. Factors influencing the incidence and remission of urinary incontinence after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:53.e1-53.e9.
- Brown JS, Sawaya G, Thom DH, et al. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:535-539.
- Altman D, López A, Falconer C, et al. The impact of hysterectomy on lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;14:418-423.
- Gustafsson C, Ekström A, Brismar S, et al. Urinary incontinence after hysterectomy--three-year observational study. *Urology*. 2006;68:769-774.
- Thakar R, Ayers S, Clarkson P, et al. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med*. 2002;347:1318-1325.
- Lethaby A, Mukhopadhyay A, Naik R. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD004993.
- Skorupska KA, Miotła P, Kubik-Komar A, et al. Urinary incontinence after hysterectomy- does type of surgery matter? *Ginekol Pol*. 2016;87:94-97.
- Lakeman MM, van der Vaart CH, Roovers JP; HysVA study group. Hysterectomy and lower urinary tract symptoms: a nonrandomized comparison of vaginal and abdominal hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70:100-106.
- Forsgren C, Lundholm C, Johansson AL, et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. *Int Urogynecol J*. 2012;23:43-48.
- Altman D, Granath F, Cnattingius S, et al. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet*. 2007;370:1494-1499.
- Müller A, Thiel FC, Renner SP, et al. Hysterectomy-a comparison of approaches. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:353-359.
- Schreiber Pedersen L, Lose G, Høybye MT, et al. Prevalence of urinary incontinence among women and analysis of potential risk factors in Germany and Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:939-948.
- Yan W, Li X, Sun S, et al. [Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. *Journal of Central South University Medical Sciences*. 2018;43:1345-1350.

Parsiyel Ön Çapraz Bağ Ruptüründe Remnant Koruyucu Tek Demet Rekonstrüksiyon Cerrahisi Etkili Bir Yöntem Midir?

Is Remnant Preserving Single Bundle Reconstruction Surgery an Effective Method in Partial Anterior Cruciate Ligament Rupture?

© Emre Anıl Özbek¹, © Mustafa Onur Karaca¹, © Furkan Yılmaz¹, © Mustafa Mert Terzi¹, © Merve Dursun¹, © Ramazan Akmeşe²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanmalarının %10-%27'si parsiyel rüptürlerden oluşmaktadır. Parsiyel ÖÇB rüptürlerinin cerrahi tedavisi için henüz altın standart tedavi konusunda bir konsensüs sağlanamamıştır. Tek demet ÖÇB primer onarımı, tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu ve total ÖÇB rekonstrüksiyon yöntemleri tarif edilmiştir. Çalışmamızın amacı; remnant koruyucu yöntem ile tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastaların, klinik sonuçlarının ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde greftin ligamentizasyonunun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan 257 hastadan, tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan 15 [posterolateral demet (n=5), anteromedial demet (n=10)] hasta dahil edilmiştir. Retrospektif çalışmaya dahil edilme kriterleri; diz burkulma öyküsü, pozitif Lachman testi, negatif veya 1+ pivot shift testi, MR görüntülemesinde parsiyel ÖÇB rüptür şüphesi olan hastalar ve kesin tanı olarak intraoperatif artroskopik görüntülemesinde parsiyel ÖÇB rüptürü olmasıdır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; geçirilmiş diz cerrahisi öyküsü, çoklu bağ yaralanması, total ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılmasıdır. Tüm hastaların preoperatif, postoperatif 3., 6., 12. ve 24. aylardaki ön çekmece, Lachman ve pivot shift sonuçları, International Knee Documentation Committee (IKDC) ve Lysholm skorları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Lachman ve pivot shift için, preoperatif sonuçlar anlamlı yüksek saptandı ($p=0,0149$, $p=0,005$). Hastaların preoperatif, postoperatif 3., 6., 12. ve 24. aylardaki Lysholm ve IKDC skorları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Post-hoc analizinde ise anlamlı farkın her dönem için olduğu görüldü. Postoperatif 6. aydaki MR görüntülemesinde ligamentizasyon görülmeyen hasta olmamıştır.

Sonuç: Selektif tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu cerrah açısından teknik zorluklar içermek ile birlikte iyi klinik sonuçların elde edildiği cerrahi bir yöntemdir. Postoperatif hızlı vaskülarizasyon, daha iyi propriyoseptif duyuların elde edilebilmesi ve stabil diz muayenelerinin elde edilebilmesi nedeniyle parsiyel ÖÇB rüptüründe selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisinin ortopedik cerrahlar tarafından ilk sıralarda tercih edilmesi gereken cerrahilerden olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ön Çapraz Bağ, Parsiyel Rüptür, Tek Demet Rekonstrüksiyonu, Artroskopi

Abstract

Objectives: 10%-27% of anterior cruciate ligament (ACL) injuries are partial ruptures. There is no consensus yet on the gold standard surgical treatment for the partial ACL ruptures. Single-bundle ACL primary repair, single-bundle ACL reconstruction, and total ACL reconstruction methods are described. The aim of our study is the evaluation of the clinical results, and the ligamentization of the graft in magnetic resonance (MR) imaging of patients who underwent single-bundle ACL reconstruction with the remnant-sparing method.

Materials and Methods: Of the 257 patients who underwent ACL reconstruction at our clinic, 15 [posterolateral bundle (n=5), anteromedial bundle (n=10)] patients who underwent single-bundle ACL reconstruction were included. Inclusion criteria for the retrospective study were the presence of knee sprain history, positive Lachman test, negative or 1+ pivot shift test, suspected partial ACL rupture on MR imaging, and partial ACL rupture at

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emre Anıl Özbek

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

Tel.: +90 505 363 49 43 E-posta: anl_ozbek@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8502-9798

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2021

©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

intraoperative arthroscopic imaging as definitive diagnosis. The exclusion criteria included the history of previous knee surgery, multiple ligament injury, and total ACL reconstruction. Anterior drawer, Lachman and pivot shift results, International Knee Documentation Committee (IKDC) and Lysholm scores of all patients at preoperative period, postoperative 3rd, 6th, 12th and 24th months were compared.

Results: For Lachman and pivot shift, preoperative results were significantly higher ($p=0.0149$, $p=0.005$). There was a significant difference between the Lysholm and IKDC scores of the patients at preoperative period, postoperative 3rd, 6th, 12th and 24th months ($p<0.001$). In the post-hoc analysis, it was seen that there was a significant difference for each period. There was no patient without ligamentization in the MR imaging at 6 months postoperatively.

Conclusion: Although it has technical difficulties for the surgeon, selective single-bundle ACL reconstruction is a surgical method with good clinical results. Due to rapid postoperative vascularization, better proprioceptive senses and stable knee examinations, selective ACL reconstruction surgery should be preferred by orthopedic surgeons for partial ACL ruptures at first place.

Key Words: Anterior Cruciate Ligament, Partial Rupture, Single Bundle Reconstruction, Arthroscopy

Giriş

Ön çapraz bağ (ÖÇB); posterolateral (PL) ve anteromedial (AM) demet olmak üzere iki demetten oluşmaktadır. Günümüzde, insan vücudunda en sık rekonstrükte edilen ve yıllık 170.000 hastanın cerrahi gereksinim duyduğu en sık diz ligament yaralanması ÖÇB yaralanmasıdır. ÖÇB yaralanmalarının %10 ila %27'si parsiyel ÖÇB rüptürlerinden (ÖÇB'yi oluşturan demetlerden yalnız birinde rüptür) oluşmaktadır (1,2). Grade 1-2 Lachman testi ve genelde negatif pivot shift muayene bulgularına sahip olan bu rüptürler, standard klinik muayene sırasında gözden kaçırılmaktadır (3).

Parsiyel ÖÇB rüptürlerinin tedavisi cerrahi ve konservatif olarak iki başlığa ayrılmaktadır. Konservatif tedavi ile takip edilen hastalardan %56'lara varan oranlarda komplet ÖÇB yaralanması saptanmaktadır (2). Cerrahi tedavi yöntemleri arasında henüz altın standart tedavi konusunda bir konsensüs sağlanamamış olsa da; tek demet ÖÇB primer onarımı, tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu ve total ÖÇB rekonstrüksiyon yöntemleri tarif edilmiştir (4-6). Cerrahi tedavi için ise günümüzde en sık tercih edilen iki yöntem remnant koruyucu tek demet rekonstrüksiyon yöntemi ve anatomik ÖÇB rekonstrüksiyonudur (7). Bu yöntemlerden remnant koruyucu yöntem ile rekonstrükte edilen demette daha hızlı ligamentizasyon olduğu, postoperatif komplet rekonstrüksiyon yapılan hastalara nazaran daha az instabilite belirtileri görüldüğü bildirilmektedir (8). Bunun ile birlikte; tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hastalarda nadir de olsa cyclops lezyonu gelişebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9).

Çalışmamızın amacı; remnant koruyucu yöntem ile tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastaların, klinik sonuçların ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde greftin postoperatif ligamentizasyonun değerlendirilmesidir. Hipotezimiz ise; remnant koruyucu tek demet ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi ile tatmin edici klinik sonuçlar elde edilebileceği ve postoperatif

6. ay MR görüntülemesinde, greftte ligamentizasyonun tespit edilebileceğidir.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Dahil Edilme Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınan çalışmamıza, kliniğimizce Ocak 2016 - Ocak 2019 yılları arasında ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan 257 hastadan, tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılmış 15 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza hasta dahil edilme kriterleri; diz burkulma hikayesi olan hastalar, pozitif Lachman testi, negatif veya 1+ pivot shift testi, MR görüntülemesinde parsiyel ÖÇB rüptür şüphesi olan hastalar ve kesin tanı olarak intraoperatif artroskopik görüntülemesinde parsiyel ÖÇB rüptürü olan hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; geçirilmiş diz cerrahisi öyküsü, çoklu bağ yaralanması, total ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastalar olarak belirlenmiştir.

Cerrahi Teknik

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların cerrahisi; rejonel spinal-epidural anestezi altında aynı tecrübeli cerrah (RA) tarafından gerçekleştirilmiştir. Dize ait; standart artroskopik anterolateral ve AM portaller açıldıktan sonra tanısal artroskopi yapılarak eklem yüzlerindeki kıkırdak dokular, medial ve lateral menisküsler ile ÖÇB değerlendirilmiştir. Parsiyel ÖÇB rüptürü tespit edilen tüm hastalarda greft olarak; tibial tüberkül 2 cm medialinden gerçekleştirilen 4 cm'lik oblik bir deri kesisinden elde edilen otolog semitendinosus tendonu kullanılmıştır. Menisküslerdeki yırtığın tipi ve yerleşim yeri göz önünde bulundurularak artroskopik el aletleri ile kontur verilmiş ya da hepsi içeride menisküs dikişleri (Smith & Nephew, Warsaw, IN) ile onarılmıştır. ÖÇB'deki parsiyel rüptürün, yırtığın anatomik yerleşimine göre AM veya PL demette olduğu kayıt altına alınmıştır (Şekil 1). İntakt olan remnant demet korunarak uzak medial portalden femurdaki tünel ve AM portalden tibial tünel açılmıştır. Uygun uzunluktaki düğme implanta (Endobutton CL,

Smith & Nephew, Warsaw, IN) üçe katlanmış semitendinosus grefti yüklenerek femoral tespit sağlanır iken tibial tespit biyoemilebilir vidalar (Biosure, Smith & Nephew, Warsaw, IN) ile, AM demet için diz 150 fleksiyonda, PL demet için tam ekstansiyonda sağlanmıştır (Şekil 2,3) (6). Postoperatif standart rehabilitasyon programı kullanılmıştır; postoperatif ilk 6 hafta hastanın tolere edebildiği kadar yük vermesine izin verilmiş ve izometrik ile izokinetik quadriceps egzersizlerine başlanmıştır. Postoperatif 9. ayda kontakt spora dönüşü izin verilmiştir.

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların preoperatif, postoperatif 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif ve postoperatif; ön çekmece, Lachman (Grade 0-3) ve pivot shift (Grade 0-3) fizik muayene test sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastaların preoperatif ve postoperatif klinik sonuçlarını gösteren; International Knee Documentation Committee (IKDC) ve Lysholm skorları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Kliniğimizde gerçekleştirilen tüm ÖÇB rekonstrüksiyonlarından sonra postoperatif 6. ayda ligamentizasyonun değerlendirilmesi için rutin olarak MR görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Bu uygulamamız; ligamentizasyon bulgularını tespit ettikten sonra hastaların spora geri dönüşüne izin vermemiz temeline dayanmaktadır (6). Çalışmamıza dahil olan tüm hastaların postoperatif 6. ay MR görüntülemeleri incelenerek ligamentizasyon bulgularının olup olmadığı kayıt altına alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hastalardan toplanan verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS 2020 paketi (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise ortanca ve minimum-maksimum değerler ile gösterilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası klinik skorlarının değerlendirilmesinde paired t-testi



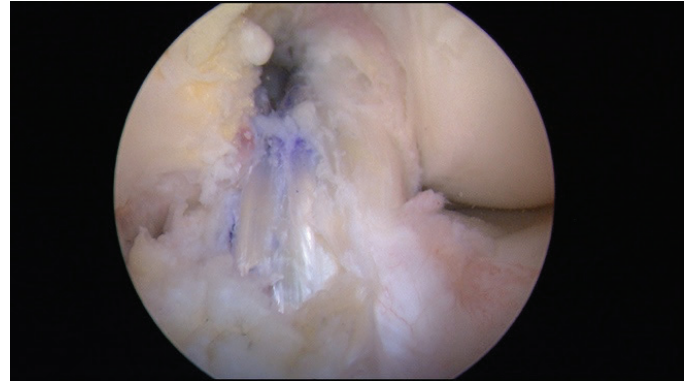
Şekil 1: Sol diz, artroskop anterolateral portalde iken; ön çapraz bağın posterolateral demetinin intakt olduğu, anteromedial demetinin kopuk olduğu izlenmektedir

kullanılmıştır. Klinik skorların kendi aralarında karşılaştırılması için Friedman testi kullanılmış olup $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın 10 erkek (%66,7), 5 kadın (%33,3) olduğu görüldü. Yaş ortalaması minimum 24 maksimum 55 olmak üzere 36 (standart 9,21) olarak tespit edildi. Beş hastada AM demet (%33,3), 10 hastada PL demet (%66,7) rüptürü saptandı. On üç hastada (%86,7) eşlik eden menisküs rüptürü görüldü. İki hastada (%15,38) lateral, 8 hastada (%61,54) medial, 3 hastada (%23,08) ise medial ve lateral menisküs rüptürü birlikte izlendi. Bir hastada tespit edilen beyaz-beyaz alandaki medial menisküs rüptürü menisektomi ile tedavi edilirken diğer menisküs yırtıklarının tamamı onarıldı. Dört hastada (%30,77) radyal, 4 hastada (%30,77) longitudinal, 3 hastada (%23,08) medial menisküs posterior kök, 1 hastada (%7,69) longitudinal oblik, ve 1 hastada (%7,69) longitudinal radyal yırtık saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri; minimum 25 maksimum 76 ay olmak üzere 44,2 (standart 17,30) ay olarak tespit edildi. Preoperatif ve postoperatif



Şekil 2: Sol diz, artroskop anteromedial portalde iken; ön çapraz bağın kopuk olan anteromedial demetinin selektif rekonstrüksiyonunun yapıldığı görülmekte

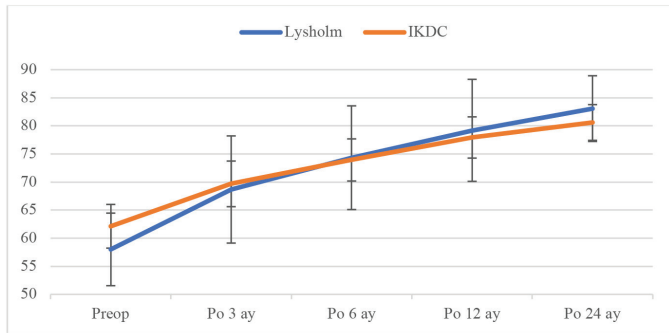


Şekil 3: Sol diz, artroskop anterolateral portalde iken; ön çapraz bağın kopuk olan posterolateral demetinin selektif rekonstrüksiyonunun yapıldığı görülmekte

Lachman ve pivot shift değerleri arasında, preoperatif daha yüksek olmak üzere anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,0149$, $p=0,005$) (Tablo 1). Hastaların preoperatif, postoperatif 3, 6, 12 ve 24. aylardaki Lysholm ve IKDC skorları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4). Post-hoc analizinde ise tespit edilen bu anlamlı farkın; preoperatif ile postoperatif 3. ay ($p<0,001$), postoperatif 3. ay ile 6. ay ($p<0,001$), postoperatif 6. ay ile 12. ay ($p<0,001$), postoperatif 12 ile 24 ay arasında ($p<0,001$), tüm dönemler arasında olduğu görüldü (Tablo 2). Çalışmaya dahil olan hastaların tamamında (%100) postoperatif 6. ay MR görüntülemelerinde ligamentizasyon bulguları izlenmiştir.

Tartışma

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri; parsiyel ÖÇB rüptürü olan hastalarda, tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu cerrahisi ile iyi klinik sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu cerrahinin gerçekleştirildiği hastaların tamamında diz instabilite testlerinde iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Çalışmamızın diğer önemli sonucu ise; çalışmamıza dahil edilen ve tek demet ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi gerçekleştirilen hastaların tamamında, postoperatif 6. ay MR görüntülemelerde ligamentizasyon bulguları görülmüştür.



Şekil 4: Hastaların preoperatif ve postoperatif 3, 6, 12, 24. aylardaki Lysholm ve International Knee Documentation Committee (IKDC) klinik skorları

Pujol ve ark. (8) sadece AM demet rüptürü olan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında; selektif tek demet rekonstrüksiyonu ve total ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastaları çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarında karşılaştırmışlardır. Yazarlar çalışmalarının sonucunda; selektif tek demet rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda postoperatif ortalama IKDC skorlarını 80,3 ve ortalama Lysholm skorlarını 89,1 olarak bildirmişler ve total ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan hastalar ile aralarında bu değerler açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (8). Buda ve ark. (7) selektif ve total ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren 52 hastayı dahil ettikleri ve 5 yıllık takip sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarının sonucunda; selektif ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hastalarda ortalama 90,3 IKDC skoru elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışmalarında total ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hasta grubu ile selektif ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hasta grubu arasında postoperatif klinik sonuçlar açısından anlamlı fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir (7). Carulli ve ark. (6) selektif tek demet rekonstrüksiyonu cerrahisi geçiren 36 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 4 yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir. Yazarlar çalışmalarının sonucunda selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda ortalama 96,1 IKDC skoru elde edilirken SF-12 testi ile yüksek düzeyde hasta tatmini sağlandığını bildirmişlerdir (6). Bizim çalışmamızın sonucunda da; selektif tek demet rekonstrüksiyonu cerrahisi geçiren hastaların postoperatif 2. yıl takiplerinde, literatür ile paralel olarak iyi-mükemmel klinik sonuçlar tespit edilmiştir.

Literatürde parsiyel ÖÇB yırtığı sonrasında gerçekleştirilen selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahileri sonrasında diz instabilite testlerinden olan Lachman ve pivot shift testlerinde iyi sonuçlar elde edildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (6-8). Serrano-Fernandez ve ark. (10) 24 selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi geçirmiş ve ortalama 6 yıl takip süresi olan hastaların tamamında objektif KT-1000 cihazı ile negatif Lachman test sonucu elde edildiğini bildirmişlerdir. Sonnery-Cottet ve ark. (11) sadece AM demet için 36 hastada selektif

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif Lachman ve pivot shift test sonuçları

		Ortalama (std) Min - Maks	N (%)		
			Grade 0/-	Grade 1/+	Grade 2/++
Lachman	Preoperatif	0,80 (0,94) 0-2	8 %53,33	2 %13,33	5 %33,33
	Postoperatif	0,13 (0,35) 0-1	13 %86,67	2 %13,33	-
	p-	0,0149			
Pivot shift	Preoperatif	1,6 (0,51) 1-2	-	6 %40,00	9 %60,00
	Postoperatif	0,4 (0,51) 0-1	9- %60,00	6 %40,00	-
	p	0,005			

Min: Minimum, Maks: Maksimum, std: Standart

Tablo 2: Hastalara ait; preoperatif ve postoperatif fonksiyonel klinik sonuçlar

	Ortalama (std) Min - Maks		Postoperatif 6 ay	Postoperatif 12 ay	Postoperatif 24 ay	p-değeri
	Preoperatif	Postoperatif 3 ay				
Lysholm	58,00 (6,49) 50-75	68,67 (9,54) 55-85	74,33 (9,23) 60-90	79,20 (9,08) 65-95	83,07 (5,85) 74-92	<0,001
IKDC	62,12 (3,89) 54-67	69,67 (4,06) 60-73	73,93 (3,75) 65-78	77,93 (3,67) 68-85	80,60 (3,18) 71-85	<0,001

IKDC: International Knee Documentation Committee, Min: Minimum, Maks: Maksimum, std: Standart

ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hastalara ait 2 yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir. Yazarlar postoperatif tüm hastalarda objektif Rollmeter cihazı ile negatif Lachman test sonucu bildirirken, hastaların %18'inde bir pozitif pivot shift test sonucu elde edildiğini bildirmişlerdir (11). Ahn ve ark. (9) ise 53 selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi gerçekleştirilen hastayı dahil ettikleri çalışmalarının sonucunda objektif KT-2000 cihazı ile hastaların yalnızca %6'sında grade 2 Lachman test sonucu elde edilirken diğer hastaların tamamında negatif Lachman test sonucu elde ettiklerini bildirmişlerdir (9). Bunun ile birlikte yazarlar, hastaların sadece %4'ünde bir ve iki pozitif pivot shift testi elde edildiğini bildirirken diğer hastaların tamamında negatif pivot shift testi elde ettiklerini bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızın sonucunda da; hastaların tamamında postoperatif instabilite testlerinde Grade 0 veya Grade 1/+ tatmin edici fizik muayene sonuçları elde edilmiştir.

Parsiyel ÖÇB rüptürü olan hastalarda gerçekleştirilecek cerrahi tedavi türü konusunda henüz literatürde bir görüş birliği bulunmamaktadır (2). Bunun ile birlikte remnant koruyucu selektif ÖÇB rekonstrüksiyonu ile greftte daha iyi vaskülarizasyon sağlanabileceğini, daha iyi propisyoseptif duyu kazanabileceğini ve MR görüntüleme ile daha erken ligamentizasyon sağlanabileceğini bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır (8,11) Ahn ve ark. (9) selektif ÖÇB rekonstrüksiyonu gerçekleştirilen hastaların tamamının postoperatif MR görüntülemelerinde değişik derecelerde ligamentizasyon görüldüğünü bildirirken, hastaların %25'inde cyclops lezyonu tespit edildiğini bildirmişlerdir. Buda ve ark. (7) selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi gerçekleştirilen 28 hastayı dahil ettikleri çalışmalarının sonucunda postoperatif MR görüntüleme sonuçlarında 1 hastada re-rüptür bildirirken diğer hastaların tamamında değişik derecelerde ligamentizasyon tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında postoperatif 6. ay MR görüntülemelerinde ligamentizasyon tespit edilirken hastaların hiçbirinde cyclops lezyonu tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada cyclops lezyonu görülmemesinin nedenini; rekonstrükte edilen demete ait remnantın tamamen ve dikkatlice debride edilmesi ile sağlandığı düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza ait birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. 1) Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır. 2) On beş hastanın dahil edildiği çalışmamız diğer çalışmalara göre nispeten daha küçük örnek sayısına sahiptir. 3) Çalışmamız içerisinde Lachman testi objektif cihazlar ile değil manuel fizik muayene bulguları ile gerçekleştirilmiştir. Bunun ile birlikte bu testler cerrahileri gerçekleştiren deneyimli artroskopi cerrahları tarafından gerçekleştirilerek kayıt altına alınmıştır. 4) Çalışmamızda tüm hastaların postoperatif MR görüntülemesi bulunmak ile birlikte MR görüntülemeleri ligamentizasyonun dereceleri açısından sınıflandırılmamıştır.

Sonuç

Parsiyel ÖÇB rüptürünün cerrahi tedavisinde kullanılan selektif tek demet ÖÇB rekonstrüksiyonu cerrah açısından teknik zorluklar içermek ile birlikte iyi klinik sonuçların elde edildiği cerrahi bir yöntemdir. Postoperatif hızlı vaskülarizasyon, daha iyi propisyoseptif duyu elde edilebilmesi ve stabil diz muayenelerinin elde edilebilmesi nedeniyle parsiyel ÖÇB rüptüründe selektif ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisinin ortopedik cerrahlar tarafından ilk sıralarda tercih edilmesi gereken cerrahilerden olduğunu düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (karar no: İ6-383-21).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.A., E.A.Ö. Konsept: R.A., E.A.Ö., Dizayn: R.A., E.A.Ö., M.O.K., Veri Toplama veya İşleme: F.Y., M.M.T., M.D., Analiz veya Yorumlama: E.A.Ö., M.D., Literatür Arama: M.O.K., F.Y., M.M.T., Yazan: E.A.Ö., M.O.K., F.Y., M.M.T., M.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Colombet P, Robinson J, Christel P, et al. Morphology of anterior cruciate ligament attachments for anatomic reconstruction: a cadaveric dissection and radiographic study. *Arthroscopy*. 2006;22:984-992.
2. Stone AV, Marx S, Conley CW. Management of Partial Tears of the Anterior Cruciate Ligament: A Review of the Anatomy, Diagnosis, and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29:60-70.
3. Leblanc MC, Kowalczyk M, Andruszkiewicz N, et al. Diagnostic accuracy of physical examination for anterior knee instability: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23:2805-2813.
4. Gobbi A, Whyte GP. Long-term Outcomes of Primary Repair of the Anterior Cruciate Ligament Combined With Biologic Healing Augmentation to Treat Incomplete Tears. *Am J Sports Med*. 2018;46:3368-3377.
5. Rao AJ, Cvetanovich GL, Zuke WA, et al. Single-Bundle Augmentation for a Partial Tear of the Anterior Cruciate Ligament. *Arthrosc Tech*. 2017;6:e853-e857.
6. Carulli C, Innocenti M, Roselli G, et al. Partial rupture of anterior cruciate ligament: preliminary experience of selective reconstruction. *J Orthop Traumatol*. 2020;21:5.
7. Buda R, Ruffilli A, Parma A, et al. Partial ACL tears: anatomic reconstruction versus nonanatomic augmentation surgery. *Orthopedics*. 2013;36:e1108-e1113.
8. Pujol N, Colombet P, Potel JF, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction in partial tear: Selective anteromedial bundle reconstruction conserving the posterolateral remnant versus single-bundle anatomic ACL reconstruction: Preliminary 1-year results of a prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(8 SUPPL):S171-S177.
9. Ahn JH, Wang JH, Lee YS, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction using remnant preservation and a femoral tensioning technique: Clinical and magnetic resonance imaging results. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2011;27:1079-1089.
10. Serrano-Fernandez JM, Espejo-Baena A, Martin-Castilla B, et al. Augmentation technique for partial ACL ruptures using semitendinosus tendon in the over-the-top position. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:1214-1218.
11. Sonnerly-Cottet B, Lavoie F, Ogassawara R, et al. Selective anteromedial bundle reconstruction in partial ACL tears: a series of 36 patients with mean 24 months follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:47-51.

Periferik İntravenöz Katater İlişkili Flebit: Nokta Prevalans Çalışması

Phlebitis Related To Peripheral Intravenous Catheter: A Point Prevalence Study

© Deniz Öztürk¹, © Banu Cihan Erdoğan², © Nevin Doğan³, © Kadriye Kızıltepe⁴, © Zehra Göçmen Baykara³

¹Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Çankırı, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Flebit periferik intravenöz kateter (PİK) uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Bu çalışma, PİK ilişkili flebit prevalansını saptamak amacıyla gözlemsel, bir günlük ve nokta prevalans çalışması olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, bir eğitim ve araştırma hastanesinde yatan ve PİK uygulanan hastalar (n=402) ile yürütülmüştür. Araştırmaya başlamadan önce ilgili kurumlardan resmi izin ve etik kurul izni alınmıştır. Araştırmada veriler "PİK İlişkili Flebit Veri Toplama Formu" ve "Flebit skalası" aracılığıyla toplanmıştır. Verilerin analizinde ilgili istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Hastanedeki kliniklere ait yatak sayıları (n=756) belirlendikten sonra, her klinik için biri gözlemci, diğeri uygulayıcı olmak üzere iki kişilik hemşire ekipleri oluşturulmuştur. Çalışma ekibini oluşturan hemşirelere; PİK İlişkili Flebit Eğitimi ve formları nasıl dolduracaklarına dair eğitim verilmiş ve hasta sayısı kadar form dağıtılmıştır. Hemşireler aynı anda verileri toplamaya başlamıştır. Hemşirelere veri toplama sırasında telefonla ve klinikleri dolaşarak danışmanlık verilmiştir.

Bulgular: Araştırmada hastaların %69,1'inin iç hastalıkları ve cerrahi kliniklerde yattığı ve PİK yoluyla antibiyotik tedavisi aldığı, %75,1'inin PİK'in kalış süresinin 96 saatten az olduğu, PİK uygulama bölgesinin vücudun sağ bölümünden ve en fazla ön kol ve el üstünden uygulandığı belirlenmiştir. Araştırmada flebit prevalansının %3,98 olduğu ve hastaların %3,98'inde 1. derece flebit geliştiği saptanmıştır.

Sonuç: Flebit oranlarının literatür ile paralel olması ve saptanan flebit olgularının henüz birinci evrede olması dikkat çekicidir. Flebit gelişimini önlemek ve flebiti erken dönemde saptamak amacıyla PİK takılan bölgenin flebit açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periferik İntravenöz Kateter, Flebit, Nokta Prevalans

Abstract

Objectives: Phlebitis is the most common complication in patients undergoing peripheral intravenous catheters (PIC). This study was conducted as an observational, one-day and point prevalence study for the purpose of determining the prevalence of PIC-related phlebitis.

Materials and Methods: The study was carried out with patients on PIC (n=402) in a training and research hospital. Before starting the study, official permission and ethics committee approval were obtained from relevant institutions. The data in the study were collected via the "PIC-Related Phlebitis Data Collection Form" and the "Phlebitis scale". In the analysis of data, relevant statistical methods were used. After determining the number of beds in the hospital clinics (n=756), nurse teams consisting of two individuals (one observer, one implementer) were created for each clinic. Nurses in the working team were given PIC-Related Phlebitis Training and trained on how to complete forms and the forms were distributed to each patient. Meanwhile, nurses began to collect data. In the data collection process, nurses were provided with counseling on the phone and in clinics.

Results: In the study, 69.1% of the patients were hospitalized in internal diseases and surgical clinics and they received antibiotics treatment via PIC. 75.1% had PIC less than 96 hours and it was determined that PIC was mainly applied on the right side of the body and mostly over the forearm and hand. In addition, it was found that the prevalence of phlebitis was 3.98% and 3.98% of patients had developed 1st degree phlebitis.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Banu Cihan Erdoğan

Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Çankırı, Türkiye

Tel.: +90 506 508 41 40 E-posta: banucihan_09@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8850-7460

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 07.07.2021

©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

Conclusion: The fact that phlebitis rates were in parallel with the literature and phlebitis cases identified were merely in the first stage is remarkable. In order to prevent phlebitis development and to diagnose phlebitis in early period, it is recommended to evaluate the area of PIC in terms of phlebitis regularly.

Key Words: Peripheral Intravenous Catheter, Phlebitis, Point Prevalence

Giriş

Periferik intravenöz kateterler (PİK), dünya çapında hastanelerde hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda ilaç ve sıvı uygulanması amacıyla yaygın olarak kullanılan venöz sisteme ulaşımı sağlayan araçlardır (1). Dünyada hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık iki milyarında PİK kullanıldığı tahmin edilmekte ve yatış süresi boyunca en az bir PİK uygulaması yapılmaktadır (2-5). Yapılan çalışmalar incelendiğinde PİK uygulamasının hastaneye yatışı yapılan hastaların %58,7 ile %86,7'sine yapıldığı bildirilmektedir (6-9). Bu kadar sık kullanılan bir araç olmasına rağmen PİK beraberinde flebit, infiltrasyon, tromboflebit, ektravazasyon, ekimoz, hematoma gibi ciddi komplikasyonları getirmektedir (4,10). Bu komplikasyonlardan en sık görüleni ise flebittir (10-12).

Flebit, venin tunica intima tabakasının enflamasyonudur. Flebit; kızarıklık, ağrı, ödem, ven boyunca kırmızı çizgi, venin düz uzanan bir tüp gibi palpe edilmesi ve bakteriyel flebit varlığında pürülan akıntı belirtileri ile ortaya çıkan bir komplikasyondur (13). Enfüzyon Hemşireleri Derneği, flebit gelişme oranının %5 ya da daha az olması gerektiğini belirtmektedir (14). Flebit, kateterin ven duvarını tahriş etmesi ya da yaralaması sonucu gelişebileceği gibi (mekanik flebit), aşırı pH ve ozmolariteye sahip ilaçların enfüzyonu ya da hızlı enfüzyon sonucu (kimyasal flebit) veya PİK uygulaması sırasında kateter kontaminasyonu veya kullanımda intravenöz tedavi sisteminde kolonizasyon sonucu da (bakteriyel flebit) gelişebilir (10,15). Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, kullanılan anatomik bölge, ilacın cinsi, kullanım sıklığı, sıvı akış hızı, kateter giriş yeri, tipini, vücutta mevcut olan diğer enfeksiyonlar da flebit gelişmesine etki etmektedir (16-18). Enfüzyon Hemşireleri Derneği'nin önerdiği flebit derecelendirmesine göre "Derece 0, Semptom yok"tan "Derece 4, Venin 2,5 cm'den uzun düz uzanan bir tüp gibi palpe edilmesi ve pürülan akıntıya doğru komplikasyon ağırlaşmaktadır (13).

Flebit gelişimi, hastanın hastanede daha uzun süre kalmasına ve stres yaşamasına sebep olmakla beraber hemşirelerin iş yükünün artmasına ve maliyet artışına da sebep olmaktadır. Flebit önlenilebilir bir komplikasyondur (10). Flebiti önlemek, erken dönemde tanınmak ve uygun girişimleri başlatmak, kaliteli ve verimli sağlık hizmet sunumu sağlayabilmek için flebit gelişme durumunun ortaya konması oldukça önemlidir. Bu bağlamda

flebite yönelik nokta prevalans çalışması yapmanın, hemşirelerin konuya ilgilerini çekmede, kurumun kaynaklarını geliştirmede/etkili kullanmada, ilgili literatüre ve hasta bakım kalitesine olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Şekli

Bu çalışma, PİK ilişkili flebit prevalansını saptamak amacıyla gözlemsel, bir günlük ve nokta prevalans çalışması olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Araştırmanın evreni, bir eğitim ve araştırma hastanesinde yatan PİK uygulanan hastalar oluşturmuştur. Çalışmanın yapıldığı hastane 700 klinik, 79 yoğun bakım yatağı olmak üzere toplam 779 yatağa sahiptir.

Araştırmaya 18 yaşından büyük, PİK uygulanmış ve PİK'i 24 saatten uzun süredir olan çalışmanın yapıldığı tarihte yatarak tedavi gören hastalar dahil edilmiştir. On sekiz yaşında küçük olan hastalar ve psikiyatri klinikleri araştırmaya katılmamıştır. Araştırma 2020 yılı Ocak ayında hastanede yatan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 402 hasta ile tamamlanmıştır.

Çalışmanın yapıldığı hastanede PİK uygulamasına ilişkin bilgiler her sabah hemşire tesliminde kontrol edilmekte ve PİK'in numarası, hangi gün takıldığı, kaçınıcı gününde olduğu, takıldığı bölge ve hastaya takılan kateter sayısı ve komplikasyon durumu kayıt altına alınmaktadır.

Veri Toplama Aracı

PİK ilişkili Flebit Veri Toplama Formu

Araştırmaya ait veri toplama formu üç bölümden oluşmaktadır. Formun birinci bölümü; hastaların tanıtıcı özelliklerine ilişkin verileri (yaş, cinsiyet, yatış günü, klinik, tanı, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar), ikinci bölümü; hastalardaki PİK'e ilişkin verileri (kateter numarası, kateterin takılı olduğu vücut bölümü, kateterin takıldığı bölge, kateterin takıldığı bölgenin girişim sıklığı) sorgulayan sorular ve üçüncü bölümü; İntravenöz Hemşireler Birliği tarafından önerilen ve Groll ve ark.'nın (19) psikometrik özelliklerinin değerlendirilmesini yaptığı Flebit skalasını içermektedir (13). Bu skala 0'dan 4'e kadar

derecelendirilmektedir. Derece "0": Semptom yoktur. Derece "1": Kateter giriş yerinde kızarıklık ve/veya ağrı, Derece "2": Kateter giriş yerinde kızarıklık, ağrı ve/veya ödem, Derece "3": Kateter giriş yerinde kızarıklık, ağrı, kırmızı çizgi, venin kablo şeklinde palpe edilmesi, Derece "4": Kateter giriş yerinde kızarıklık, ağrı, kırmızı çizgi, venin kablo şeklinde palpe edilmesi ve 2,5 cm'den uzun olması, pürülan akıntıdır (19).

Verilerin Toplanması

PİK ilişkili flebit prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılan bu araştırmada veriler aşağıda belirtilen aşamalarda toplanmıştır.

1. Araştırmanın yürütüldüğü hastanede istatistik birimi ile görüşülerek, verilerin toplanacağı klinikler (n=36) ve bu kliniklere ait yatak sayıları (n=756) belirlenmiştir.

2. Belirlenen kliniklerden iki kişilik hemşire ekipleri oluşturulmuştur. Bir ekipte bir iç gözlemci (hastanın kayıtlarını kontrol edip flebit yönünden değerlendiren hemşire), bir de dış gözlemci (iç gözlemcinin değerlendirmesini izleyen, ikinci bir kişi olarak kontrol eden ve veri toplama formunu dolduran hemşire) yer almaktadır. İki kişilik hemşirelerden oluşan 36 ekip olup her bir ekip kendi kliniği dışında başka bir klinikte bulunan PİK'leri değerlendirmiştir.

3. Çalışma ekibini oluşturan hemşireler (n=72) araştırmanın uygulandığı günün sabahı iki konuda eğitilmiştir:

a. PİK ilişkili Flebit Eğitimi: Çalışma için oluşturulan iç ve dış gözlemci hemşirelere, anlatım, soru cevap ve grup tartışması yöntemleri ile IV kateterizasyonun komplikasyonları, flebit oluşum süreci, flebitin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasını içeren bir eğitim verilmiştir. Flebit derecelendirmesi örnek resimler üzerinden anlatılmış ve alıştırımlarla pekiştirilmiştir. Flebit skalası (her bir flebit derecesini içeren resimlerin olduğu görsel skala) ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Eğitim sırasında hemşirelerin konu ile ilgili tüm soruları cevaplandırılmıştır.

b. PİK ilişkili Flebit Veri Toplama Formu Eğitimi: Hasta ve PİK değerlendirmesi, Flebit skalasına göre değerlendirme, olası yapılabilecek hatalara yönelik uyarılar ve formun doldurulmasını içermektedir.

1. Çalışmanın güvenilirliği için araştırmaya katılan hemşireler aynı zamanda eğitilmiş, geçerliliği için iki hemşire birlikte çalışmış ve tüm hastalar aynı anda ve sadece bir kez değerlendirilmiştir. Hasta verilerinin doğruluğunu sağlamak amacıyla hastalar gözlenmiş ve eş zamanlı hasta dosyaları incelenmiştir.

2. Eğitimin tamamlanmasının ardından tüm ekibe değerlendirme yapacakları kliniklerdeki hasta sayısına göre veri toplama formları verilmiştir.

3. Eğitimin yapıldığı gün öğleden sonra eğitim alan ekipler verileri aynı anda toplamaya başlamışlardır.

4. Araştırmacılar hemşire ekiplere iletişim bilgilerini vermişler, telefonla ve klinikleri dolaşarak veri toplama sürecinde danışmanlık yapmışlardır.

5. Veri toplama formunda; hastanın tanıtıcı özellikleri ve PİK'e ilişkin verileri hasta dosyalarındaki kayıtlardan doldurulmuştur. Flebit derecelendirmesinde ise hemşirelerden veri toplama formunda yer alan flebitin derecelerinin resimlerle gösterildiği görsel skaladaki uygun resmi işaretlemeleri istenmiştir. Hemşirelerin yaptıkları bu işaretlemeler doğrultusunda gözlenen belirtilere göre flebit derecelendirmesi araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

6. Verilerin toplanması 4 saat sürmüştür. Hemşireler verileri yüz yüze görüşme, hastaların cilt değerlendirmeleri ve hasta dosyalarından elde etmişlerdir.

7. Araştırmaya ait veriler toplandıktan sonra formlar, araştırmacılara kontrol edilerek teslim edilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmaya başlamadan önce ilgili kurumlardan resmi izin (41303261-799), etik kurul izni (evrak tarih ve sayıları: 10.12.2019-E.156425) alınmıştır. Araştırmaya katılan hemşirelere eğitim öncesi araştırmanın amacı, onlardan beklentiler anlatılmış ve bu bağlamda her klinikten gönüllü hemşirelerin çalışmaya katılması sağlanmıştır. Hastalara çalışmanın amacı anlatılmış ve onlardan sözlü/yazılı izinleri alınmıştır. Hastaların verilerinin ve kimlik bilgilerinin gizliliği sağlanmıştır. Araştırma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin Analizi

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Science for Windows, Version 21.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal veriler, ortalama ve standart sapma değerleriyle; kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir.

Bulgular

Araştırmada, yaş ortalamaları $60,24 \pm 16,87$ (minimum=19, maksimum=107) olan hastaların %41,3'ünün kadın; %50,7'sinin herhangi bir kronik hastalığının olmadığı, bununla birlikte %24,9'unda diabetes mellitus ve %19,4'ünde kalp hastalığı bulunduğu belirlenmiştir.

Hastaların %42,13'ünde PİK'in cerrahi kliniklerde takıldığı, %60,7'sinde 20 numara PİK kullanıldığı, %53,2'sinde vücudun sağ ekstremitesinden, %98,8'inde üst ekstremiteden ve %37,6'sında ön koldan PİK uygulandığı belirlenmiştir. PİK uygulanan hastaların %59'una ilk kez bu girişimin yapıldığı ve hastaların %56,7'sinin PİK'inden antibiyotik tedavisi uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Araştırmanın yürütüldüğü hastanede flebit prevalansının %3,98 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %96,02'sinde PİK bölgesinde herhangi bir flebit bulgusu (Derece 0) görülmezken, %3,98'ünde Derece 1 flebit geliştiği ve bu hastalarda flebit bulgularından %93,75'inde kızarıklık, %6,25'inde kızarıklık ile birlikte ağrı görüldüğü belirlenmiştir (Tablo 2). PİK bölgesinde flebit gelişen hastaların; %68,7'si kadın, %75'inin katater

Tablo 1: PİK uygulanan hastaların tanıtıcı özellikleri ve PİK özelliklerinin dağılımı (n=402)

Özellikler	Ort ± SS	
Yaş	60,24±16,87 (min=19, maks=107)	
Cinsiyet	n	%
Kadın	166	41,3
Erkek	236	58,7
Kronik hastalık		
Var	178	44,27
Yok	224	55,73
PİK takılan klinik		
Cerrahi klinikler	175	42,13
İç hastalıkları klinikleri	163	42,17
Yoğun bakımlar	64	15,7
PİK numarası		
22G	122	30,3
20G	244	60,7
18G	34	8,5
16G	2	0,5
PİK takılan vücut bölümü		
Sağ ekstremitte	214	53,2
Sol ekstremitte	188	46,8
PİK bölgesi		
El üstü	137	34,1
El bileğinin iç yan yüzü	58	14,4
Ön kol	151	37,6
Antekubital bölge	51	12,7
Diğer*	5	1,2
PİK girişim sıklığı		
İlk kez	237	59,0
Tekrarlı	165	41,0
PİK'ten uygulanan ilaç		
Antibiyotik	228	56,7
Yok	174	43,3

*Ayak üstü

PİK: Periferik intravenöz katater, maks: Maksimum, min: Minimum, SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama

numarası 20G, %68,8'nin PİK bölgesi ön kol olup %56,3'üne ilk kez PİK uygulanmıştır. Hastaların %56,5'i cerrahi kliniklerde yattığı, %75,1'inin PİK kalış süresinin 96 saatten az olduğu ve %50'sinin PİK yolu ile antibiyotik kullandığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 2: PİK uygulanan hastalarda flebit gelişme durumunun dağılımı

Flebit gelişme durumu	n	%
Flebit prevalansı	16	3,98
Flebit derecesi		
Derece 1	16	3,98
Flebit belirtisi*		
Kızarıklık	15	93,75
Kızarıklık ve ağrı	4	6,25

*Tekrarlı sonuç

PİK: Periferik intravenöz katater

Tablo 3: Flebit gelişen hastaların özellikleri (n=16)

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	11	68,7
Erkek	5	31,3
Katater numarası		
22G	4	25,0
20G	12	75,0
PİK bölgesi		
El üstü	2	12,6
El bileğinin iç yan yüzü	3	31,3
Ön kol	6	68,8
Antekubital bölge	4	25,0
Diğer*	1	6,3
PİK takılan klinik		
Cerrahi klinikler	9	56,3
İç hastalıkları klinikleri	2	12,6
Yoğun bakımlar	5	31,1
PİK kalış süresi		
96 saatten az	12	75,0
96 saatten fazla	4	25,0
PİK girişim sıklığı		
İlk kez	9	56,3
Tekrarlı	7	43,8
PİK yolu ile antibiyotik kullanımı		
Var	8	50
Yok	8	50

*Ayak üstü

PİK: Periferik intravenöz katater,

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırma yalnızca bir hastanede yatan ve PİK uygulanan hastalar ile tamamlanmıştır. Araştırma sonuçları sadece araştırmanın yapıldığı hastaneye genellenebilir.

Tartışma

PİK'i olan hastalarda flebit gelişme riskinin en aza indirilmesi ve flebit gelişmesi durumunda erken tanınması hasta sonuçlarını iyileştirilmesi ve etkin maliyet açısından oldukça önemlidir. Bir eğitim araştırma hastanesinde 402 hasta ile tamamlanan bu çalışmada PİK ilişkili flebit nokta prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

Araştırmanın yürütüldüğü hastanede flebit prevalansının %3,98 olduğu ve flebit saptanan hastaların hepsinde 1. derece flebit geliştiği belirlenmiştir (Tablo 2). Literatürde, flebit gelişme oranlarının %11,9-%31,4 arasında olduğu ve ülkemizde ise bu oranın %31,8-%41,2 arasında değiştiği belirtilmektedir (16,20-23). Washington ve Barrett'in (24) flebit gelişme oranını inceleyen nokta prevalans çalışmasında (n=188) bu oran %9,5; Tosun ve ark.'nın (25) çalışmasında (n=103) ise %24,3 olarak belirtilmiştir. Ancak İnfüzyon Hemşireleri Derneği ve Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, flebit gelişme oranının %5 ya da daha az olması gerektiğini bildirmektedir (14,26). Araştırma kapsamına alınan hastanedeki flebit gelişme oranının literatürdeki nokta prevalans çalışmalarına göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Yatarak tedavi gören hastalarda PİK ulaşım kolaylığı, olası komplikasyonların gözlemi ve hasta konforu açısından en sıklıkla üst ekstremiteye uygulanmaktadır. Araştırmamızda, ön kola uygulanan PİK'lerde daha fazla (%68,8) flebit geliştiği belirlenmiştir (Tablo 3). Mattox en sık kullanılan PİK uygulama alanının; antekubital fossa ve el üstü olduğunu belirtmektedir (27). Mandal ve Raghu'nun (22) flebit prevalansını saptamak amacıyla tanımlayıcı olarak yaptıkları çalışmada (n=150) alt ekstremitelere; Saini ve ark.'nın (28) intravenöz kateterlerde flebit ve infiltrasyon gelişimini etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada (n=176) ön kola, Simin ve ark.'nın (12) PİK komplikasyonlarının insidansını, şiddetini ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada (n=1428) ise antekubital bölgeye uygulanan kateterlerde flebit gelişme oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir (12,22,28).

PİK uygulaması için tercih edilen bölge kadar tercih edilen kateter numarası da flebit gelişimi açısından risk oluşturabilmektedir. Kateter numarasının küçük olması damar içi mekanik travmayı önlediği için flebit riskini azalttığı bildirilmiştir (29,30). Araştırmamızda flebit gelişen hastalara uygulanan kateter numaraları 22G-20G'dir ve büyük çoğunlukla 20G (%75) numaralı kateterlerde flebit gelişmiştir (Tablo 3). Araştırma kapsamındaki hastalarda kullanılan IV kateterin küçük numaralı olması saptanan flebit prevalansının istendik seviyede olması için önemli bir etken olarak düşünülebilir.

Literatürde flebit prevalansını etkileyen faktörler arasında PİK kalış süresi yer almaktadır. Araştırmada flebit gelişen hastaların %24,9'unun PİK kalış süresi 96 saatten fazla olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Simin ve ark. (12) tarafından periferik intarvenöz kateter komplikasyonlarının insidansı, şiddeti ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan gözlemsel prospektif bir çalışmada (n=1428) 73-96 saat arasında daha fazla flebit görüldüğü belirtilmektedir. Erdoğan ve Denat (17) tarafından Nöroşürji kliniğinde PİK uygulanan hastalarda flebit ve infiltrasyon gelişimi ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada (n=347) 49-72 saat arasında flebit gelişme oranının arttığı belirlenmiştir. Benzer şekilde Tosun ve ark. (25) tarafından PİK'te flebit nokta prevalansını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada (n=103) ise PİK kalış süresi arttıkça daha fazla flebit geliştiği belirtilmektedir. Araştırmanın sonuçları, PİK kalış süresi artan hastalarda flebit görülme oranının artması açısından literatür ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde hipertonic çözeltilerin, KCl içeren sıvıların ve özellikle antibiyotik tedavilerinin vasküler endotele zarar verdiği için flebite neden olduğu bildirilmiştir (31,32). Araştırmamızda flebit gelişen hastaların yarısının (%50) PİK yolu ile antibiyotik tedavisi aldığı belirlenmiştir (Tablo 3). Mandal ile Raghu (22) ve Pasalioğlu ile Kaya'nın (16) yaptıkları çalışmalarda da IV yolla antibiyotik verilmesinin flebit riskini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca literatürde hastaya uygulanan antibiyotik çeşidine göre flebit gelişme oranı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dychter ve ark.'nın (33) çalışmasında, vankomisin, amfoterisin B ve B-laktam gibi antibiyotiklerin flebit gelişimini iki kat artırdığı belirtilmektedir. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada, özellikle PİK ilişkili flebitin Flucloksasilin, Amikasin, Meropenem, Amoksisilin ve Klavulanik asit kullanılan hastalarda Seftriakson ve Sefuroksim kullanılan hastalara göre daha sıklıkla geliştiği bildirilmiştir (29). Bu sonuçlar göz önüne alındığında hemşirelerin PİK yoluyla antibiyotik tedavisi alan hastalarda flebit gelişimi açısından artan risklerin farkında olması ve vasküler endotelde kimyasal travmaya neden olmamak amacıyla kullanılan ilacın türüne göre antibiyotikleri dilüe ederek uygulaması önerilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak; araştırmanın yürütüldüğü hastanede flebit prevalansının %3,98 olduğu ve hastalarda gelişen flebitlerin tamamının 1. derece flebit olduğu saptanmıştır. Flebit oranlarının uluslararası kurumların önerileri ile paralel olması ve saptanan flebit olgularının henüz 1. evrede olması dikkat çekicidir. Flebit gelişimini önlemek ve flebiti erken dönemde saptayarak uygun hemşirelik girişimlerini başlatmak amacıyla PİK takılan bölgenin flebit açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin sorgulanması son derece önemlidir. Flebit

gelişiminin erken dönemde saptanması ile hastanın hastanede kalış süresinin kısaltılmasına ve yaşadığı stresin azaltılmasına ve hemşirelerin iş yükünün ve maliyetin azaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda; flebit gelişimini etkileyen risk faktörlerini belirleyen, bu risk faktörlerini azaltan ve flebit bakımına ilişkin örneklem sayısı yüksek ve çok merkezli deneysel çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmaya başlamadan önce ilgili kurumlardan resmi izin (41303261-799), Gazi Üniversitesi'nden etik kurul izni (evrak tarih ve sayıları: 10.12.2019-E.156425) alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastalara çalışmanın amacı anlatılmış ve onlardan sözlü/yazılı izinleri alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.C.E., Z.G.B., Dizayn: B.C.E., Z.G.B., K.K., Veri Toplama veya İşleme: B.C.E., D.Ö., K.K., Analiz veya Yorumlama: N.D., D.Ö., Z.G.B., Literatür Arama: D.Ö., N.D., B.C.E., K.K., Yazan: N.D., B.C.E., D.Ö., Z.G.B.

Çıkar Çatışması: Mali, kişisel veya akademik olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu veya ticari sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, et al. Use of Short Peripheral Intravenous Catheters: Characteristics, Management, and Outcomes Worldwide. *J Hosp Med*. 2018;13.
- McGuire R, Norman E, Hayden I. Reassessing standards of vascular Access device care: a follow-up audit. *British Journal of Nursing*. 2019;28:4-12.
- Craven FR, Hirnle JC, Jensen S. *Fundamentals of Nursing: Human Health and Function*. 7nd ed. China: Wolters Kluwer Healty/Lippincott Williams &Wilkins; 2013. p. 468-533.
- Potter AP, Perry GA, Stockert AP, et al. *Fundamentals of Nursing*. 8nd ed. Canada: Mosby an Imprint of Elsevier Inc; 2013. p. 908-911.
- Souza AEBR, Oliveira JLC, Dias DC, et al. Nursingcarequalityinperipheralintravenoustherapy: analysisbyindicators. *Cogitare Enferm*. 2014;19:478-484.
- Malach T, Jerassy Z, Rudensky B, et al. Prospective surveillance of phlebitis associated with peripheral intravenous catheters. *Am J Infect Control*. 2006;34:308-312.
- New KA, Webster J, Marsh NM, et al. Intravascular device use, management, documentation and complications: a point prevalence survey. *Aust Health Rev*. 2014;38:345-349.
- Fernández-Ruiz M, Carretero A, Díaz D, et al. Hospital-wide survey of the adequacy in the number of vascular catheters and catheter lumens. *J HospMed*. 2014;9:35-41.
- Keleekai NL, Schuster CA, Murray CL, et al. Improving nurses' peripheral intravenous catheter insertion knowledge, confidence, and skills using a simulation-based blended learning program. *Simul Health*. 2016;11:376-384.
- Phillips DL, Gorski L. *Manual of I.V. Therapeutics, Evidence-Based Practice for Infusion Therapy*. 6nd ed. Philadelphia: F.A. DavisCompany; 2014. p. 545-561.
- Urbanetto Jde S, Peixoto CG, May TA. Incidence of phlebitis associated with the use of peripheral IV catheter and following catheter removal. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2746.
- Simin D, Milutinović D, Turkulov V, et al. Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *J Clin Nurs*. 2018;28:1585-1599.
- Gorski LA. *The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice*. Home Healthc. Now. 2017;35:10-18.
- Infusion Nurses Society. *Infusion Nursing Standards of Practice*. *J Infus Nurs*. 2006;29(1 Suppl):S1-92.
- Washington GT, Barrett R. Peripheral phlebitis. *J Infusion Nurs*. 2012;35:252-258.
- Pasalioğlu KB, Kaya H. Catheter indwell time and phlebitis development during peripheral intravenous catheter administration. *Pak J Med Sci*. 2014;30:725-730.
- Erdoğan BC, Denat Y. The development of phlebitis and infiltration in patients with peripheral intravenous catheters in the neurosurgery clinic and affecting factors. *Int J Caring Sci*. 2016;9:619-629.
- McCallum L, Higgins D. Care of peripheral venous cannula sites. *Nursing Times*. 2011;108:12-15.
- Groll D, Davies B, Mac Donald J, et al. Evaluation of the psychometric properties of the phlebitis and infiltration scales for the assessment of complications of peripheral vascular Access devices. *Infusion Nurses Society*. 2010;33:385-390.
- Salgueiro-Oliveira A, Parreira P, Veiga P. Incidence of phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: the influence of some risk factors. *Aust J Adv Nurs*. 2012;30:32-39.
- Beccaria LM, Contrin LM, Werneck AL, et al. Incidence of phlebitis in adult patients. *J Nurs UFPE on line*. 2018;12:745-752.
- Mandal A, Raghu K. Study on incidence of phlebitis following the use of peripheral intravenous catheter. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:2827-2831.
- Atay S, Sen S, Cukurlu D. Phlebitis-related peripheral venous catheterization and the associated risk factors. *Niger J Clin Pract*. 2018;21:827-831.
- Washington GT, Barrett R. Peripheral phlebitis: a point-prevalence study. *J Infus Nurs*. 2012;35:252-258.
- Tosun B, Arslan BK, Özen N. [Phlebitis associated with peripheric venous catheter development and knowledge of nurses on evidence-based practices: point prevalence study]. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2020;12:72-82.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
- Mattox EA. Complications of Peripheral Venous Access Devices: Prevention, Detection, and Recovery Strategies. *Crit Care Nurse*. 2017;37:e1-e14.
- Saini R, Agnihotri M, Gupta A, et al. Epidemiology of infiltration and phlebitis. *Nursing and Midwifery Research Journal*. 2011;7:22-33.
- Salma U, Sarker MAS, Zafrin N, et al. Frequency of peripheral intravenous catheter related phlebitis and related risk factors: A prospective study. *Journal of Medicine*. 2019;20:29-33.
- Gallant P, Schultz AA. Evaluation of a visual infusion phlebitis scale for determining appropriate discontinuation of peripheral intravenous catheters. *J Infus Nurs*. 2006;29:338-345.
- Urbanetto JS, Freitas APC, Oliveira APR, et al. Risk factors for the development of phlebitis: an integrative review of literature. *Rev Gaúcha Enferm*. 2017;38:e57489.
- Singh R, Bhandary S, Pun KD. Peripheral intravenous catheter related phlebitis and its contributing factors among adult population at KU Teaching Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2008;6:443-447.
- Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. *J Infus Nurs*. 2012;35:84-91.

Emergency Physicians' Approach to Minor Head Trauma in Pediatric Patients

Acil Serviste Görev Yapan Hekimlerin Minör Kafa Travmalı Çocuk Hastalara Yaklaşımı

© Mehmet Kubilay Gökçe¹, © Özlem Güler¹, © Hakan Hakkoyunmaz¹, © Ali İhsan Kilci¹, © Cebirail Öztürk¹, © Murat Tepe¹, © Evren Ekingen²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

²Batman State Hospital, Emergency Medicine Specialist, Batman, Turkey

Abstract

Objectives: To investigate the use of tomography in children with head trauma by emergency department physicians, the frequency of their applying clinical decision-making rules (CDMRs), and the factors playing a role in the decision of tomography use.

Materials and Methods: Our 19 question-survey was applied to physicians working in different statuses in the emergency departments of various hospitals in our country.

Results: Three hundred and six physicians participated in our study. The rate of tomography use in pediatric patients with minor head trauma was reported by physicians as follows: One hundred and three physicians stated as 10% or less, 60 as between 11% and 25%, 39 as between 26% and 50%, and 104 as 50% or more. 39.5% of the participants stated that they applied CDMRs when making a computed tomography (CT) decision, 42.8% stated that they decided according to their clinical experience, 6.2% stated that they made the decision with the recommendation of a consultant. 36.6% of the physicians stated that they were threatened and insulted for not performing a CT scan and 6.9% stated that they were subjected to verbal and physical attacks. The reason for the increase in tomography use was defined as the fear of malpractice by 56.2%, family pressure by 22.2% and desire to conclude the patients quickly in a busy working environment by 8.2% participants.

Conclusion: It was observed that the rate of application of CDMRs by physicians was low and the rate of tomography use was high. Medico-legal concerns, the pressure of families, and patient overcrowdedness in the emergency room took the top three places among the reasons for this.

Key Words: Emergency Department, Computerized Tomography, Pediatric Head Trauma, Clinical Decision-Making Rules

Öz

Amaç: Bu çalışmada acil servis hekimlerinin kafa travmalı çocuk hastalardaki tomografi kullanımlarını, klinik karar verme kurallarını (KKK) ne kadar uyguladıklarını ve tomografi kullanım kararının verilmesinde rol oynayan etmenleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ülkemizdeki çeşitli hastanelerin acil servislerinde farklı statülerde görev yapan hekimlere 19 soruluk anketimiz uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza 306 hekim katıldı. Minör kafa travmalı çocuk hastalardaki tomografi kullanım oranlarını hekimlerin 103'ü %10 ve altında, 60'ı %11-25 arasında, 39'u %26-50 arasında ve 104'ü %50 ve üzerinde olarak belirtti. Katılımcıların %39,5'i bilgisayarlı tomografi (BT) kararı verirken KKK'yi uyguladığını, %42,8'i kendi klinik tecrübelerine göre, %6,2'si konsültan önerisiyle karar verdiğini belirtti. Hekimlerin %36,6'sı BT çekmediği için tehdit ve hakarete uğradığını, %6,9'u sözlü ve fiziksel saldırıya maruz kaldığını ifade etti. Tomografi kullanımındaki artışın nedenini katılımcıların %56,2'si malpraktis korkusu, %22,2'si aile baskısı, %8,2'si yoğun çalışma ortamında hastayı hızlı sonuçlandırma olarak tanımladı.

Sonuç: Hekimlerin KKK'yi uygulama oranlarının düşük ve tomografi çekme oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun nedenleri arasında medikolegal endişeler, ailelerin baskısı ve acil servisteki hasta yoğunluğu ilk üç sırayı almıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Bilgisayarlı Tomografi, Çocuk Kafa Travması, Klinik Karar Verme Kuralları

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Özlem Güler

Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Phone: +90 533 413 13 25 E-mail: ozlemguler81@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1444-7730

Received/Geliş Tarihi: 22.09.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 11.03.2021

©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.



Introduction

Nearly seven hundred and fifty thousand children apply to emergency services for head trauma in the United States per year (1). Traumatic brain injury (TBI) due to head trauma is the most important cause of death and disability in children worldwide. TBI causes 7,400 deaths and 60,000 hospitalizations per year for patients under 18 years old in the USA (2).

Head trauma is classified according to Glasgow Coma Scale (GCS) as; GCS 14-15 mild, GCS 9-13 moderate, and GCS 3-8 severe head trauma (3). More than 90% of patients presenting to the emergency department with head trauma are mild head trauma, while approximately 4-7% of patients have clinically significant brain injuries and less than 1% require acute surgery (1,4).

Brain tomography is the standard test for emergency diagnosis of intracranial injuries (1). While the general approach for moderate and severe head trauma is using brain tomography, the use of brain tomography in patients with mild head trauma is controversial (3). Tomography use requires sedation in children, also causes radiation exposure, and increases health care costs. It was reported that the risk of cancer increases 2-3 times in the first 22 years of life due to computerized tomography (CT) imaging (5). Conversely, failure to perform tomographic imaging in a patient with a clinically indicated CT scan may lead to skipping in the diagnosis of TBI, which may harm the patient (1).

The decision using tomography in children with head trauma is often made by emergency physicians according to the clinical suspicion of TBI and has great diversity among physicians. No symptom or finding alone is a reliable marker to describe the severity of the intracranial injury (4,5). Therefore, clinical decision-making rules (CDMRs) have been developed to reduce the use of tomography and to standardize the applications in children with head trauma. Of these, Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury (CATCH), and Children's Head Injury Algorithm for the Prediction of Important Clinical Events (CHALICE) are the three best known (4,6).

Although there are validated CDMRs, awareness, and prevalence of these rules vary between different countries. In this study, we aimed to investigate the rate of tomography use, CDMR use, and other factors affecting the decision for tomographic imaging in pediatric head trauma among emergency medicine physicians working in Turkey.

Materials and Methods

Our study is a survey included demographic data of emergency physicians such as age, gender, title, year of

professional experience, and some questions about frequency of tomography use, CDMRs use, and factors affecting tomographic imaging decision in pediatric head trauma. Consent was obtained from Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (date: 10.10.2018, approval number: 2018/08/01).

Practitioners, specialists, research assistants, and academicians working in emergency departments of hospitals in different regions of our country were reached and informed about our survey by using face to face, telephone, and e-mail methods. The questionnaire was completed by the physicians who agreed to participate in our survey, which consisted of 19 questions without the names and signatures of the participants. The first six questions of our questionnaire were related to the sociodemographic data of the participants. In the second part of the questionnaire, the attitudes of the physicians to the pediatric head trauma patients, and the factors affecting the tomography decision were questioned. The entire questionnaire was included in Appendix 1.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences-20 was used for statistical analysis of the data obtained. Descriptive statistics were shown as mean \pm standard deviation for continuous variables. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. A chi-square test was used to compare categorical variables. For comparison of continuous variables, ANOVA and independent-sample t-tests were used according to the number of groups. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Three hundred and six physicians voluntarily participated in the study between 03 October 2018 and 03 April 2019. All physicians completed our 19-question survey. The demographic data of the participants were given in Table 1 and Figure 1.

The rate of requesting tomography was independent of the physician's age ($p=0.828$). No difference was found between the criteria based on the decision of the tomography and the age of the physician ($p=0.599$). The rate of using CDMRs was independent of age ($p=0.808$). Exposure to violence for not making tomographic imaging decisions wasn't related to the age of the physicians ($p=0.617$).

The percentage of tomography requests was higher in the female gender ($p=0.020$). The percentage of tomography use was found as $30.96 \pm 25.69\%$ in men and $39.01 \pm 28.83\%$ in women. Factors affecting the decision to request tomography ($p=0.874$) and the rate of using CDMRs ($p=0.517$) were similar in both genders. There was no difference between genders in terms of exposure to violence ($p=0.383$).

There was no difference in the percentage of asking for tomography among physicians working in the university hospital, public hospital, and private hospital ($p=0.919$). The criteria used for tomography decisions in all institutions were similar ($p=0.193$). The rate of using CDMRs was similar among institutions ($p=0.303$). There was no difference between the institutions in terms of violence rates ($p=0.878$).

The distribution of tomography usage rate by physicians according to the title in pediatric patients presenting with

Table 1: Demographic characteristics of the participants

		Mean	Standard deviation
Age		31.88	6.55
		Frequency	Percentage (%)
Sex	Male	225	73.5
	Female	81	26.5
Institution of the Participants	State	222	72.5
	University	74	24.2
	Special	10	3.3
Title	General practitioner	132	43.1
	Emergency medical specialist	94	30.7
	Research assistant	56	18.3
	Faculty member	24	7.8
Professional Experience	0-1 year	97	31.7
	2-5 years	110	35.9
	6-10 years	60	19.6
	10 years and above	39	12.7

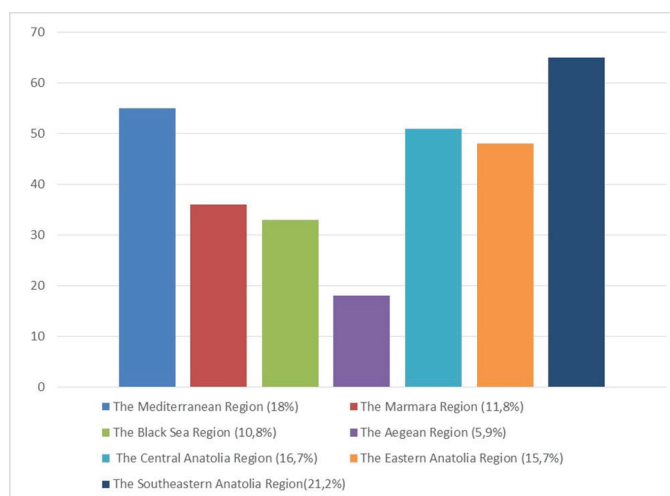


Figure 1: Distribution of participants by geographical regions of Turkey

minor head trauma was shown in Table 2. No relationship was found between the titles of the clinicians and the tomography usage percentages ($p=0.800$). The criteria used to make a tomography decision were similar in all titles ($p=0.820$). The rate of using CDMRs did not differ by title ($p=0.303$). Exposure rates to violence were also similar among physicians in all titles ($p=0.446$).

Tomography usage percentages in the regions were given in Table 3. There was a significant difference between geographical regions in terms of tomography usage rates ($p<0.01$). The percentage of clinicians requesting tomography was significantly higher in the Southeastern Anatolia Region ($p<0.001$). The rates of using CDMRs were similar among regions ($p=0.075$). There was no difference between regions in terms of exposure to violence ($p=0.646$).

There was not any difference between the professional experience of the physicians participating in the study and the percentage of asking tomography ($p=0.615$). Criteria that considered important when making tomography decisions differed with professional experience ($p<0.001$). Physicians whose professional experience is between 0-1 years act with the recommendation of the consultant when making a tomography decision ($p<0.05$) and those with more than 5 years of professional experience use their clinical experience at

Table 2: Distribution of tomography usage rates according to titles

	General practitioner	Emergency medical specialist	Research assistant	Faculty member	Total
10% and below	46 (34.8%)	32 (34%)	17 (30.4%)	8 (33.3%)	103 (33.7%)
11% to 25%	32 (24.2%)	13 (13.8%)	8 (14.3%)	7 (29.2%)	60 (19.6%)
26% to 50%	9 (6.8%)	17 (18.1%)	11 (19.6%)	2 (8.3%)	39 (12.7%)
50% and above	45 (34.1%)	32 (34%)	20 (35.7%)	7 (29.2%)	104 (34.0%)
Total	132 (100%)	94 (100%)	56 (100%)	24 (100%)	306 (100%)

Table 3: Tomography usage percentages in the regions

Region	Tomography Usage Percentage
The Mediterranean Region	21.72±21.31
The Marmara Region	24.47±19.72
The Black Sea Region	21.96±18.78
The Aegean Region	44.55±25.74
The Central Anatolian Region	23.35±19.41
The Eastern Anatolia Region	33.91±32.81
The Southeastern Region	56.98±21.61

a similar rate ($p>0.05$). Verbal and physical assault events were also higher in the first year of the profession ($p=0.034$).

32.7% ($n=100$) of the physicians reported that 500 or less, 37.3% ($n=114$) between 500 and 1000, 10.8% ($n=33$) between 1000 and 1500, 19.3% ($n=59$) 1500 or more patients are examined daily in the clinic where they were working. Hospital groups formed according to the number of patients examined daily and tomography request percentages in these groups were given in Table 4. Tomography request percentages were different from each other in hospital groups formed according to the number of patients examined daily ($p<0.001$). Subgroup analysis of tomography request percentages between hospital groups was given in Table 5. It was determined that as the number of patients examined daily increases, the tomography demand rates increase. The number of patients examined daily is over 1000 significantly increases the percentage of tomography requests. There was a significant difference in terms of exposure to violence in the hospitals grouping made based on the number of patients examined ($p=0.043$). Employees in hospitals where the number of patients examined daily are 1500 and above were found to be more verbally and physically attacked ($p<0.05$).

93.5% ($n=286$) of the physicians can perform 24-hour tomography in their clinics. Participants answered the question whether the 24-hour radiology report is written for the tomography taken in your hospital as follows: 51.3% ($n=157$) of the participants replied that it can be written for 24 hours, 7.5% ($n=23$) during working hours, 30.1% ($n=92$) is not written, but verbal reports can be obtained for emergency cases and 11.1% ($n=34$) no written or verbal report is available. There was no significant difference in the percentage of tomography

Table 4: Hospital groups formed according to the number of patients examined daily and tomography request percentages in these groups

Hospitals According to the Number of Patients Examined Daily	Tomography Request Percentage
<500	30.68±23.94
500-1000	26.57±25.49
1000-1500	43.33±28.33
>1500	42.79±28.42

Table 5: Subgroup analysis of tomography request percentages among hospital groups

Comparison of Hospitals According to the Number of Patients Examined Daily	p-value
<500-(500-1000)	0.653
<500-(1000-1500)	0.023
<500->1500	0.024
(500-1000)-(1000-1500)	<0.01
(500-1000)->1500	<0.001
(1000-1500)->1500	0.960

use between the clinics that can perform tomography for 24 hours and those that can not ($p=0.862$). There was no difference between the hospitals' ability to write reports to the CT scans and the percentage of tomography use ($p=0.470$).

Regarding tomography usage rates in children with minor head trauma; 6.2% ($n=19$) of the participants stated that all children with head trauma underwent routine brain tomography. 23.5% ($n=72$) of the participants have written rules about the management of pediatric head trauma patients in their clinics. 39.5% ($n=121$) of the physicians were found to make their tomography decision according to the CDMRs designed for children with head trauma. The presence of written rules on the management of pediatric patients with head trauma in the studied clinic did not affect the percentage of tomography use ($p=0.599$). The criteria that physicians take into consideration when making a tomography decision in children with minor head trauma were given in Figure 2.

The opinions of the participants on some issues related to the use of tomography in the emergency department were taken in the 15th question of our questionnaire. The responses were given in Table 6.

The answers gave by the participants to the question "What do you think is the most important reason for the increase in tomography use" were listed in Table 7.

Of the participants, 53 (17.3%) were threatened for not taking a CT scan, 59 (19.3%) were insulted, 1 (0.3%) was subjected to physical violence, 20 (6.5%) were subjected to verbal and physical violence and 173 (56.5%) of the participants stated that they did not encounter any verbal or physical attacks.

While 290 (94.8%) of the physicians participated in our study thought that CDMRs are necessary for decision making of tomography in children with minor head trauma, 16 (5.2%) of them expressed the opposite opinion.

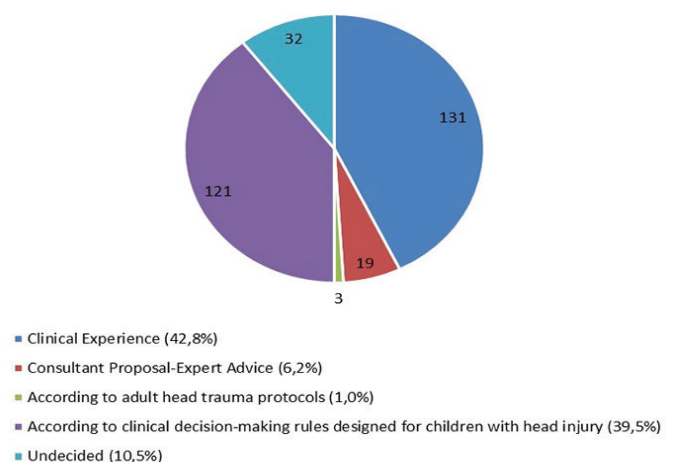


Figure 2: The criteria that physicians take into consideration when making a tomography decision in children with minor head trauma

Two hundred fifty (81.7%) of the physicians gave positive opinions and 56 (18.3%) of them gave negative opinions regarding whether the rate of tomography use will decrease when CDMRs are applied.

Discussion

Childhood head trauma is a very important public health problem. The number of applications to the emergency department is more than 1.2 million annually due to blunt head trauma in the United States. More than 500 thousand of them are children under the age of 15. The number of pediatric patients admitted to the emergency department increases each year due to head trauma (5,7). Although rates of TBI-related emergency department visits increased by 70%, the hospitalization rates only have increased by 11%. This is because 75% of patients visiting the emergency department for head injuries only have mild TBI, which do not require hospital admission for observation or any intervention (2). Computed cranial tomography (CCT) is the gold standard diagnostic method for determining TBI in patients with head injury (8). It has a rapid acquisition time, is easy to interpret, it has reliable results, it can identify TBIs rapidly and accurately, potentially reducing morbidity and mortality (9). CCT is not optimal for all patients because there are lots of

trauma patients, but a few of them have intracranial pathology (3). It has been reported in studies that only 4.1% of patients with minor head trauma undergoing tomography had TBI and 0.6% had surgical intervention (10). Also, tomography costs are high and children need to be transported to an environment other than the emergency room to be applied. Sedation is often required for tomography in children, and most importantly, children are exposed to radiation during shooting (9).

Nowadays brain CT is performed in the majority of patients presenting with head trauma and since the access to tomography is easier all around the world, the imaging is increasing significantly (7). Therefore, CDMRs have been developed for children with minor head trauma to safely and efficiently reduce the rate of tomography use without harming patients in recent years (11). Several studies were published and several protocols were recommended in many countries. PECARN is used in the United States, CHALICE in the UK, and the CATCH in Canada (4,12). PECARN is the most commonly used in the world and our country (13).

In this study we conducted for physicians who decide on the management of pediatric patients with head trauma, we investigated their applications in pediatric patients with minor head trauma, the extent to which they use the prepared guidelines, and the factors that they are affected when making a CT decision. Our study is the first study investigating the tomography usage rate of emergency medicine physicians in Turkey in minor head trauma in the pediatric age group, the frequency of application of CDMRs, and the factors that cause tomography overuse. Previous studies were related to the awareness and validation of CDMRs.

Clinicians were most likely to obtain CT scans, despite low suspicion of clinically important TBI (5). In a prospective cohort study conducted by Osmond et al. (10) it was reported that 52.8% of 3,866 children who applied to their clinics due to minor head trauma underwent CCT at the time of admission and the remaining 1,823 (47.2%) patients were discharged directly from the emergency department. In another retrospective study conducted by Stein (14), 1,538 patients applied with minor head trauma whose GCSs were 15 and experienced temporary amnesia after trauma routinely underwent CCT, but no pathology was observed in 1339 (87.1%) of these patients. Information about the indications for the taking of CCT could not be found in this article. Only 6.2% (n=19) of physicians who participated in our study directly apply CCT without any criteria for minor head trauma patients admitted to the emergency department. A study of Di et al. (15) included emergency physicians and neurosurgeons in China found that brain tomography was over-used and this rate was around 90%. In our study, 34.1% of physicians stated that they request CCT more than 50% of their patients. In a prospective cohort analysis by Kuppermann et al. (13), records of 42,412 minor head trauma pediatric patients

Table 6: Participants' opinions on the use of tomography

	Agree	Disagree
Tomography increases the risk of cancer in children	241	65
The smaller the age, the higher the risk of radiation-induced cancer	206	100
The families' request for tomography affects my decision	186	120
Fear of malpractice affects my decision	229	77
The educational level of the families affects my tomography decision	157	149
Easy accessibility of tomography increases the rate of tomography	190	116
Shortage of space in stay unit increases the rate of tomography request	112	194

Table 7: The answers gave by the participants to the question "What do you think is the most important reason for the increase in tomography use?"

Replies	Frequency	Percentage
Fear of malpractice	112	56.2
Family pressure and concerns	68	22.2
To conclude the patients quickly in a busy working environment	25	8.2
Being easily accessible to tomography	20	6.5
Other reasons	21	6.9
Total	306	100

admitted to their center were examined, and was found that 14969 (35.3%) of these patients were requested CCT. In our study, only 33.9% of physicians took CCT in children with minor head trauma at a similar rate with this literature.

Although the use of CCT in moderate and severe pediatric head trauma has been accepted in the literature, the indications for the use of CCT in minor head trauma are still controversial (16). In a survey conducted by Eagles et al. (17), 86% of the emergency medicine physicians working in Canada were aware of the established CDMRs related to head trauma, however, the usage rate of these rules was found to be about 57%. In the same study, it was stated that physicians in the USA knew these rules at a rate of 66%, but only 21% applied these rules. Özan and Ataç (18) organized a study among the physicians who work in Turkey and care for adult head trauma patients, it was found that 60.2% of emergency physicians were aware of CDMRs that have been created for adult head trauma and 52.7% of them applied these rules. Also in our study, it was seen that 63.7% of the physicians were aware of the CDMRs for pediatric head trauma patients and 39.5% of them applied these rules.

There may be several different reasons why tomography usage percentages are found to be higher in women in our study. As female physicians are physically more delicate, they may be more exposed to the imaging insistence of patients' relatives. Tomographic imaging rates may be higher in women in order not to argue with patient relatives and not to be exposed to verbal or physical attacks.

Percentages of asking tomography and application rate of CDMRs were similar in all institutions and all titles. We expected to have lower tomography usage rates in university hospitals. Due to the lack of a gradual referral system in our country, patients can apply to the hospital that they want. For this reason, hospitals in our country have similar characteristics and number of patients. Since there is no national guideline to be followed by physicians when making a tomography decision, these recommended guidelines may be less assumed and used.

Tomography requests were higher in the Southeastern Anatolia region in our study. There are large families in this region and people act together. This situation causes the presence of a large number of relatives together with the patient in the hospitals. Security precautions in this region may be insufficient in moving a large number of patients' relatives away from the emergency room. As a result, this condition may create pressure on physicians' decisions.

There was no difference between the years of professional experience of the physicians who filled our questionnaire and the percentage of tomography requests. However, the criteria that physicians were concerned about making tomography decisions were different. Physicians, whose professional experience was between 0-1 years were mostly acting with

the recommendation of a consultant physician and less apply CDMRs. It was determined that verbal and physical assault events experienced by physicians were also higher in the first year of the profession. The reasons for these may be those newly graduated physicians may have less confidence in managing the crowded emergency department. Additionally, they may not have sufficient experience in making quick and accurate decisions and dealing with impatient patient relatives. It may be beneficial to organize in-service training programs about emergency department management and communication with patients' relatives for physicians with limited experience. Also, creating pocket cards with clinical decision-making algorithms can provide ease of use. Written CDMRs in a certain place may not be useful in overcrowded clinics. Because no significant difference was found between the physicians who had written decision-making rules in their clinic and those who had not in terms of tomography use in our study.

In our study, it was determined for the first time that the crowd in hospitals was an important factor in tomography overuse. As the number of patients examined daily in hospitals increased, the rates of tomography requests were found to increase. In subgroup analysis, it was determined that the number of patients examined daily more than 1000 significantly increased the tomography request percentages. One of the reasons for this may be the physician's thought of providing patient circulation in the emergency room. Because the physicians participating in our survey reported that to conclude the patient quickly in the busy working environment in the third place among the reasons for the tomography overuse. It has been determined that the people who work in hospitals where the number of patients examined daily is 1500 and above are exposed to more verbal and physical attacks. The crowded environment may increase the agitation of patients and their relatives. To reduce unnecessary examinations and imaging, measures should be taken to reduce the number of patients examined in the emergency departments daily. Measures such as the more active use of the family medicine departments and the establishment of a phased referral system may help in this regard.

Although there are many publications in the literature about the necessity of CDMRs in pediatric patients with head trauma, there are not enough studies performed among physicians related to the usage of them. In our study, 42.8% of the participants stated that they decided to make CCT according to their clinical experience and 94.8% of the physicians agreed on the necessity of CDMRs. Although the majority of physicians confirm the necessity of CDMRs, the low rate of clinical use indicates that other factors are also effective in this regard. The most common factors that physicians participated in our survey complained were the fear of malpractice and the request of the families to take CCT. In the study, Özan and Ataç (18) reported

that malpractice anxiety was seen in 73.6% of the emergency department physicians as the reason for not applying CDMRs in minor head injury in adults. This rate was similar (75.5%) in our study. The rate of emergency physicians who decided upon the expectations of patients and/or their relatives about taking CCT was 72.6% in the same study (18). The rate of the participants who thought that the family's request to take a CT scan affected their decision was found to be 60.1% in our study. We believe that the proportional difference is due to the fact that our study included only pediatric patients and physicians were more careful when making imaging decisions because of the negative effects of radiation on children.

There are strong recommendations comparing the prediction rules and clinical suspicion before the widespread use of the CDMRs. Understanding the performance of the prediction rules by comparing them with clinical suspicion can help clinicians adopt these rules and increase the use of appropriate CT in pediatric patients with blunt head injury (5). The majority of physicians also think that CDMRs are necessary and effective in our study.

Study Limitations

Our study has some limitations. Firstly, the tomography usage percentages stated by the physicians participating in the study are subjective and approximate. It may not precisely reflect the actual proportions. There is no national guideline that determines the criteria for tomographic imaging in children with minor head trauma in our country. While investigating the rate of using CDMRs, it is not questioned which country's algorithm is used by the physicians. Our survey covers physicians working in hospitals in city centers and does not contain information about the approaches in the districts.

Participation from all geographic regions of Turkey is important to reflect the national data on this subject and this is one of the strengths of our study. It is also important that it is the first study about this issue and may shed light on future studies.

Conclusion

Our study contains valuable data about emergency doctors' tomography requesting rates in pediatric patients with minor head trauma, awareness of CDMRs, and their usage rates and other factors that cause of tomography overuse. Although the majority of our participants were aware of the CDMRs, the rate of application of these rules was still low. Physicians mostly use their own clinical experience when deciding to take CCT to pediatric patients with minor head trauma. The most important reasons for this were medicolegal concerns, the families' insistence on CCT, and the patient's overcrowdedness in the emergency department.

Thus, to increase the awareness of CDMRs, it may be beneficial to organize in-service training programs especially for physicians in the first year of the profession. With the creation and standardization of national clinical decision-making algorithms in our country, establishing the necessary legal arrangements in this regard may reduce the medicolegal concerns of physicians. We believe that raising public awareness by creating public service announcements about the negative effects of radiation on children will reduce families' insistence on tomographic imaging and therefore violent incidents. Thus unnecessary imagings, workload, and health-care costs can be reduced.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (date: 10.10.2018, approval number: 2018/08/01).

Informed Consent: Participants were informed about the study. Participation was provided on a voluntary basis.

Peer-reviewed: Externally peer reviewed

Authorship Contributions

Concept: Ö.G, M.K.G., Design: Ö.G., M.K.G., Data Collection or Processing: M.K.G., H.H., A.İ.K, M.T., C.Ö., E.E., Analysis or Interpretation: Ö.G., M.K.G., Literature Search: Ö.G., M.K.G., H.H., A.İ.K, M.T., C.Ö., E.E., Writing: Ö.G., M.K.G.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: There are no financial supports.

References

1. Marin JR, Weaver MD, Barnato AE, et al. Variation in emergency department head computed tomography use for pediatric head trauma. *Acad Emerg Med.* 2014;21:987-995.
2. Azim A, Jehan FS, Rhee P, et al. Big for small: Validating brain injury guidelines in pediatric traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83:1200-1204.
3. Durgun HM, Tektas E, Zengin Y, et al. Are pediatric emergency care applied research network rules (PECARN) sufficient for computed cranial tomography decision in pediatric patients with mild head trauma? *J Clin Exp Invest.* 2016;7:35-40.
4. Singh N, Singhal A. Challenges in minor TBI and indications for head CT in pediatric TBI—an update. *Childs Nerv Syst.* 2017;33:1677-1681.
5. Atabaki SM, Hoyle JD Jr, Schunk JE, et al. Comparison of Prediction Rules and Clinician Suspicion for Identifying Children With Clinically Important Brain Injuries After Blunt Head Trauma. *Acad Emerg Med.* 2016;23:566-575.
6. Oakley E, May R, Hoepfner T, et al. Computed tomography for head injuries in children: Change in Australian usage rates over time. *Emerg Med Australas.* 2017;29:192-197.
7. Blackwell CD, Gorelick M, Holmes JF, et al. Pediatric head trauma: changes in use of computed tomography in emergency departments in the United States over time. *Ann Emerg Med.* 2007;49:320-324.
8. Atmış A, Tolunay O, Çelik T, et al. Dilemma in Pediatric Head Trauma: Is Cranial Computed Tomography Necessary or Not in Minor Head Traumas? *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2016;3:27-31.

9. Abouzeid A, Shaban M, Emam T, et al. Evaluation of Computed tomography (CT) scan ordering in children with mild head injury at Emergency Department at Suez Canal University Hospital. *Int J Surg Med.* 2018;4:7-12.
10. Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, et al. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ.* 2010;182:341-348.
11. Burns EC, Grool AM, Klassen TP, et al. Scalp Hematoma Characteristics Associated With Intracranial Injury in Pediatric Minor Head Injury. *Acad Emerg Med.* 2016;23:576-583.
12. Da Dalt L, Parri N, Amigoni A, et al. Italian guidelines on the assessment and management of pediatric head injury in the emergency department. *Ital J Pediatr.* 2018;44:7.
13. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet.* 2009;374:1160-1170.
14. Stein SC. Minor head injury: 13 is an unlucky number. *J Trauma.* 2001;50:759-760.
15. Di F, Gao Q, Xiang J, et al. Clinical Practice Experiences in Diagnosis and Treatment of Traumatic Brain Injury in Children: A Survey among Clinicians at 9 Large Hospitals in China. *PLoS One.* 2015;10:e0142983.
16. Kocyigit A, Serinken M, Ceven Z, et al. A strategy to optimize CT use in children with mild blunt head trauma utilizing clinical risk stratification; could we improve CT use in children with mild head injury? *Clin Imaging.* 2014;38:236-240.
17. Eagles D, Stiell IG, Clement CM, et al. International survey of emergency physicians' priorities for clinical decision rules. *Acad Emerg Med.* 2008;15:177-182.
18. Özan E, Ataç GK. Computed tomography use in minor head injury: attitudes and practices of emergency physicians, neurosurgeons, and radiologists in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24:121-128.

Appendix 1: The entire questionnaire

1- Age

2- Gender
Male ()
Female ()

3- Institution you work for
State ()
University ()
Special ()

4- Your title
General Practitioner ()
Emergency Medical Specialist ()
Research Assistant ()
Faculty Member ()

5- In which geographical region do you work?

6- How many years have you been working in this branch?

7- What is the average daily number of patients examined in your clinic?
<500
500-1000
1000-1500
>1500

8- Can computerized tomography be performed 24 hours in your clinic?
Yes ()
No ()

9- Is a radiology report written on the tomographies you have taken?
Is written 24 hours
Is written during working hours
The report is not written, but a verbal report is received for emergency cases.
The report is not written

10- Is tomography routinely performed for all children who apply with head trauma in the clinic where you work?
Yes ()
No ()

11- How many percent of pediatric patients do you perform tomography who apply with a head injury?

12- Are there written rules about the management of pediatric patients with head trauma in the clinic you are working in?
Yes ()
No ()

Appendix 1 continued

13- How do you decide to take tomography in pediatric patients with minor head trauma?

Based on Clinical Experience ()
According to consultant and expert physicians recommendations ()
According to adult head injury protocols ()
According to the clinical decision-making rules designed for children with head injury ()
Undecided ()

14- Have you ever heard of clinical decision making rules designed for children with head trauma (CATCH, PECARN; CHALICE) before?
I did not hear ()
I heard, but I don't use them ()
I use them sometimes ()
I don't use ()

15- Can you indicate your opinion on the following items?
Tomography increases the risk of cancer in children ()
The risk of radiation-induced cancer increases as the child's age decreases ()
Families' tomography request affects my tomography decision ()
Fear of malpractice affects my tomography decision ()
The easy accessibility of tomography increases the tomography usage rate ()
The lack of space in the observation room increases the tomography usage rate ()

16- What do you think is the most important reason for increasing tomography use? Please specify.

17- Have you been exposed to violence because you do not want to request a tomography?
I was threatened ()
I was insulted ()
I was physically attacked ()
I was exposed to verbal and physical attack ()
I was not exposed to any violence ()

18- Do you consider the necessity of generally accepted clinical decision-making rules for pediatric patients with minor head trauma?
Yes ()
No ()

19- Do you think that applying clinical decision-making rules will reliably reduce tomography use?
Yes ()
No ()

PECARN: Pediatric Emergency Care Applied Research Network, CATCH: Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury, CHALICE: Children's Head Injury Algorithm for the Prediction of Important Clinical Events

Çocuklarda Kronik Karın Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve Maliyet Analizi

Evaluation of Children with Chronic Abdominal Pain and Cost Analysis

© Göksel Vatansever¹, © Aydan Kansu Tanca², © Ceyda Tuna Kırsacıoğlu², © Arzu Meltem Demir², © Zarife Kuloğlu²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik karın ağrısı (KKA) olan çocuklarda öykü, fizik inceleme ve tanıya yönelik yapılan tetkikler ile organik ve fonksiyonel karın ağrısının sıklığının belirlenmesi ve tetkiklerin hasta başına maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk gastroenteroloji polikliniğinde KKA ile izlenen 4-18 yaş arası çocukların geriye dönük olarak demografik verileri, öykü özellikleri, alarm belirti/bulgu varlığı, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme, endoskopik ve histopatolojik bulguları değerlendirildi. Olguların tanı aşamasında yapılan tetkiklerinin toplam maliyeti ve hasta başına maliyeti hesaplandı.

Bulgular: KKA olan 324 hastanın (yaş ortalaması 11,26±3,80 yıl, %67'si kız), 222'si (%68,3) fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİB), 102'si (%31,7) organik nedenli karın ağrısı tanısı aldı. Organik nedenli karın ağrısı grubunda gastrit (%31,1), gastroözofageal reflü (%22,6), *Helikobakter pilori* enfeksiyonu (%19,8) ve çölyak hastalığı (%7,5) saptandı. FGİB grubunu ise fonksiyonel dispepsi (%40,1), fonksiyonel karın ağrısı (%32,5), fonksiyonel kabızlık (%21,5), irritabl bağırsak sendromu (%5,5) ve siklik kusma (%0,4) oluşturdu. Kusma (p=0,01), karın ağrısının 1 saatten uzun sürmesi (p=0,01), şiddetli olması (p=0,01) ve uykudan uyandırması (p=0,014), kilo kaybı (p=0,045), ateş (p=0,035), artrit (p=0,014) ve üst gastrointestinal sistem kanaması (p=0,011) öyküsü, fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu varlığı (p=0,01) organik nedenli karın ağrısında daha sıkı. Tanı için yapılan tetkiklerin hasta başı maliyeti organik nedenli KKA'da (163,79 TL), FGİB'ye göre (50,66 TL) yaklaşık 3 kat fazlaydı.

Sonuç: Çocukluk çağında KKA'nın en sık nedeni FGİB'ye bağlı karın ağrısıdır. Alarm belirtilerinin varlığı, daha çok organik nedenleri düşündürmektedir. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile organik nedenler dışlanabilmekte, gereksiz maliyetler önlenabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karın Ağrısı, Gastrit, Dispepsi, Maliyet

Abstract

Objectives: We aimed to identify the frequency of functional and organic abdominal pain by history, physical examination and diagnostic tests in children who presented with chronic abdominal pain (CAP) and to determine the cost per patient.

Materials and Methods: The children who presented to pediatric gastroenterology outpatient clinic with CAP, aged 4-18 years, were reviewed for demographic data, history, physical examination, laboratory, imaging, endoscopic and histopathological findings retrospectively. The total cost of examinations performed at the diagnosis stage of the cases and the amount per patient were calculated.

Results: Among 324 patients (11.26±3.80 years, 67% female), 222 (68.3%) patients were detected to have functional abdominal pain due to functional gastrointestinal disorders (FGID) and 102 (31.7%) were found to have organic causes. Gastritis in the organic-caused abdominal pain group (31.1%), gastroesophageal reflux (22.6%) *Helicobacter pylori* infection (19.8%) and celiac disease (7.5%) were the most frequent causes. Within patients in the FGID group, 40.1% had functional dyspepsia, 32.5% had functional abdominal pain, 21.5% had functional constipation, 5.5% had irritable bowel syndrome, and 0.4% had cyclic vomiting. The severity degree (p=0.01), duration time (for more than 1 hour) (p=0.01) and awaking from sleep (p=0.014) of abdominal pain, presence of vomiting (p=0.01), weight loss (p=0.045), fever (p=0.035), arthritis (p=0.014), upper

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Göksel Vatansever

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

Tel.: +90 312 595 64 02 E-posta: vatansevergoksel@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3152-7588

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 04.04.2021

©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

pathological finding in physical examination were more frequent in patients with organic causes. The average cost of diagnostic tests per patient in the organic group (163.79 TL) was approximately 3 times higher than in the FGID group (50.66 TL).

Conclusion: The most common etiology of chronic abdominal pain in childhood is due to FGID. The presence of alarm symptoms suggests more organic causes. Organic etiology can be excluded by detailed medical history and physical examination without unnecessary cost.

Key Words: Abdominal Pain, Gastritis, Dyspepsia, Cost-Analysis

Giriş

Kronik karın ağrısı (KKA) tüm dünyada, çocukluk ve ergenlik döneminde sık karşılaşılan bir sorundur. Okul çağındaki çocukların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir ve çocuk poliklinik başvurularının %2 ile %4'ünü KKA yakınması oluşturmaktadır (1).

Çocuklarda KKA'nın %5-10'unda altta yatan organik bir neden olsa da, çoğunluğunu fonksiyonel karın ağrısı (FKA) oluşturmaktadır (2). FKA, 4-18 yaş arasındaki çocuklarda, belirlenen bir enflamatuvar, anatomik, metabolik ya da neoplastik bir hastalığın olmadığı ve "fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİB)" başlığı altında tanımlanan bir durumdur. Son yıllarda teknolojik gelişime paralel olarak tanı olanaklarının artması ile 3. basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilen KKA olan çocuklarda organik neden saptama oranı %30'lara kadar artmıştır (3,4).

Çalışmamızda, KKA yakınması ile Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran çocuklarda organik ve FKA'nın nedenlerinin ve bunların sıklığının belirlenmesi ve tanıya yönelik yapılan laboratuvar inceleme ve görüntüleme yöntemlerinin tutarının hasta başına maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay alınmıştır (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar no: 05-269-13). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde, Mayıs 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında, KKA yakınması nedeniyle izlenmiş, 4-18 yaş arasındaki çocukların hastane dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. En az iki ay süreyle, en az üç kez karın ağrısı yakınması ile başvuran 324 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, öyküde karın ağrısının özellikleri (ne kadar süredir olduğu, sıklığı, ağrının süresi, yeri, yayılımı, yemekle ilişkisi, tipi, şiddeti, günlük aktivitenin etkilenmesi, gece uyandıran ağrı), eşlik eden bulgular (erken doyumluk hissi, dokunan yiyecek bulantı, kusma, yutma güçlüğü, geğirme, karında gaz-gerginlik hissi, ağız kokusu, ağıza acı-ekşi su gelmesi, retrosternal yanma, gastrointestinal sistem (GİS) kanama öyküsü, artrit öyküsü,

kilo kaybı, ateş, idrar yaparken yanma ve ağızda tekrarlayan aftöz lezyon), dışkılama özellikleri (dışkılama sıklığı, kıvamı, acil dışkılama isteği ve dışkılama ile karın ağrısının geçmesi), fizik muayene bulguları (antropometrik ölçümler, puberte durumu ve tam sistemik muayene) ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Antropometrik ölçümler, Türk çocukları için büyüme referans eğrileri kullanılarak değerlendirildi (5). Yaşa göre vücut ağırlık z skorunun <-2 olması zayıflık ve yaşa göre boy z skorunun <-2 olması boy kısalığı olarak kabul edildi. Öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulgularında alarm belirtilerinin ve bulgularının varlığı, özgeçmişte geçirdiği hastalıklar, operasyonlar ve kullandığı ilaçların varlığı, soygeçmişte akrabalık, kronik hastalık ve benzer yakınmaların varlığı kaydedildi.

Laboratuvar incelemeler olarak yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyi, serum elektrolitleri, biyokimyasal incelemeleri, fibrinojen, anti-endomisyum immünglobulin (Ig) A ve Ig G, doku-transglutaminaz IgA (tTG Ig A) ve Ig A yaşa uygun referans aralıkları dikkate alınarak değerlendirildi. Tam idrar incelemesi, idrar kültürü, dışkı mikroskopisi kaydedildi. Hastalarda yapılmış olan görüntüleme yöntemleri olarak karın ultrasonografisi (USG), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans inceleme ve endoskopik değerlendirme (üst ve alt GİS endoskopi) ile histopatolojik incelemeler değerlendirildi.

Öykü özellikleri, fizik muayene bulguları, alarm belirti varlığı ve laboratuvar inceleme sonuçlarına göre KKA ile ilişkili olabilecek organik bir neden saptanan olgular, organik nedenli kronik karın ağrısı grubu olarak tanımlandı. FGİB olarak tanımlanan olgular ise Roma III ölçütlerine göre değerlendirilerek fonksiyonel dispepsi (FD), FKA, fonksiyonel kabızlık (FK), siklik kusma, abdominal migren ve irritabl bağırsak hastalığı (İBS) olarak sınıflandırıldı (Tablo 1) (3). Ayrıca organik nedenli KKA ve FGİB olarak değerlendirilen olguların tanı aşamasında yapılan tetkiklerinin toplam tutarı ve hasta başına tutarı Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yapılan Sağlık Uygulama Tebliği'ne bağlı geri ödemeler dikkate alınarak ve 2021 yılı için güncelleştirilerek Türk Lirası (TL) ve Amerikan Birleşik Devletleri (ABD) doları cinsinden hesaplandı. Dolar kuru olarak 2020 yılı ortalama kuru kullanıldı (1 dolar=7,02 TL). FGİB tanısı alan olgulara yapılan testlerin gerekliliği değerlendirildi.

Tablo 1: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların Roma III Kriterlerine Göre Sınıflandırılması (3)

1. Siklik kusma sendromu, ruminasyon, aerofaji
2. Karın ağrısı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları
 - a. Fonksiyonel dispepsi
 - b. İrritabl bağırsak sendromu
 - c. Abdominal migren
 - d. Fonksiyonel karın ağrısı
3. Fonksiyonel kabızlık ve fekal inkontinans

İstatistiksel Analiz

Ölçümle belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde ise Mann-Whitney U testi, sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında X² testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık "p" değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

KKA yakınması nedeniyle başvuran 324 hastanın yaş ortalaması 11,26±3,80 yıl (4-18 yaş) olup, 217'si (%67) kızdı. Tüm olguların karın ağrısı özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Olgularda karın ağrısına en sık eşlik eden belirtiler, bulantı (%45), ağza acı su gelmesi (%34) ve karında gerginlik hissi (%20) iken, en sık görülen alarm belirtileri gece uykudan uyandıran karın ağrısı (%22) ve tekrarlayan dirençli kusma (%20) idi (Tablo 3). Olguların %4,3'ünde boy kısalığı, %7,1'inde ise zayıflık vardı. Fizik muayenede, toplam 324 hastanın 252'sinde (%78) patolojik muayene bulgusu yoktu.

Laboratuvar değerlendirmede tam kan sayımında 23 hastada anemi saptandı. Bu hastaların 17'sinde demir eksikliği anemisi, 3 hastada talasemi minör, 3 hastada kronik hastalık anemisi vardı. Biyokimyasal incelemelerde albümin düzeyi, organik nedenli KKA grubunda bulunan iki hastada normal değer altındaydı. Dört hastada tTG Ig A üst sınırın üstündeydi. Üre nefes testi (ÜNT) 31 hastaya yapılmıştı ve 21'inde (%68) pozitiflik saptandı.

Karın USG 51 (%15,7) olguya yapılmıştı, 38'inde patoloji saptanmadı; 6 hastada safra taşı/çamuru, 2 hastada mezenter lenfadenopati, 2 hastada overde kist, birer hastada üriner sistem anomalisi, böbrek taşı ve karaciğerde kitle saptandı. Üst GİS endoskopisi 66 (%20,3) hastaya yapılmıştı; 47 (%71)'sinde endoskopik görünümde patoloji saptandı. Kolonoskopi 5 (%1,5) hastaya yapılmıştı; 3 (%60) hastada kolonoskopik görünümde patoloji saptandı. Biyopsi materyali 62 hastadan alınmıştı; 51 (%82) hastada en az bir organik neden saptandı, bunlardan 3'ünde en az iki organik neden vardı. Organik neden saptanan hastaların %54,5'inde gastrit [%56,6 *Helikobakter pilori* (*H. pilori*) gastriti], %23,6'sında reflü özofajit, %9,2'sinde duodenit, %7,2'sinde gluten sensitif enteropati [Çölyak hastalığı (ÇH)], %5,5'inde ise kolit saptandı.

Tablo 2: Kronik karın ağrısı olan tüm olguların klinik özellikleri

	Organik		Fonksiyonel		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Hasta sayısı	102	31,7	222	68,3	324	100	
Yaş (Yıl) (ortalama ± SS)	12,52±3,39		10,67±3,85		11,26±3,81		0,01
Cinsiyet							
Kız	76	(75)	141	(64)	217	(67)	0,045
Ağrının sıklığı							0,030
Günde birkaç kere	22	(21)	48	(22)	70	(22)	
Günde bir kere	35	(34)	62	(28)	97	(30)	
Haftada 1-2 kez	21	(21)	80	(36)	101	(31)	
Ayda 1-2 kez	24	(23)	32	(14)	56	(17)	
Ağrının süresi							0,01
0-30 dakika	45	(45)	132	(59)	177	(55)	
30-60 dakika	17	(17)	45	(20)	62	(19)	
1 saatten uzun	40	(39)	45	(20)	85	(26)	
Ağrının yeri							0,097
Epigastrik	53	(52)	85	(38)	138	(43)	
Göbek çevresi	31	(30)	89	(40)	120	(37)	
Tüm karın	9	(9)	29	(13)	38	(12)	
Diğer	9	(9)	19	(9)	28	(9)	
Ağrının yayılımı							0,489
Var	9	(9)	25	(11)	34	(10)	
Yok	93	(91)	197	(89)	290	(90)	
Ağrı Aç-tok							0,034
Aç	24	(23)	32	(14)	56	(17)	
Tok	23	(22)	37	(17)	60	(18)	
Fark etmiyor	55	(54)	153	(69)	208	(64)	
Ağrının tipi							0,076
Kramp	18	(18)	68	(31)	86	(27)	
Künt	32	(31)	68	(31)	100	(31)	
Yanma	36	(35)	50	(23)	86	(26)	
Batma	10	(10)	19	(9)	29	(9)	
Bıçak saplanır gibi	6	(6)	17	(8)	23	(7)	
Ağrının şiddeti							0,01
Hafif	26	(25)	102	(46)	128	(39)	
Orta	42	(42)	83	(37)	125	(39)	
Ağır	34	(33)	37	(17)	71	(22)	
Günlük aktivite							0,471
Etkiliyor	28	(27)	48	(22)	76	(23)	
Etkilemiyor	64	(63)	155	(70)	219	(68)	
Büyük kısmını etkiliyor	10	(10)	19	(9)	29	(9)	

Tablo 2. devamı

Gece uyandırma		0,014					
Var	31 (30)	40 (18)	71 (22)				
Yok	71 (70)	182 (82)	253 (78)				
Dokunan yiyecek		0,263					
Var	23 (22)	38 (17)	61 (19)				
Yok	79 (78)	184 (83)	263 (81)				

SS: Standart sapma

Tablo 3: Kronik karın ağrısına eşlik eden belirtiler ve alarm belirtileri

	Organik		Fonksiyonel		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Erken doygunluk hissi	3	(3)	42	(19)	45	(14)	<0,01
Bulantı	63	(61)	84	(38)	147	(45)	<0,01
Geçirme	13	(13)	41	(18)	54	(17)	0,188
Ağız kokusu	32	(31)	65	(29)	97	(30)	0,743
Ağıza acı-ekşi su gelme	49	(48)	61	(27)	110	(34)	<0,01
Retrosternal yanma	33	(32)	29	(13)	62	(19)	<0,01
Karında gerginlik hissi	12	(12)	52	(23)	64	(20)	0,017
Acil dışkılama isteği	3	(3)	21	(9)	24	(7)	0,036
Dışkılama ile ağrının geçmesi	13	(13)	68	(31)	81	(25)	<0,01
İdrar yakınması	0	(0)	13	(6)	13	(4)	0,012
Ağızda yara	3	(3)	19	(9)	22	(7)	0,059
Alarm belirtileri							
Artrit	4	(4)	3	(1)	7	(2)	0,014
Kilo kaybı	12	(12)	12	(5)	24	(7)	0,045
Kusma	33	(32)	31	(14)	64	(20)	<0,01
Ateş	11	(11)	10	(5)	21	(6)	0,035
Gastrointestinal kanama	3	(3)	0	(0)	3	(1)	0,011
Gece uyandırma	31	(30)	40	(18)	71	(22)	0,014
Yutma güçlüğü	3	(3)	6	(3)	9	(3)	0,915
Yer	102	(32)	222	(68)	324	(100)	0,097
Aile öyküsü	14	(14)	32	(14)	46	(14)	0,198
Pubertede gecikme	1	(1)	2	(1)	3	(1)	0,951
Büyümede duraklama	5	(5)	11	(5)	16	(5)	0,969

Olguların klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik değerlendirilmeleri sonucunda 222 (%68,3) hasta FGİB ile ilişkili KKA olarak tanı alırken, 102 (%31,7) hastada en az bir organik neden saptandı; bu hastalardan ikisinde iki farklı, birinde üç farklı neden olmak üzere toplam 106 organik neden vardı. Organik karın ağrısı ilişkili nedenler ve FGİB sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Organik ve FGİB ilişkili KKA olan hastalar arasında cinsiyet farkı saptanmadı. Organik nedenli karın ağrısı saptanan çocukların yaşı, FGİB grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,01$). FGİB ile ilişkili KKA olan grupta, organik KKA olan gruba göre ağrının daha sık olarak haftada 1-2 kez olduğu ($p=0,03$), 0-30 dakika sürdüğü ($p=0,01$), açlık/tokluk ile ilişkisiz olduğu ($p=0,03$) ve daha hafif şiddette olduğu ($p=0,01$) belirlendi.

Organik nedenli karın ağrısı olan çocuklarda, ağrı sıklıkla 1 saatten daha uzun sürüyordu ($p=0,01$), daha şiddetliydi ($p=0,01$) ve uykudan uyandırma sıklığı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,014$) (Tablo 2). Organik nedenli karın ağrısı olan çocuklarda bulantı, kusma, ağza acı-ekşi su gelmesi, geçirme, üst GIS kanaması, artrit, kilo kaybı ve ateş belirtilerinin görülme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksekti (Tablo 3).

Tablo 4: Kronik karın ağrısının sınıflandırılması

Tanı	Toplam n	(%)	Ortalama yaş Yıl
Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar	222	100	10,67
Fonksiyonel dispepsi	89	(40,1)	12,16
Fonksiyonel karın ağrısı	72	(32,5)	9,86
Kabızlık	48	(21,5)	9,06
İrritabl bağırsak sendromu	12	(5,5)	10,62
Siklik kusma	1	(0,4)	12,00
Organik nedenler*	106	100	12,5
Gastrit (<i>H. pylori</i> -/ <i>H. pylori</i> +)	33	[31,1 (43,4/56,6)]	14,2
GÖR	24	(22,6)	11,9
<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	21	(19,8)	12,4
Çölyak hastalığı	8	(7,5)	11,7
Safra kesesi taşı	6	(5,7)	9,8
Ailevi akdeniz ateşi	5	(4,8)	8,4
Peptik ülser	3	(2,9)	13,5
Enflamatuvar bağırsak hastalıkları	3	(2,9)	12,5
Polikistik over sendromu	1	(0,9)	14,5
Karaciğerde kitle	1	(0,9)	14,5
Tüberküloz peritonit	1	(0,9)	17

*Bazı hastalarda birden fazla organik neden saptanmıştır.
H: Helikobakter; GÖR: Gastroözefageal reflü

Tablo 5: Kronik karın ağrısı maliyet analizi*

	Toplam maliyet		Kişi başı ortalama maliyet	
	TL**	Dolar***	TL**	Dolar**
Organik nedenli	16.707,13	2.379,93	163,79	23,33
Fonksiyonel nedenli	11.248,03	1.602,28	50,66	7,21
Genel Toplam	27.955,16	3.982,21	86,28	12,29

*Maliyet hesaplaması yapılırken güncel Sağlık Uygulama Tebliği fiyatları baz alınmıştır. Maliyet hesaplamasında 2020 yılı ortalama dolar kuru 1 Amerika Birleşik Devletleri Doları=7,02 Türk Lirası alınmıştır.

**TL=Türk Lirası

***Dolar= Amerika Birleşik Devletleri Doları

Organik nedenli karın ağrısı olan gruptaki hastaların %30'unda fizik muayenede patolojik bulgu saptandı. Patolojik muayene bulgusu olarak en sık görülen bulgu karında hassasiyet idi. Karında hassasiyet varlığı, organik karın ağrısı olan grupta %27 oranında iken, FGİB grubunda %11 oranında bulundu ($p=0,01$). Zayıflık organik karın ağrısı olan grupta %12,7 oranında iken, FGİB grubunda %4,5 oranında bulundu ($p=0,01$). Herhangi bir patolojik fizik muayene bulgusunun olması, organik kaynaklı karın ağrısı varlığı lehine anlamlı bulundu.

KKA olan toplam 324 hastaya tanı aşamasında yapılan tetkiklerin tutarlarının değerlendirilmesi sonucunda tüm hastalara yapılan tetkiklerin toplam maliyeti 27.955,16 TL (3.982,21 dolar), hasta başına ortalama maliyeti 86,28 TL (12,29 dolar) olarak hesaplandı. Organik nedene bağlı KKA olan grupta yer alan toplam 102 hasta için uygulanan tetkiklerin toplam maliyeti 16.707,13 TL (2.379,93 dolar), hasta başına ortalama maliyeti ise 163,79 TL (23,33 dolar) olarak bulundu. FGİB ilişkili KKA olan gruptaki toplam 222 hasta için uygulanan tetkiklerin toplam maliyeti 11.248,03 TL (1.602,28 dolar) ve hasta başına ortalama maliyeti 50,66 TL (7,21 dolar) olarak hesaplandı (Tablo 5).

Tartışma

KKA, çocukluk çağında %9-16 oranında görülen, etiyopatogenezinde hem organik hem de fonksiyonel nedenlerin rol oynadığı önemli bir yakınmadır (6). En sık 9-10 yaşlarında, cinsiyet açısından ise kızlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınların yanı sıra her iki cinste eşit olduğunu bildiren yayınlar da vardır (7). Çalışmamızda literatüre benzer olarak olguların yaş ortalaması $11,26 \pm 3,80$ yıl olup, %67'si kızdı.

Son yıllarda teknolojik gelişime paralel olarak tanı olanaklarının artmasıyla birlikte 3. basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilen KKA olan hastalarının yaklaşık olarak %25-36,5'inde organik bir neden bulunabilmektedir (8,9). Çalışmamız 3. basamak sağlık kuruluşunda, çocuk gastroenteroloji polikliniğinde değerlendirilen KKA olan hastaları kapsaması

nedeni ile, literatüre benzer şekilde, olguların %31,7'sinde organik bir neden bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm olguların karın ağrısı özellikleri değerlendirildiğinde, ağrının haftada 1-2 kez olması, 30 dakikadan kısa sürmesi, hafif şiddette olması, açlık/tokluk ile ilişkisiz olması FGİB lehine anlamlı iken, 1 saatten uzun süren, ağır şiddette ve uykudan uyandıran vasıfta ağrı olması organik kökenli karın ağrısı lehine anlamlı bulunmuştur.

KKA'nın organik kökenli ya da FGİB ile ilişkili olarak değerlendirilmesinde alarm bulgularının varlığı ayırıcı tanı açısından araştırılmalıdır. Motamed ve ark. (10) çalışmalarında 100 hastanın 57'sinde organik neden saptamış; ateş, gece uyandıran ağrı, kilo kaybı, büyümede gerilik, umblikus yerleşimi dışındaki bölgelerde hissedilen karın ağrısı ve karında hassasiyet bulgularını alarm belirti ve bulgusu olarak bildirmişlerdir. El-Chammas ve ark. (11) ise yaptığı çalışmada alarm belirti ve bulgular içerisinde anemi, hematokezya ve kilo kaybını Crohn Hastalığı tanısını koymada anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamızda, gece uyandıran ağrı ($p=0,014$), kusma ($p=0,01$), kilo kaybı ($p=0,045$), ateş ($p=0,035$), artrit ($p=0,014$) ve üst GİS kanaması ($p=0,011$) organik kökenli karın ağrısı tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Karın ağrısı ile ilişkili FGİB'de, hastalarda fizik muayene normal olarak saptanırken, organik kökenli KKA olan hastalarda patolojik muayene bulgusu bulunabilir (10). Çalışmamızda fizik muayenede; toplam 324 hastanın 252'sinde (%78) muayene bulgusu normaldi. Hastaların %7,1'inde zayıflık vardı. Fizik muayenede patolojik bir bulgu varlığı ($p=0,01$) ve zayıflık ($p=0,01$) çalışmamızda organik kaynaklı karın ağrısı lehine anlamlı bulundu.

Laboratuvar testleri, klinik önemi olmayan sonuçların saptanabileceği göz önünde bulundurularak sınırlandırılmalıdır (12). Ancak organik bir patolojiyle ilgili endişelerin ortadan kaldırılması gerektiğinde ya da fizik muayenede alarm bulgularından bir veya birden fazlasının saptandığı durumlarda yapılmalıdır (13). Soon ve ark. (14) yaptığı çalışmada KKA olan hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmış, alarm belirtisi olmayan KKA olan hastalarda rutin tarama testlerinin yapılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda 23 hastada anemi saptandı. Bu hastaların 17'sinde demir eksikliği anemisi, üçer hastada talasemi minör ve kronik hastalık anemisi vardı. ÇH ve tüberküloz peritoniti olan iki hastada ise hipotalbüminemi vardı. KKA'nın FGİB ile ilişkili ya da organik kökenli olduğunun ayırt edilmesinde, yapılan tetkiklerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan laboratuvar testlerinin tam kan sayımında hemoglobin değeri ve biyokimyasal incelemede serum albümin düzeyi olduğu belirlendi.

Üst GİS endoskopisi ve kolonoskopi yapılan hastaların %54,5'inde histopatolojik olarak en sık gastrit olmak üzere, reflü özofajiti %23,6, duodenit %9,2, ÇH %7,2 ve kolit %5,5 saptandı.

Gastrit ve peptik ülser çocukluk çağında sık görülmemekle birlikte 1/2.500 çocukta hastaneye başvuruya neden olmaktadır (15). Çalışmamızda organik kökenli KKA grubunda gastrit (%31,1) en sık görülen hastalıktı. Bu olguların 17'sinde *H. pilori* pozitifliği. Çalışmamızda toplam 21 hasta diğer poliklinik ve dış merkezlerde ÜNT yapıp, *H. pilori* pozitifliği saptandıktan sonra gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmişti. *H. pilori* enfeksiyonu dünya çapında en yaygın bakteriyel enfeksiyondur ve en çok düşük gelirli toplumlarda görülmektedir. Son yıllarda *H. pilori* pozitifliğinin KKA'da tesadüfi bir bulgu olabileceği, gastrointestinal belirtilerdeki rolü, *H. pilori* tanısına yönelik testlerin gerekliliği ve tedavisi konusunda tartışmalar söz konusudur (16). Çalışmamızın yapıldığı dönemde KKA'da *H. pilori*'nin taranması önerilmekte olup, son yıllarda taranmasının tanı için gerekli olmadığı belirtilmektedir (17,18). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda KKA'ya sebep olan organik nedenler arasında %46-49 oranında *H. pilori* enfeksiyonu tanımlanmıştır (19,20). *H. pilori* prevalansı ülkeler ve aynı ülkede bulunan farklı bölgeler arasında da farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çalışmalara yakın bir oranda *H. pilori* enfeksiyonu saptanmıştır.

Gastroözofageal reflü (GÖR) çocuklarda sık görülmektedir. Çocuklarda görülme sıklığı 0-17 yaş arasındaki çocuklarda %2,3 ile %6 arasında, 10-17 yaş arasındaki çocuklarda %5 ile %8 arasında değişmektedir (21,22). Bizim çalışmamızda literatürdeki verilere benzer şekilde GÖR sıklığı %7,4 bulunmuştur.

ÇH prevalansı ülkemizde sağlıklı çocukların taramasında %0,47 olarak bulunmuştur (23). KKA olan çocuklarda ÇH sıklığının %1,3-4 olduğu bildirilmiştir (4,24). Çalışmamızda hastalarımızın %2,5'inde ÇH saptanmış ve sağlıklı çocuklara göre yaklaşık 5 kat fazla sıklıkta bulunmuştur.

Safra kesesi taşı prevalansı %0,13 olarak ve en sık ergenlik yaş grubundaki kızlarda bildirilmiştir (25). Çalışmamızda, %67'si kız olmak üzere hastalarımızın %1,84'ünde karın USG'de safra kesesi taşı saptandı. Öykü ve fizik muayenede safra kesesi taşından şüphelenildiğinde tanı açısından abdominal USG önemli bir tetkiktir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) prevalansı Türkiye'de yaklaşık olarak 1/400-1/1.000'dir (26). Çalışmamızda çocuk gastroenteroloji polikliniğinde KKA nedeniyle görülen ve AAA tanısı alan hasta sayısının az olması, çocuk kliniğimizde hastalık kriterlerinin iyi bilinmesine ve bu şikayetler ile çocuk sağlığı genel polikliniğine başvuran hastaların doğrudan çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirilmesine bağlanmaktadır.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) çocukluk çağında prevalansı 1,4/100.000-5,6/100.000 arasında değişmekte ve erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (27,28). Çalışmamızda KKA ile başvuran hastalardan %0,9'una İBH tanısı konuldu. Hastaların ağrısının ortak özelliği, karın alt kadranslarında,

haftada bir iki kez, künt vasıfta olması ve bulantı ve kusmanın eşlik etmesiydi.

Karın ağrısı ile ilişkili FGİB çocuklarda sık görülmektedir. FGİB tanısı klinik bulguya dayanılarak koyulur. Tanı aşamasında herhangi bir yapısal anormalliğe ve biyokimyasal bozukluğa rastlanmaz. Ancak laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin tanıya yönelik bulgu vermesindeki kısıtlılığına rağmen bu tetkikler sıklıkla yapılmaktadır. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ve Amerikan Pediatri Akademisi, KKA olan hastalarda tanıya yönelik olarak yapılabilecek temel laboratuvar testlerin etkinliği açısından kanıt bulunmadığını belirtmiştir (29). Amerikan Pediatri Akademisi, KKA yakınması olan, alarm belirtileri olmayan veya herhangi bir organik nedeni düşündürmeyen hastaların birinci basamakta değerlendirilebileceğini önermektedir (30).

FD prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte %20 ile %53,1 arasında görülmektedir (31,32). Olgularımızda FGİB içinde en sık FD (%40,1) saptandı ve literatür bilgileri ile uyumluydu. FKA %32,5 sıklık ile çalışmamızda en sık görülen ikinci sıklıktaki FGİB grubuydu. Literatürde FKA'nın %19-40,6 oranında ve kız cinsiyette daha fazla saptandığı belirtilmiştir (33,34). Çalışmamızda FKA'nın FGİB'li hastalar arasındaki prevalansı literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir. FGİB içerisinde FK'nın çocukluk çağında sıklığı %10,6-%29,6 olarak bildirilmektedir (35,36). Çalışmamızda FK %21,5 oranında saptanmış olup literatürle uyumludur. Yapılan çalışmalarda İBS prevalansı %6-39,6 olarak bildirilmiş olup, prevalansındaki farklılıklar toplumsal, genetik, yaş grupları, beslenme özellikleri ve bölgesel etkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (31,37). Çalışmamızda İBS, FGİB içerisinde hastaların %5,5'inde saptandı. Siklik kusma sendromu nöroendokrin sistemin anormalliğinden kaynaklanan nadir bir hastalık olmakla birlikte yılda yaklaşık 100.000'de 3 çocuğu etkilemekte ve prevalansı %0,04-2 oranında görülmektedir (38). Siklik kusma sendromu çalışmamızda sadece 12 yaşında bir (%0,4) erkek hastada saptanmıştır.

Dhroove ve ark. (39), 243 hastada yaptığı çalışmalarında %49,8'inde organik neden, %50,2'sinde fonksiyonel neden bildirmiştir. Bu çalışmada tanıya yönelik olarak yapılan tetkiklerinin maliyeti hesaplandığında fonksiyonel grupta olan 122 hastanın toplam maliyeti 744.726 ABD doları, kişi başı 6.104,30 ABD doları olarak bulunmuş, kişi başı tutarın 2007 yılı ABD kişi başı sağlık harcamasının %77'sine denk geldiği belirtilmiştir (39). Çalışmamızda KKA olan toplam 324 hastaya tanı aşamasında yapılan tetkiklerinin tutarlarının değerlendirilmesi sonucunda tüm hastalara yapılan tetkiklerin toplam maliyeti 27.955,16 TL (3.982,21 ABD doları), hasta başına ortalama maliyeti 86,28 TL (12,29 ABD doları) olarak hesaplanmıştır. Bu değer Türkiye 2019 yılı kişi başı sağlık harcamasının (2.434 TL) %3,54'ünü oluşturmaktadır (40).

Çalışmamızın maliyet analizi hesaplamasındaki kısıtlılıkları; reçete edilen ilaçların maliyeti ve tekrarlanan hasta vizitleri hesaplanmamış olması ve FGİB'si olan çocukların ağırlı dönemlerinde aileleri tarafından görevlendirilen bakıcı ücretleri ve ebeveynlerin işgücü kayıpları maliyete dahil edilmemiş olmasıdır. Görüldüğü üzere yapılan çalışmalar ve yukarıdaki bilgiler dikkate alındığında tekrarlayan KKA olan çocukların tanı ve tedavileri aşamasında sağlık giderlerinin yanı sıra ilişkili diğer kamu harcamaları açısından da çok yönlü bir maliyete sebep olduğu aşikardır.

Sonuç

Çocuklarda KKA sık görülmektedir. KKA'nın ilk tanımlandığı yıllarda yaklaşık olarak %10'unda organik nedene rastlanmakta iken, son dönemlerde gelişen ve yaygınlaşan laboratuvar inceleme ve görüntüleme yöntemleri sayesinde bu oran 3. basamak sağlık kuruluşlarında %30'a kadar çıkmıştır. Çalışmamızda da 3. basamak sağlık kuruluşu olan Çocuk Gastroenteroloji polikliniğimizde literatüre uygun bir şekilde organik nedenlere yaklaşık %30 oranında rastlanmıştır. Alarm belirtilerinin varlığı, çalışmamızda literatüre benzer şekilde daha çok organik nedenleri düşündürmektedir. Hastadan alınacak ayrıntılı bir öykü ve iyi bir sistemik fizik muayene ile fonksiyonel hastalıklar tanınabilmekte, gereksiz maliyetler önlenmektedir. Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, sağlık giderlerinin tahmini, kamu politikalarının planlanmasında önem arz etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 05-269-13).

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.V., A.K.T., C.T.K., Z.K., Dizayn: G.V., A.K.T., C.T.K., A.M.D., Z.K., Veri Toplama veya İşleme: G.V., A.K.T., A.M.D., Analiz veya Yorumlama: G.V., A.K.T., C.T.K., Z.K., Literatür Arama: G.V., A.K.T., C.T.K., A.M.D., Z.K., Yazan: G.V.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışmayla ilgili finansal ya da başka bir konuda çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mani J, Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. *Pediatric Health Med Ther.* 2018;9:47-58.

- Wright NJ, Hammond PJ, Curry JI. Chronic abdominal pain in children: help in spotting the organic diagnosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98:32-39.
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130:1527-1537.
- Bremner AR, Sandhu BK. Recurrent abdominal pain in childhood: the functional element. *Indian Pediatr.* 2009;46:375-379.
- Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006;95:1635-1641.
- Puzanovova M, Rudzinski E, Shirkey KC, et al. Sex, psychosocial factors, and reported symptoms influence referral for esophagogastroduodenoscopy and biopsy results in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:54-60.
- Malaty HM, Abudayyeh S, Fraley K, et al. Recurrent abdominal pain in school children: effect of obesity and diet. *Acta Paediatr.* 2007;96:572-576.
- Plocek A, Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E. Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in children with chronic abdominal pain. *Med Wieku Rozwoj* 2010;14:350-356.
- Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr.* 2003;92:43-49.
- Motamed F, Mohsenipour R, Seifirad S, et al. Red flags of organic recurrent abdominal pain in children: study on 100 subjects. *Iran J Pediatr.* 2012;22:457-462.
- El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, et al. Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience. *J Pediatr.* 2013;162:783-787.
- Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:89.
- Brusaferro A, Farinelli E, Zenzeri L, et al. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Paediatr Drugs.* 2018;20:235-247.
- Soon GS, Saunders N, Ipp M, et al. Community-based case-control study of childhood chronic abdominal pain: role of selected laboratory investigations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:524-526.
- Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr.* 1999;158:541-546.
- Hyman PE. Chronic and Recurrent Abdominal Pain. *Pediatr Rev.* 2016;37:377-390.
- Mansour MM, Al Hadidi KhM, Omar MA. Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain in children: is there any relation? *Trop Gastroenterol.* 2012;33:55-61.
- Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, et al. Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics.* 2010;125:e651-669.
- Zeyrek D, Zeyrek F, Cakmak A, et al. Association of Helicobacter pylori and giardiasis in children with recurrent abdominal pain. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2008;32:4-7.
- Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kuloğlu Z, Üstündağ G, et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Is it Organic or Functional? *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2016;25:74-81.
- Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1767-1773.
- El-Serag HB, Gilger MA, Shub MD, et al. The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:671-675.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1512-1517.
- Farahmand F, Modaresi V, Najafi M, et al. Prevalence of celiac disease in Iranian children with recurrent abdominal pain referred to a pediatric referral center. *Iran J Pediatr.* 2011;21:33-38.

25. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:1378-1382.
26. Cobankara V, Fidan G, Türk T, et al. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S27-30.
27. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50 Suppl 1:S1-13.
28. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:27-31.
29. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:249-261.
30. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics.* 2005;115:e370-381.
31. Devanarayana NM, Mettananda S, Liyanarachchi C, et al. Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:659-665.
32. Okumura T, Tanno S, Ohhira M, et al. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45:187-194.
33. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1868-1875.
34. Gieteling MJ, Bierma-Zeinstra SM, Passchier J, et al. Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:316-326.
35. Rajindrajith S, Devanarayana N, Mettananda S, et al. Constipation and functional faecal retention in a group of school children in a district in Sri Lanka. *Sri Lanka Journal of Child Health.* 2009;38:60-64.
36. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2401-2409.
37. Miele E, Simeone D, Marino A, et al. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey. *Pediatrics.* 2004;114:73-78.
38. Lee LY, Abbott L, Mahlangu B, et al. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1001-1006.
39. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:579-583.
40. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık Harcama İstatistikleri, 2019. Haber Bülteni 19 Kasım 2020;Sayı:33659 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2019-33659>.

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hafta Sonu Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

The Weekend Effect in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-center Experience Study

© Gizem Kumru Şahin¹, © Göksel Murat Soylu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi, Van, Türkiye

Öz

Amaç: Pazartesi, Çarşamba ve Cuma (PÇC) hemodiyaliz programındaki hastalar ile Salı, Perşembe ve Cumartesi (SPCt) hemodiyaliz programındaki hastalar arasında diyaliz tedavi hedeflerine ulaşmada farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. SPCt programındaki hastalarda, hemodiyalizin bir gününün hafta sonunda olması diğer hastalara göre daha kötü sonuçlara sahip olmalarına sebep olabilir. Bu çalışmada, bu iki farklı hemodiyaliz programındaki hastaların hemodiyaliz tedavi hedeflerine ulaşma durumları ve hasta sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizin hemodiyaliz ünitesinde 18 yaşından büyük, en az bir yıldır haftada üç gün hemodiyalize girmekte olan 62 kronik hemodiyaliz hastası değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile son bir yıldaki hemodiyaliz ilişkili laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenerek, PÇC ile SPCt grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 29'u kadın (%46,8), ortalama yaşı $51,8 \pm 15,4$ yıl ve ortalama hemodiyalize girme süresi 55,5 aydı. Otuz iki hasta (%51,6) PÇC ve 30 hasta (%48,4) SPCt hemodiyaliz programında takip edilmekteydi. Gruplar arası demografik özellikler, hemodiyaliz süresi ve arteriyovenöz fistül oranında farklılık saptanmadı. Hemodiyaliz hedef değerlerine ulaşma oranları gruplar arasında benzer iken; sadece serum potasyum hedefine ulaşma oranı SPCt grubunda daha yüksekti ($p=0,002$). Hasta mortalitesi SPCt grubunda PÇC grubuna göre daha fazla görüldü (sırasıyla %16,7 vs %3,1, $p=0,099$). Aterosklerotik hastalık varlığı mortalite için bağımsız risk faktörüydü (olasılık oranı=10.827, %95 güven aralığı: 1,127-104.046, $p=0,039$).

Sonuç: Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavi hedeflerine ulaşma başarısı gruplar arasında benzer iken, tüm tedavisini hafta içi alan hasta grubunda hasta ölümlerinin daha az olma eğiliminde olduğu ve aterosklerotik hastalık varlığının mortalite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hafta Sonu Etkisi, Hemodiyaliz, Günlük Değişkenlik, Kalite Endeksleri

Abstract

Objectives: It is not known whether there are differences in achieving dialysis treatment goals between patients in the Monday, Wednesday, and Friday (PTC) hemodialysis program and those in the Tuesday, Thursday, and Saturday (SPCt) hemodialysis program. In this study, the achievement of hemodialysis treatment goals and mortality of patients on these two different hemodialysis programs were evaluated.

Materials and Methods: Sixty-two chronic hemodialysis patients, who were older than 18 years and under thrice weekly hemodialysis treatment for at least one year, were evaluated in our center. The demographic and clinical characteristics and hemodialysis-related laboratory data were retrospectively analyzed and compared between the MWF and TTS groups.

Results: Twenty-nine of the patients were female (46.8%), the mean age was 51.8 ± 15.4 years, and median dialysis vintage was 55.5 months. Thirty-two patients (51.6%) were on MWF program and 30 patients (48.4%) were on TTS program. There was no difference in demographic characteristics, dialysis vintage and arteriovenous fistula rate between the groups. While the rates of reaching the hemodialysis target values were similar between the groups, only serum potassium level was higher in the MWF group ($p=0.002$). Patient mortality was higher in the TTS group compared

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gizem Kumru Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

Tel.: +90 507 428 91 11 E-posta: gizemkumru@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7529-3010

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 29.06.2021

©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

to the MWF group (16.7% vs 3.1%, respectively, $p=0.099$). The presence of atherosclerotic disease was an independent risk factor for mortality (odds ratio=10,827, 95% confidence interval: 1.127-104,046, $p=0.039$).

Conclusion: In this study, it was shown that while the success of achieving hemodialysis treatment goals was similar between the groups, patient deaths tended to be less in the group of patients who received all treatment on weekdays. The presence of atherosclerotic disease was a risk factor for mortality.

Key Words: Weekend Effect, Hemodialysis, Daily Variation, Quality Indices

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavisinde en çok kullanılan tedavi modalitesi hemodiyalizdir (1). Hastalar Pazartesi, Çarşamba, Cuma (PÇC) ya da Salı, Perşembe, Cumartesi (SPCt) günleri programına dahil edilerek, genellikle haftada üç gün hemodiyaliz tedavisi almaktadırlar. Diyaliz arası sürenin daha uzun olduğu haftanın ilk diyaliz günlerinde (Pazartesi ya da Salı) mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (2).

Hafta sonu verilen daha az kaliteli bakım nedeniyle, hafta sonu hastaneye ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptanmış ve bu "hafta sonu etkisi" olarak adlandırılmıştır (3,4). Çalışmamızda, hemodiyaliz tedavisini tamamen hafta içi alan PÇC grubu ile karşılaştırıldığında tedavisinin bir günü hafta sonunda olan SPCt grubunda hafta sonu etkisinin gözlenip gözlenmediğinin araştırılması amaçlandı ve iki grup arasında hemodiyaliz tedavi hedefleri ve mortalite karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde 1 Ocak 2020 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında kronik hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. On sekiz yaşından büyük ve en az bir yıldır haftada üç gün dörder saat hemodiyalize girmekte olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlanma kriterleri olarak sıralanan özellikler belirlendi: On sekiz yaşından küçük olmak, haftada bir ya da iki kez hemodiyalize giriyor olmak, bir yıldan kısa süredir hemodiyaliz tedavisi alıyor olmak, takip süresince farklı merkezlerde hemodiyalize girmiş olmak, böbrek nakli olmak ve periton diyalizine geçmek. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 11/03/2021, no: 2021/06).

Hastaların hemodiyaliz reçeteleri $Kt/v > 1,4$ ve üre azalma oranı (URR) $> \%70$ hedeflenerek düzenlendi. Diyalizat akım hızı ortalama 500 mL/dakika ve kan akım hızı ortalama 250-350 mL/dakika idi. Net ultrafiltrasyon miktarı her hastanın belirlenen kuru ağırlığına göre ayarlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, SDBY etiyolojisi, hemodiyaliz süresi, damar erişim yolu tipi, eşlik eden komorbiditeler, hepatit B ve hepatit C immünizasyon durumu ile antihipertansif ilaç, eritropoez stimülan ajan, fosfor bağlayıcı ilaç ve sekonder hiperparatiroidi tedavisi (kalsitriol, sinakalset) kullanım durumu kaydedildi. Son bir yıllık takiplerindeki serum hemoglobin, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, C-reaktif protein (CRP), ferritin, paratiroid hormon, URR ve Kt/v değerlerinin ortalaması alındı. Bir yıllık takip sonunda ölen hastalar ve ölüm sebepleri belirlendi. Bu parametreler iki farklı hemodiyaliz programındaki (PÇC ve SPCt) hastalar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılımı tespit etmek üzere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı, normal dağılıma uygun sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uymayan hemodiyaliz süresi, ultrafiltrasyon miktarı, serum parathormon, ferritin ve CRP değerleri için ise ortanca [minimum (min)-maksimum (maks)] kullanıldı. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher Exact testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi değişkenlerin mortalite ile ilişkisini saptamak için kullanıldı. P değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $51,8 \pm 15,4$ yılı ve $\%46,8$ 'i kadını (Tablo 1). Ortanca diyaliz süresi 55,5 aydı (min: 12, maks: 347) ve çoğunun damar erişim yolu arteriyovenöz fistüldü ($\%82,3$). SDBY'nin en sık sebepleri diabetes mellitus ($\%22,6$), kronik glomerulonefrit ($\%11,3$) ve hipertansiyon ($\%8,1$) iken, hastaların çoğunluğunda etiyoloji belli değildi (28 hasta, $\%45,2$). En sık eşlik eden komorbiditelerin hipertansiyon ($\%74,2$), kardiyovasküler hastalık ($\%43,5$) ve diabetes mellitus ($\%29,0$) olduğu saptandı.

Tablo 1: Hemodiyaliz şemasına göre demografik özellikler ve hemodiyaliz ilişkili parametrelerin dağılımı

	PÇC grubu (n=32, %51,6)	SPCt grubu (n=30, %48,4)	p-değeri	Tüm hastalar (n=62, %100)
Yaş, yıl	51,9±16,3	51,7±14,6	0,959	51,8±15,4
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	15, (46,9)	14, (46,7)	1,000	29, (46,8)
Erkek	17, (53,1)	16, (53,3)		33, (53,2)
SDBY etiolojisi, n (%)				
Diabetes mellitus	6, (18,8)	8, (26,7)	0,512	14, (22,6)
Hipertansiyon	4, (12,5)	1, (3,3)		5, (8,1)
Kronik GN	5, (15,6)	2, (6,7)		7, (11,3)
Diğer	4, (12,5)	4, (13,3)		8, (12,9)
Bilinmiyor	13, (40,6)	15, (50,0)		28, (45,2)
Hemodiyaliz süresi, ay	61,0 (12-341)	55,0 (12-347)	0,673	55,5 (12-347)
Damar erişim yolu				
AVF	26, (81,3)	25, (83,3)	1,000	51, (82,3)
Kateter	6, (18,8)	5, (16,7)		11, (17,7)
Eşlik eden komorbiditeler, n (%)				
Diabetes mellitus	9, (28,1)	9, (30,0)	1,000	18, (29,0)
Hipertansiyon	22, (68,8)	24, (80,0)	0,471	46, (74,2)
Kardiyovasküler hastalık	14, (43,8)	13, (43,3)	1,000	27, (43,5)
Serebrovasküler hastalık	2, (6,3)	2, (6,7)	1,000	4, (6,5)
Malignite	1, (3,1)	0, (0,0)	1,000	1, (1,6)
Anti-HBs (+), n (%)	29, (90,6)	29, (96,7)	0,613	58, (93,5)
Anti-HCV (+), n (%)	2, (6,3)	4, (13,3)	0,418	6, (9,7)
Hemoglobin, g/dL	11,0±1,5	10,7±1,3	0,507	11,0±1,5
Potasyum, mEq/L	5,2±0,5	5,0±0,5	0,030	5,1±0,5
Kalsiyum, mg/dL	8,3±0,3	8,6±0,8	0,156	8,4±0,6
Fosfor, mg/dL	4,6±0,9	4,3±1,0	0,244	4,5±1,0
Parathormon, pg/mL	308 (1-833)	326 (118-1802)	0,084	310 (1-1802)
Ferritin, ng/mL	607 (75-1335)	614 (173-1775)	0,096	614 (75-1775)
Albumin, g/L	4,0±0,3	3,9±0,3	0,256	4,0±0,3
CRP, mg/dL	9,8 (1,9-70,7)	10,8 (2,5-53,3)	0,957	10,2 (1,9-70,7)
UF miktarı, mL/seans	3000 (1500-5000)	3000 (1000-4000)	0,242	3000 (1000-5000)
Üre azalma oranı, %	74,2±5,4	75,1±4,9	0,507	74,7±5,1
Kt/v	1,72±0,26	1,74±0,26	0,711	1,73±0,26
ESA kullanımı, n (%)	21, (65,6)	24, (80,0)	0,370	45, (72,6)
Fosfor bağlayıcı kullanımı, n (%)	27, (84,4)	24, (80,0)	0,906	51, (82,3)
Sekonder hiperparatiroidi tedavisi, n (%)	26, (81,3)	26, (86,7)	0,733	52, (83,9)
Antihipertansif kullanımı, n (%)	15, (46,9)	13, (43,3)	0,980	28, (45,2)
Ölüm sayısı, n (%)	1, (3,1)	5, (16,7)	0,099	6, (9,7)

AVF: Arteriyovenöz fistül, ESA: Eritropoez stimulan ajan, GN: Glomerulonefrit; PÇC: Pazartesi-Çarşamba-Cuma, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, SPCt: Salı-Perşembe-Cumartesi, UF: Ultrafiltrasyon, CRP: C-reaktif protein

Hastaların 32'si (%51,6) PÇC grubunda ve 30'u (%48,4) SPCt grubunda hemodiyalize girmektedir. Gruplar demografik özellikler, hemodiyaliz süresi, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan tedaviler açısından benzerdir. Serum potasyum değerinin SPCt grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu (p=0,030), ancak URR ve KT/v dahil diğer laboratuvar değerlerinde gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı. Hemoglobin, potasyum, fosfor, parathormon, ferritin, albumin, URR ve Kt/V değerlerinin

hedef aralıkta olduğu hasta sayıları değerlendirildiğinde, serum potasyum hedefine ulaşılan hasta sayısının PÇC grubunda anlamlı olarak daha az olduğu görüldü (Tablo 2).

Bir yıllık takip boyunca PÇC grubunda 1 hasta kaybı ve SPCt grubunda 5 hasta kaybı yaşandı. Ölüm nedenleri kardiyovasküler olay (3 hasta), serebrovasküler olay (1 hasta), gastrointestinal kanama (1 hasta) ve enfeksiyondu (1 hasta). PÇC grubunda, SPCt grubu ile karşılaştırıldığında mortalite daha az görülmekte

Tablo 2: Hemodiyaliz şemasına göre hedef laboratuvar değerlerine ulaşan hastaların dağılımı, (n, %)

	PÇC grubu (n=32, %51,6)	SPCt grubu (n=30, %48,4)	p-değeri	Tüm hastalar (n=62, %100)
11<Hb<12, g/dL	4, (12,5)	8, (26,7)	0,276	12, (19,4)
K+<5,5, mEq/L	23, (71,9)	30, (100,0)	0,002	53, (85,5)
P+<5,5, mg/dL	26, (81,3)	27, (90,0)	0,475	53, (85,5)
150<PTH<300, pg/mL	10, (31,3)	12, (40,0)	0,650	22, (35,5)
200<Ferritin<500, ng/mL	10, (31,3)	8, (26,7)	0,907	18, (29,0)
Albümin>3,5 g/L	29, (90,6)	27, (90,0)	1,000	56, (90,3)
URR >%70	27, (84,4)	27, (90,0)	0,709	54, (87,1)
Kt/v>1,4	30, (93,8)	28, (93,3)	1,000	58, (93,5)

Hb: Hemoglobin, K+: Potasyum, P+: Fosfor, PÇC: Pazartesi-Çarşamba-Cuma; PTH: Parathormon, SPCt: Salı-Perşembe-Cumartesi, URR: Üre azalma oranı

iken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %3,1 vs %16,7, p=0,099). Mortalite ile yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, SDBY etiolojisi, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı ve laboratuvar verileri arasında ilişki saptanmazken, tek bağımsız değişkenin eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığı olduğu görüldü (olasılık oranı=10.827, %95 güven aralığı: 1,127-104.046, p=0,039).

Tartışma

Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisinin tamamını hafta içi alan PÇC programındaki hastalar ile tedavinin bir günü hafta sonu olan SPCt programındaki hastalar arasında hemodiyaliz laboratuvar hedeflerinde serum potasyum değeri dışında anlamlı fark saptanmadı. Ancak SPCt grubunda mortalite daha fazla görülme eğiliminde olduğu ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi.

Hemodiyaliz hastalarında ileri yaş, diyaliz süresi, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık öyküsü, çoklu komorbide varlığı, diyaliz öncesi nefrolojiye geç yönlendirilme, santral venöz kateter kullanımı, sistemik enflamasyon, malnutrisyon, hipervolemi, reziduel renal fonksiyon kaybı, yetersiz diyaliz, mineral metabolizma bozukluğu ve anemi yüksek mortalite ile ilişkili risk faktörleridir (5-11). Bu parametrelerin çoğu modifiye edilebilir olduğu için, daha iyi hasta sağkalımı amaçlanarak uluslararası kılavuzlarca hedef değerler belirlenmiştir (12). Yıldırım ve ark. (13), SPCt grubunda hemoglobin, potasyum, URR ve Kt/v hedeflerine daha az hastanın ulaştığını göstermiştir. Bu çalışmanın aksine, bizim hasta grubumuzda tedavi hedeflerine ulaşma durumunda gruplar arasında fark saptanmazken, serum potasyum düzeyi SPCt grubunda daha düşük bulundu. Diyalizat

potasyum değerlerinde farklılık olmayan hastalarımızın, diyet önerilerine uyumları ve diyet alışkanlıkları bu bulguya sebep olmuş olabilir. Diyaliz öncesi yüksek serum potasyum düzeyinin mortalite ve aritmi üzerinde olumsuz etkisi bilinmektedir (14,15). Ancak çalışmamızda serum potasyum düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki saptanmadı.

Hemodiyaliz ünitemizde daha önce yürütülen iki yıllık izlem çalışmasında, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık ve yüksek CRP seviyelerinin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştı (16). Bizim çalışmamızda ise aterosklerotik hastalık varlığı mortalite için tek bağımsız risk faktörüydü. Ülkemiz verilerine göre de hemodiyaliz hastalarındaki en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%46,4) (1). Artan kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin sebebi, ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, sigara ve dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin bu hasta grubunda sık görülmesidir (17). Yıldırım ve ark.'nın (13) çalışmasında SPCt grubunda mortalite PÇC grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da mortalitenin SPCt grubunda daha fazla olması klinik olarak anlamlı kabul edildi. Nefroloji uzmanınca takip edilen ve yeterli hemşire sayısına sahip merkezlerde hasta memnuniyeti ve diyaliz yeterliliğinin arttığı, komplikasyonların ve hasta ölümlerinin azaldığı gösterilmiştir (18,19). Hafta sonu koşullarında hemşire sayısının azlığı, nefroloji uzmanının bulunmaması ve bazı tetkiklerin yapılamaması sebebiyle, hemodiyaliz tedavisinin bir gününün hafta sonunda olması hastaların en uygun bakımı alamamasına ve komplikasyonlara müdahalenin gecikmesine sebep olarak kötü sonuçlara yol açıyor olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Az sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve takip süresi nispeten kısadır. Tek merkezde yürütülmesi sebebiyle diğer hemodiyaliz merkezlerindeki genel uygulamaları tam olarak yansıtmayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmada elde ettiğimiz veriler iki farklı diyaliz programındaki (PÇC ve SPCt) hastalar arasında bazı eşitsizlikler olabileceğini düşündürmektedir. Klinik hedeflere ulaşılması ve hasta sağkalımının artırılması için tüm hastaların en uygun tedaviyi alması hedeflenmeli ve şüphelerin giderilmesi için daha geniş hasta gruplu çalışmalar yürütülmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 11/03/2021, no: 2021/06).

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.K.Ş., G.M.S., Konsept: G.K.Ş., Dizayn: G.K.Ş., Veri Toplama veya İşleme: G.K.Ş., G.M.S., Analiz veya Yorumlama: G.K.Ş., Literatür Arama: G.K.Ş., Yazan: G.K.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Turkish Society of Nephrology Registry Committee. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2019 2020. https://nefroloji.org.tr/folders/file/registry_2019.pdf (accessed April 5, 2021).
2. Zhang H, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, et al. Dialysis outcomes and analysis of practice patterns suggests the dialysis schedule affects day-of-week mortality. *Kidney Int.* 2012;81:1108-1115.
3. Pauls LA, Johnson-Paben R, McGready J, et al. The Weekend Effect in Hospitalized Patients: A Meta-Analysis. *J Hosp Med.* 2017;12:760-766.
4. Cavallazzi R, Marik PE, Hirani A, et al. Association between time of admission to the ICU and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010;138:68-75.
5. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-158.
6. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:1010-1018.
7. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:89-99.
8. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:139-148.
9. van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2978-2983.
10. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:979-987.
11. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, et al. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* 2005;68:2323-2330.
12. Kumru G, Duman N. Hemodiyaliz yeterliliği ve resirkülasyon. In: Süleymanlar G, editor. *Hemodiyaliz İlkeleri ve Uygulamaları.*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2020. p:147-162.
13. Yıldırım T, Sener YZ, Bolek EC, et al. The Weekend Effect in Chronic Hemodialysis Patients, a Single Center Experience. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14:219-223.
14. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2017;69:266-277.
15. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreich N, et al. Serum Potassium and Short-term Clinical Outcomes Among Hemodialysis Patients: Impact of the Long Interdialytic Interval. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:21-29.
16. Erdoğan Ş, Kaymaktorunları F. Factors associated with mortality in maintenance hemodialysis patients: A single-center data from East Anatolian Region of Turkey. *J Ankara Univ Fac Med.* 2020;73:239-246.
17. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1918-1927.
18. Harley KT, Streja E, Rhee CM, et al. Nephrologist caseload and hemodialysis patient survival in an urban cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1678-1687.
19. Thomas-Hawkins C, Flynn L, Clarke SP. Relationships between registered nurse staffing, processes of nursing care, and nurse-reported patient outcomes in chronic hemodialysis units. *Nephrol Nurs J.* 2008;35:123-130.

Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Akraba Dışı Vericiden Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda ATG Kullanımının Nakil Sonuçlarına Etkisi

The Influence of ATG on the Outcomes of Patients With AML at the Time of Unrelated Donor Transplantation

© Güldane Cengiz Seval, © Ekin Kırçalı, © Sinem Civriz Bozdağ, © Meltem Kurt Yüksel, © Pervin Topçuoğlu, © Klara Dalva, © Önder Arslan, © Muhit Özcan, © Günhan Gürman, © Meral Bektaş, © Osman İlhan, © Selami Koçak Toprak

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

Öz

Amaç: Anti-timosit globülinin (ATG) alloreaktif verici T-hücrelerini yok ederek graft versus lösemi (GVL) etkisini azaltma olasılığı bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da ATG kullanılanlarda; hastalık nüksünde artış ve tüm sağ kalımda azalma gözlenebilmektedir. Ayrıca nakil öncesi ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) varlığı ile akut miyeloid lösemi (AML) riskinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, akraba dışı vericiden allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan AML hastalarında, akan hücre ölçer yöntemi ile değerlendirilen ÖKH varlığını dikkate alarak, ATG'nin nakil sonuçlarına olan etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif, tek merkezli ve kendi veri tabanımız kullanılarak yapılmıştır. Ekim 2012 ile Haziran 2019 arasında 10/10 (n=39) ya da 9/10 (n=44) doku grubu antijenleri uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan 83 erişkin AML hastası çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Akraba dışı vericiden ardışık AHKHN yapılan 83 AML hastası çalışmamıza dahil edildi. Kırk dört hasta ÖKH-, 18 hasta ÖKH+, 21 hasta da aktif hastalık ile nakile alınmıştır. ATG'nin nakil sonuçlarına etkisi ÖKH-, ÖKH+ ve aktif hastalıklı hastalarda ayrı ayrı incelenmiştir. Beklendiği gibi, en düşük nüks oranı ÖKH- grupta (13/44, %29,5) görülmüştür (ÖKH+ grupta 8/18, %44,4, p=0,17). AHKHN aşamasındaki ÖKH durumu progresyonsuz sağkalımı (PFS) istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemektedir: ÖKH- grupta henüz ulaşılmamışken ÖKH+ grupta ortalama 17,3 ay [%95 güven aralığı (GA), 6,3-28,3] ve aktif hastalıklı olan grupta ortalama 11 ay (%95 GA, 3,9-18,1) (p=0,02). Çoklu değişkenli multivariate cox regresyon analizinde sadece hastaların ÖKH+ [tehlike oranı (HR): 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; p=0,02] ve aktif hastalık varlığının (HR: 3,6; %95 GA: 1,4-8,7; p=0,006) PFS üzerine olumsuz etkileri gösterilebilmiştir.

Sonuç: Bu tek merkezli çalışmanın sonuçlarına göre, ATG kullanımı kronik GvHH gelişme oranını azaltmaktadır. Çalışmamızın en önemli sonucu ise; ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH+ veya aktif hastalığı olması nüks ve mortalite riskini artırabilmektedir. Bu bulguları doğrulamak amacıyla gelecekte daha fazla hasta içeren prospektif, randomize çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Ölçülebilir Kalıntı Hastalık, ATG

Abstract

Objectives: Anti-thymos globulin (ATG) can potentially eliminate alloreactive donor T-cells and reduce the graft-versus-host disease (GVHD). As a result of this, increased disease relapse and reduced overall survival can be observed in ATG recipients. In addition, the presence of pre- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) measurable residual disease has been associated with an increased risk of acute myeloid leukemia (AML) relapse in multiple studies. Herein, we aimed to investigate the impact of ATG on the outcomes of patients with AML stratified by flow cytometric minimal residual disease (MRD) status who underwent allo-HSCT from unrelated donor.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Güldane Cengiz Seval,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 73 96 E-posta: gceval@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9433-2054
Geliş Tarihi/Received: 08.05.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2021

©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.



Materials and Methods: This was a retrospective single-center analysis using the data set of our institutional database. Eligibility criteria for this analysis included 83 adult patients with AML who underwent allo-HSCT from either an HLA 10/10 matched (n=34) or 9/10 mismatched (n=41) UD, between October 2012 and June 2019.

Results: A total of 83 consecutive patients with AML who underwent allo-HSCT from a UD were evaluated. There were 44 MRD- and 18 MRD+ patients and 21 patients who were transplanted in the setting of active disease were also included in this analysis. We investigated the influence of ATG on transplant outcomes separately in MRD-, MRD+ and active disease cohorts. As expected, lowest incidence of relapse was observed in MRD- groups [MRD-; 29.5% (13/44) vs MRD+; 44.4% (8/18); p=0.17]. MRD status at the time of allo-HSCT impacted the progression free survival significantly: MRD- (not reached) or MRD+ [median 17.3 (95% confidence interval (CI), 6.3-28.3)] or active disease [median 11 months (%95 CI, 3,9-18,1)] (p=0.02). In multivariate cox regression analyses; we could demonstrate the negative effect of detection of MRD [Hazard ratio (HR): 1.8; %95 GA: 0.7-4.8; p=0.02] and active disease (HR: 3.6; %95 GA: 1.4-8.7; p=0.006) on PFS.

Conclusion: Based on this single-center study, the use of ATG was associated with a lower incidence of chronic GVHD. Most importantly, ATG could increase the risk of disease relapse or mortality in patients with pre-transplant MRD+ and active diseases. However, further prospective, randomized studies on a large number of patients are warranted to clarify these findings.

Key Words: Acute Myeloid Leukemia, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Measurable Residual Disease, ATG

Giriş

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), hala akut myeloid lösemnin (AML) tek küratif tedavi seçeneğidir. Primer hastalığın nüksü ve graft versus host hastalığı (GvHH), AHKHN yapılan hastalarda hala çözülmesi en zor sorunların başında gelmektedir (1,2). Hastalık nüksünü ve GvHH'yi önleme stratejileri ile naklin sonuçlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Anti-timosit globülin (ATG), GvHH'yi önlemede sıklıkla kullanılan *in vivo* bir T-hücre depresyon yoludur (3,4). Miyeloablatif hazırlık rejimi (MAH) veya indirgenmiş yoğunluktaki hazırlık (İYH) rejimlerine eklenen ATG'nin hem akut hem de kronik GvHH riskini belirgin olarak azalttığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (4-6). Ancak ATG'nin alloreaktif verici T-hücrelerini yok edip graft versus lösemi (GVL) etkisini azaltma olasılığı da bilinmektedir (7). Buna bağlı olarak ATG alanlarda hastalık nüksü artabilmekte ve sonuç olarak toplam sağkalım (OS) kısılabilmektedir (5,8). Prospektif çalışmaların sonuçlarında; ATG'nin hastalık nüksü ve OS üzerine etkileri ise farklılıklar göstermektedir (5,6,8,9). ATG'nin nüksüz sağkalımı (PFS) etkilemeden hangi durumlarda kullanılabileceği ise hala bilinmemektedir.

AML tanılı hastaların AHKHN'ye ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) varlığı ile alınmasının, artmış nüks sıklığı ve azalmış OS için en önemli risk faktörü olduğu birçok önemli çalışmada gösterilmiştir. AHKHN öncesi hastalık riskini belirlemede ÖKH ölçümü artık rutin kullanıma yaygın olarak girmeye başlamıştır. ATG kullanımının nüks sıklığını, özellikle ÖKH+ olan hastalarda, artırabileceğine dair veriler mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda, akraba dışı vericiden (ADV) AHKHN yapılan AML hastalarında, akan hücre ölçer yöntemi ile kontrol edilen ÖKH varlığını dikkate alarak, ATG'nin nakil sonuçlarına olan etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizin veri tabanı kullanarak, hasta verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ekim 2012 ile Haziran 2019 arasında 10/10 (n=39) ya da 9/10 (n=44) HLA uyumlu ADV'den nakil yapılan 83 erişkin AML hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda kök hücre kaynağı çevre kanıydı. Merkezimizde rutin olarak ADV'den yapılan AHKHN'lerinde rabbit Jurkat cell line-reactive ATG (ATG Fresenius®) naklin -3, -2 ve -1. günlerinde 10-20 mg/kg değişen dozlarda verilmiştir.

Merkezimizde çalışmaya dahil edilen hastaların ÖKH ölçümü zaman aralığı ile ilişkili olarak 8-10 renkli ölçüm yapabilen 3 lazerli FC500 ya da Navios cihazlarında yapılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda nakil öncesi alınan kemik iliği aspirasyon örneklerinde atipik myeloid progenitörlerin tespit edilebilmesi için CD45_{KO}, CD34_{PE}, CD117_{PC7}, CD38_{A750}, HLA-DR_{PB}, CD123_{APC}, CD33_{PC5}, CD19_{ECD}, CD7_{FITC}, CD56_{A700} (son 2 parametre son 2 yılda dahil edildi) ifadeleri, "lysis wash" tekniği kullanılarak yapılan çalışmalar ile değerlendirildi. Cihazların günlük kontrolleri yapıldıktan sonra en az 100.000 lökosit verisi toplanarak Kaluza yazılımı (Beckman Coulter, USA) kullanılarak değerlendirildi. Örneklerde ÖKH değerlendirilebilmesi için eğer varsa CD34⁺, CD19⁺ CD38⁺ olan genç hematogonların dışlanması takiben kalan myeloid progenitörlerde CD45 ifadesinin beklenen limitler dışında olması (Lenfoid hücrelerdeki CD45 ifadesi (MFI)/myeloid progenitörlerinki <4, >7,5 olması), CD38 ifadesi zayıf olan progenitörlerin varlığı ve/veya CD34 ifade şiddetindeki bir değişikliğin buna eşlik etmesi, CD123⁺, CD123⁺ ve CD38⁻ olan atipik myeloid hücrelerin varlığı, aberan CD56 ifadesinin saptanması, myeloid progenitörlerin >%10'unda aberan CD7 ifadesi olması parametreleri dikkate alındı. Bu parametrelerden en az ikisinin bir arada olması durumunda ÖKH⁺ olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın sonuçları "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacıyla sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer regresyon analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Lojistik ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lojistik ve Cox regresyon analizleri uygulandı. Hastaların sağkalım yüzdelerini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non-parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler de yüzde olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edildi.

Bulgular

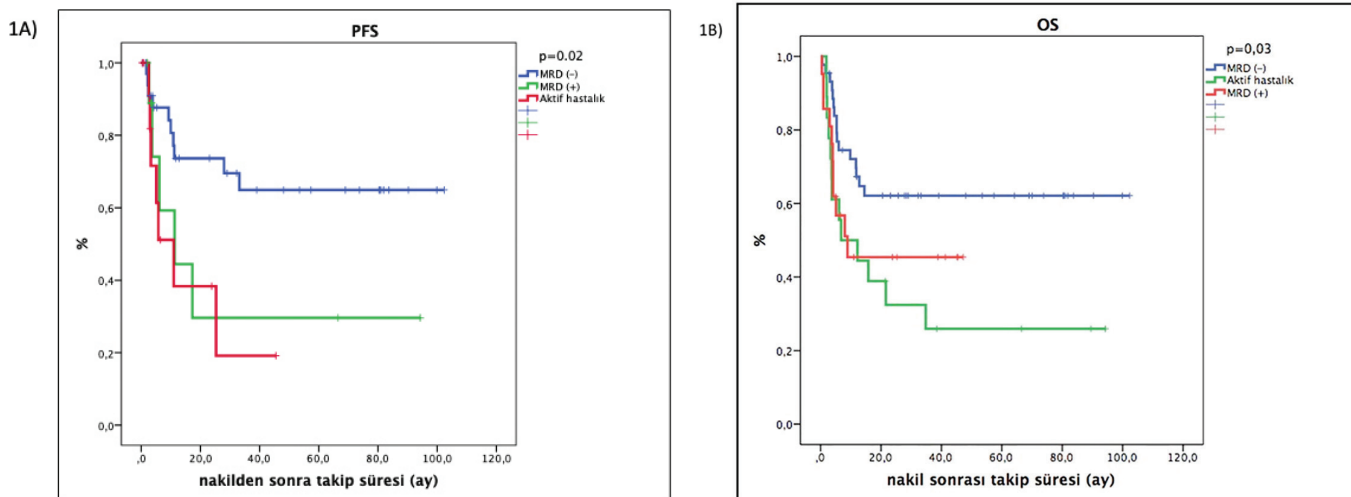
ADV'den ardışık AHKHN yapılan 83 AML hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 48 yıl (aralık: 19-71 yıl) olup hastaların %48,2'sinin cinsiyeti (n=40) kadındı. Hastaların nakil sonrası ortanca takip süresi 12,2 ay (aralık: 1-102,3 ay) olarak hesaplandı. Hastaların tanı sonrası ortanca takip süreleri 60 aydır. Tanı anından AHKHN yapılana kadar geçen süre ortanca 18 aydır.

Kırk dört hasta ÖKH⁻, 18 hasta ÖKH⁺, 21 hasta da aktif hastalık ile nakile alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %96,4'ünde kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldı. Hastaların %71,1'inde MAH, %28,9'unda ise İYH rejimi kullanılmıştır. En sık verilen MAH ve İYH rejimlerinin sırasıyla

busulfan-siklofosfamid (%60) ve busulfan-fludarabin (%25,3) olduğu görülmüştür. Aktif hastalıkla allojenik nakile giren 21 hastanın sekizinde FLAMSA tabanlı yüksek doz ardışık hazırlama rejimi kullanılmıştır. Bütün hastaların hazırlık rejimlerinde GVHH profilaksisi için ATG kullanıldı, ATG dozu HLA uyşumuna göre 10-20 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda kullanıldı. En sık kullanılan GVHH profilaksisi (n=69, %83,1) siklosporin A ve kısa süreli metotreksat kombinasyonuydu. Dokuz hasta nakil sonrası aplazik dönemde öldü. Geri kalan 73 hastada engraftman başarısızlığı görülmüştü ve bu hastaların nötrofil engraftman süresi medyan 16,5 gün (aralık, 10-27), trombosit engraftman süresi medyan 13 gün (aralık; 8-61) olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 33 hastamızda (%39,8) ilk 100 gün içinde akut GVHH gözlenirken bu hastaların %58,1'inde evre II-IV akut GVHH gelişti. Beklenildiği gibi 9/10 uyşumlu vericiden nakil olan hastalarda daha sık aGVHH geliştiği gözlemlendi (%50 vs %28,9; $p=0,048$). GVHH profilaksisinde ATG kullanımıyla kronik GVHH sıklığının ise azaldığı görüldü (%19,3). Kronik GVHH gelişen hastaların dördünde çoklu organ tutulumu mevcuttu.

Hastaların 32'sinde (%38,6) AKHN sonrası ortanca 11 ayda nüks gelişmiş olup bu hastaların 9'unda donör lenfosit enfüzyonu yapıldığı görüldü. ÖKH⁻, ÖKH⁺ ve aktif hastalıkla nakle alınan hastaların ayrı ayrı analizleri yapılmış olup beklenildiği gibi, en düşük nüks oranı ÖKH⁻ grupta (13/44, %29,5) görülmüştür (ÖKH⁺ grupta 8/18, %44,4, $p=0,17$). AHKHN aşamasındaki ÖKH durumu PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememektedir; ÖKH⁻ grupta henüz ulaşılmamışken ÖKH⁺ grupta ortanca 17,3 ay [%95 güven aralığı (GA), 6,3-28,3] ve aktif hastalıklı olan grupta ortanca 11 ay (%95 GA, 3,9-18,1) ($p=0,02$; Şekil 1A). İlginç olarak HLA tam uyşumlu vericiden nakil yapılan hastalarımızda daha sık nüks gelişti ($p=0,01$), nüks gelişen 21 hastanın altısında ÖKH⁺ ve yedisinde de aktif hastalık varlığı mevcuttu. Hazırlık



Şekil 1: Nakil öncesi hastalık durumunun A) PFS ve B) OS üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrileri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Toplam sağkalım

rejimi yoğunluğu ile nüks arası ilişki değerlendirildiğinde MAH kullanılan hastalarda ortalama PFS süresine ulaşamamışken (1 yıl PFS: %62,1) İYH kullanılan hastalarda ortalama 38,5 ay (1 yıl PFS: 69,7) olarak hesaplandı ($p=0,6$; Şekil 2A). Ayrıca ÖKH⁺ nakile giren hastalarda kullanılan hazırlık rejimi yoğunluğunun nüks üzerine etkisi gösterilememiştir (MAH: %45,5 vs İYH: %42,9; $p=1,0$). Tekli değişkenli analizde hastaların vericileri ile kan grubu [tehlike oranı (HR): 0,85; %95 GA: 0,36-1,97; $p=0,7$], cinsiyet uyumsuzluğu (HR: 0,56; %95 GA: 0,28-1,13; $p=0,1$) ve geçirilmiş akut GvHH (HR: 0,64; %95 GA: 0,30-1,35; $p=0,2$) varlığının nüks üzerine etkisi gösterilememiş olup çoklu değişkenli analizde de sadece hastaların ÖKH⁺ (HR: 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; $p=0,02$) ve aktif hastalık varlığı (HR: 3,6; %95 GA: 1,4-8,7; $p=0,006$) PFS üzerine bağımsız olumsuz faktör olarak tespit edildi.

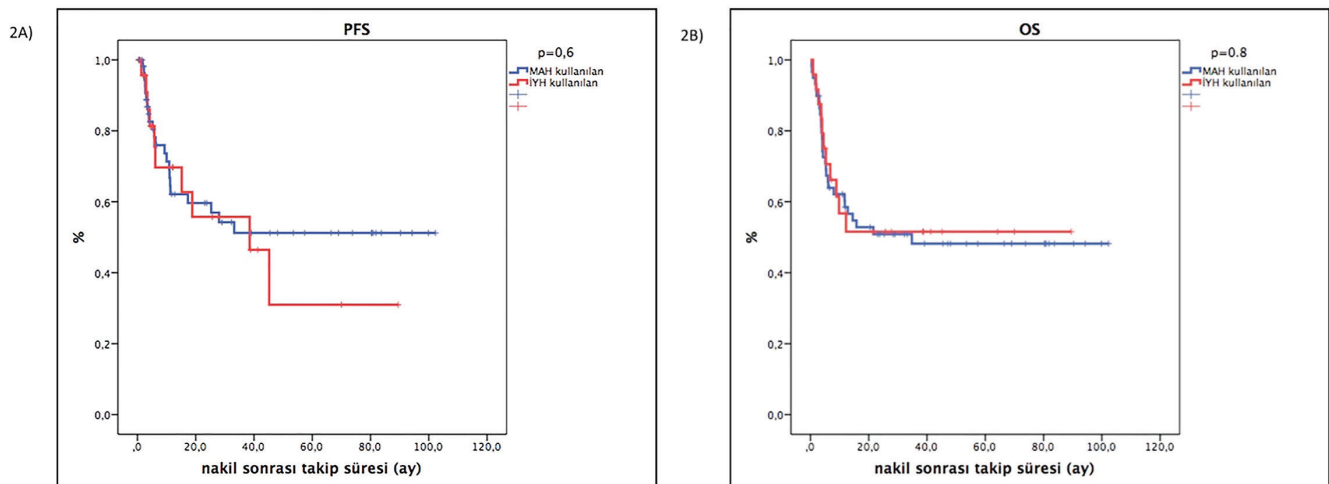
İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi sırasında, dahil edilen hastalardan 40'ı (%48,2) nakil sonrası 9,8 ay (aralık; 1-80,9 ay) içinde öldü. Bu hastalar da transplant ilişkili mortalite oranının %81,9 olduğu görüldü. ÖKH⁺ grupta ortalama OS 8,9 ay (%95 GA, 0,6-19,4), 1 yıl OS %50±%1,1 ve 3 yıl OS de %25,9±%1,1 olarak görülmüştür ($p=0,03$; Şekil 1B). ÖKH⁻ grupta nakil sonrası ortalama OS değerine henüz ulaşmamış olup aktif hastalık grubunda bu süre ortalama 6,8 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,03$; Şekil 2B). Myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan grupta medyan OS 34,8 ay iken yoğunluğu azaltılmış hazırlayıcı rejimi kullanılan grupta nakil sonrası ortalama OS değerine henüz ulaşamadığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,8$). Bütün gruplar içinde en sık ölüm sebebi enfeksiyon olarak belirlendi. Hastaların takibi sırasında 39 hastada (%47) en az bir kez sitomegalovirüs reaktivasyonu geliştiği görüldü.

Tartışma

ATG ile sağlanan *in vivo* T-hücre depresyonu, prospektif çalışmalarda tartışmalı sonuçlara bağlı olarak AHKHN yapılan hastalar için hala standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir ve GVL etkisi üzerine olumsuz etki ve hastalık nüks riskini artırdığına dair sonuçlar bulunmaktadır (4-6,9). Bu retrospektif, tek merkez deneyiminde; biz ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH⁺ veya aktif hastalığı olmasının nüks ve mortalite riskini artırabildiğini gösterdik. Çalışmamızda sadece ADV'den nakil yapılan ve GvHH profilaksisi için ATG kullanılmış olan AML tanılı hastaların dahil edilmesi ile homojen bir popülasyon elde edilmeye çalışılmıştır.

Soiffer ve ark. (5) yapmış olduğu bir randomize çift-kör prospektif çalışmada ATG veya plasebonun, takrolimus ve metotreksat ile kombine kullanımının MAH ile tam uyumlu ADV'den yapılan allojenik nakil sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ATG kullanımının 2 yıllık PFS (%32 vs. %21; $p=0,1$) ve OS (59% vs. 74%; $p=0,03$) üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışma sırasında ölümlerin en sık nedeninin nüks (ATG: %42 vs. %24) olması da dikkat çekici bir diğer bulgudur (5). Ancak birçok diğer açık-uçlu randomize çalışmalarda PFS ve OS üzerine olumsuz bir etki yaratmadan kronik GvHH riskini azalttığı gösterilmiştir (6,9,10). Daha önce yayınlanan bir EBMT analizinde; birinci tam yanıt elde edilen AML hastalarının tam uyumlu kardeşlerinden yapılan AHKHN sırasında ATG kullanılması ile nüksü artırmadan kronik GvHH gelişimini azalttığı ve GvHH olmaksızın sağkalım oranını artırdığı (%60 vs %40; $p<0,01$) gösterilmiştir (11). The Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada da tam uyumlu ADV'den MAH



Şekil 2: Nakil öncesi hazırlık rejimi yoğunluğunun A) PFS ve B) OS üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrileri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Toplam sağkalım

ile yapılan AHKHN hastalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da ADV'den %71,1 AML hastasına MAH kullanılarak AHKHN yapılmıştır ve bu hasta grubunda ATG kullanımı ile kronik GvHH oranı yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzer olarak %17 bulunmuştur. Ayrıca 2 yıllık PFS oranımızın %59,7 ile daha yüksek ve 2 yıllık OS oranımızın ise literatüre benzer olarak %50,9 olduğu görülmüştür.

AHKHN öncesi ve sonrası ÖKH varlığının AML'de nüks riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (13-17). Tam uyumlu kardeş, ADV veya haploidentik nakillerden önce ÖKH⁺ olması nüks insidansını artırarak lösemisiz sağkalım (LFS) süresini azaltmaktadır (13,18). 2017 yılında Oran ve ark. (18) tarafından yayınlanan bir çalışmada 152 AML hastasının AHKHN sonuçları değerlendirilmiştir. Bu hastaların 1 yıllık nüks oranının ÖKH⁺ olarak nakile alınanlarda negatif gruba göre daha yüksek [%32,6 vs. %14,4; HR: 3,1 (%95 GA: 1,5-6,5); p=0,002] ve 1 yıllık OS oranlarının ise daha düşük (%48,8 vs. %66,9; HR: 2,1 (%95 GA: 1,2-3,5); p=0,008) olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca ÖKH prognostik önemi hem MAH hem de İYH kullanılan hastalarda da gösterilmiştir (19,20). Buckley ve ark. (21) tarafından 19 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, ÖKH saptama metodundan bağımsız, nakil öncesi ÖKH varlığı LFS ve nüks insidansı üzerine bağımsız kötü risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın çoklu değişken analizinde de ÖKH varlığı PFS için bağımsız kötü risk faktörü olarak bulunmuştur (HR: 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; p=0,02). Nüks riskini azaltmak için dikkatli hazırlık rejimi seçimi büyük önem taşımaktadır. Ustun ve ark. (22) MAH kullanımı ile nakil ÖKH olumsuz etkisinin engellenebileceğini göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada, İYH kullanımı ile ÖKH⁺ hastalarda, nüksüz mortalite üzerine olumsuz etkisi olmadan, kısalmış OS ve artmış nüks insidansı bildirilmiştir. İYH kullanılan 23 hastada ATG kullanılması ile nüks insidansının da artmadığı görülmüştür (22). Seattle'dan yayınlanan bir çalışmada da ÖKH⁺ olan hastalarda OS süresinin kıaldığını (HR: 2,69; %95 GA: 2,84-7,34) ve hastaların çoğunda ölüm nedeninin nüks olduğu (HR: 4,56; %95 GA: 2,84-7,34) bildirilmiştir. Ayrıca ÖKH'nin olumsuz etkisinin MAH kullanılarak ortadan kaldırılabilirliğini de göstermişlerdir; 3 yıllık OS ÖKH⁺ ve - gruplarda sırasıyla %76 ve %25 iken MAH kullanılmayan grupta bu oranlar %48 ve %41'dir (23). Bizim çalışmamızın sonuçlarında ise MAH kullanılan hastalarda ÖKH⁺ ve - gruplarda sırasıyla 3 yıllık OS oranları %18,2 ve %61,6 (p=0,003) olarak bulunmuş olup ÖKH etkisinin MAH kullanımından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ATG kullanılan ÖKH⁺ hastalarda MAH veya İYH kullanımının nüks riski üzerine etkisi ise gösterilememiştir.

ATG etkinliği belirleyen faktörler olarak hazırlama rejimi, beraberinde kullanılan GvHH profilaksisi, kök hücre kaynağı, ırk, ATG tipi ve lenfosit sayısı daha önceden yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanılarak belirlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın retrospektif bir değerlendirme olması nedeniyle bazı kısıtlamaları bulunmakla beraber nakil başarısını belirleyen önemli faktörlerin etkilerinin ATG kullanımı sırasında Ancak bütün hastaların benzer dozlarda aynı ATG'nin kullanması homojen bir değerlendirme yapılmasını sağlamıştır. ATG infüzyonu sırasındaki mutlak lenfosit sayısının düşük olmasının kısalmış PFS ve OS üzerine etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızın bir sonraki aşamasında bu parametreyi de dahil ederek bir değerlendirme planlamaktayız. Bütün kısıtlamalara rağmen çalışmamızın sonuçları, AML tanısı ile ADV'den AHKHN planlanan hastalarda ÖKH varlığı ve hazırlık rejiminin yoğunluğunun belirlenmesi konusunda yol gösterici olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bizim çalışmamız ile ATG kullanımı ile yüksek akut GVHH oranı, düşük kronik GVHH gelişme oranları elde edilmiştir. Ayrıca ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH⁺ veya aktif hastalığı olması nüks ve mortalite riskini artırabileceği gösterilmiştir. Bu bulguları doğrulamak amacıyla gelecekte daha fazla hasta içeren prospektif, randomize kontrollü çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük tarama olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AHKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Goerner M, Gooley T, Flowers ME, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:47-56.
- Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;120:1545-1551.

3. Gagelmann N, Ayuk F, Wolschke C, et al. Comparison of Different Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Formulations in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:2184-2191.
4. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:164-173.
5. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35:4003-4011.
6. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:855-864.
7. Oostenbrink LVE, Jol-van der Zijde CM, Kielsen K, et al. Differential Elimination of Anti-Thymocyte Globulin of Fresenius and Genzyme Impacts T-Cell Reconstitution After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:315.
8. Devillier R, Labopin M, Chevallier P, et al. Impact of antithymocyte globulin doses in reduced intensity conditioning before allogeneic transplantation from matched sibling donor for patients with acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of European group of Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:431-437.
9. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:43-53.
10. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e293-e301.
11. Rubio MT, D'Aveni-Piney M, Labopin M, et al. Impact of in vivo T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol*. 2017;10:31.
12. Mohty M, Labopin M, Balère ML, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24:1867-1874.
13. Canaani J, Labopin M, Huang XJ, et al. Minimal residual disease status predicts outcome of acute myeloid leukaemia patients undergoing T-cell replete haploidentical transplantation. An analysis from the Acute Leukaemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2018;183:411-420.
14. Gilleece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*. 2018;93:1142-1152.
15. Shah MV, Jorgensen JL, Saliba RM, et al. Early Post-Transplant Minimal Residual Disease Assessment Improves Risk Stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1514-1520.
16. Liu J, Ma R, Liu YR, et al. The significance of peri-transplantation minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry on outcomes for adult AML patients receiving haploidentical allografts. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:567-577.
17. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275-1291.
18. Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102:110-117.
19. Anthias C, Dignan FL, Morilla R, et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:679-683.
20. Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29:137-144.
21. Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017;102:865-873.
22. Ustun C, Courville EL, DeFor T, et al. Myeloablative, but not Reduced-Intensity, Conditioning Overcomes the Negative Effect of Flow-Cytometric Evidence of Leukemia in Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:669-675.
23. Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29:137-144.

In COVID-19 Suspicion Without Severe Manifestations, Chest CT Sensitivity is not Sufficient for Triage: A Single-centre Experience

Ciddi Belirtileri Olmayan COVID-19 Şüphesinde, Göğüs BT Duyarlılığı Triyaj İçin Yeterli Değildir: Tek Merkezli Bir Deneyim

© Hakan Baş¹, © Nihal Eker², © Türkan Nadir Öziş³, © Murat Karakurt⁴, © Emine Gül Aydın⁴, © Özgür Akkale⁴, © Süheyla Ayça Gümüş⁴, © Canan Demir⁵, © Abdulsamet Sandal⁵, © Mevlüt Karataş³

¹Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

²Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinic Microbiology, Ankara, Turkey

³Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Chest Diseases, Ankara, Turkey

⁴Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Internal Medicine Ankara, Turkey

⁵Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Occupational Diseases, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In Coronavirus diseases-2019 (COVID-19), chest computed tomography's (CT) benefits are controversial in the subgroup of asymptomatic and mild-to-moderate symptomatic individuals. Since most patients are in this subgroup, for triage, it is necessary to choose the diagnostic tool with the highest diagnostic performance and the least risk. We aimed to evaluate chest CT findings and the initial chest CT's sensitivity in individuals suspected of COVID-19 with no severe disease manifestations.

Materials and Methods: We conducted a retrospective study. Symptomatic individuals who had mild-to-moderate clinical manifestations and asymptomatic individuals who had close contact with confirmed COVID-19 positive patient were eligible. Presenting severe clinical manifestations was excluded. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and chest CT were performed on admission day. Consecutive nasopharyngeal and oropharyngeal swab sampling, tested by RT-PCR, were accepted as the reference standard for definitive diagnosis of COVID-19.

Results: COVID-19 was confirmed in 161 of 214 patients via consecutive RT-PCR test. In 67 of 161 patients, pneumonia was detected by the initial chest CT. Chest CT sensitivity was 41.6% [95% confidence interval (CI): 0.34-0.5], while the sensitivity of the initial RT-PCR test was 90.96% (95% CI: 0.85-0.94); the area under the curve was significantly higher in the initial RT-PCR test ($p < 0.05$).

Conclusion: The chest CT is not sensitive enough to be used in the triage of individuals suspected with COVID-19 in this subgroup without the severe disease.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Computed Tomography, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019'da (COVID-19), asemptomatik ve hafif-orta semptomatik bireylerden oluşan alt grupta göğüs bilgisayarlı tomografinin (BT) yararları tartışmalıdır. Çoğu hasta bu alt grupta olduğundan, triyaj için, en yüksek tanı performansına ve en az riske sahip tanı aracını seçmek gerekir. Ağır hastalık bulguları olmayan COVID-19 şüphesi olan bireylerde göğüs BT bulgularını ve ilk göğüs BT duyarlılığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bir çalışma yürüttük. Hafif-orta derecede klinik bulguları olan semptomatik bireyler ve COVID-19 pozitif hasta ile yakın temasta bulunan asemptomatik bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Ağır klinik bulguları olan bireyler dışlandı. Başvuru gününde ters

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hakan Baş

Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 538 601 28 14 E-mail: hakanbas7@outlook.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8641-843X

Received/Geliş Tarihi: 12.05.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 29.07.2021

©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.



Öz

transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve göğüs BT yapıldı. RT-PCR ile test edilen ardışık nazofarengeal ve orofarengeal sürüntüler, COVID-19'un kesin tanısı için referans standart olarak kabul edildi.

Bulgular: Ardışık RT-PCR testleri ile 214 bireyin 161'inde COVID-19 doğrulandı. Göğüs BT'de 161 hastanın 67'sinde pnömoni saptandı. Göğüs BT duyarlılığı %41,6 [%95 güven aralığı (GA): 0,34-0,5], iken ilk RT-PCR testinin duyarlılığı ise %90,96 (%95 GA: 0,85-0,94) bulundu. Eğrinin altındaki alan, ilk RT-PCR testinde daha yüksektir ($p<0,05$).

Sonuç: Göğüs BT; COVID-19 şüphesi olan ve ağır hastalık bulguları olmayan alt grupta hasta triyajında kullanılacak kadar yeterli duyarlılıkta değildir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Bilgisayarlı Tomografi, Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Introduction

The World Health Organization (WHO) declared Coronavirus diseases-2019 (COVID-19) as a pandemic on March 11, 2020. (1) Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is very contagious, transmitted by close contact, droplets, and aerosols (2). Common symptoms of COVID-19 are fever, cough, myalgia, and fatigue. Less common symptoms are sputum, hemoptysis, and diarrhoea. (3) The disease is known that can be asymptomatic in many individuals infected with the virus (4). Rapid and early diagnosis and isolation are crucial steps to deal with this contagious disease (5). Analysis of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction test (RT-PCR) has been developed to diagnose COVID-19 (6). Many published studies highlighted the high rate of false-negative results for RT-PCR tests at the early stages of the outbreak (7,8). Unavailability of RT-PCR and a high rate of false-negative RT-PCR results imply that most of the patients with COVID-19 may not have been detected. On the other hand, in regions with limitations, via characteristic computed tomography (CT) findings consistent with COVID-19 pneumonia, patients were diagnosed. Many published studies advocate that radiological examinations, especially chest CT, are essential for earlier diagnosis (9). On the contrary, despite the confirmed cases, there may be COVID-19 negative on CT (5). This controversial situation raises concerns of unnecessary radiation exposure due to overuse of CT in the group without the severe disease, especially in asymptomatic patients. For the prevention of exposure to ionizing radiation, professionals published a guideline that advises using CT wisely (10). Damage at the cellular level and lifetime linear increase in cancer risk caused by ionizing radiation is observed with exposure even at low doses (11). Therefore, it is recommended to strictly adhere to ALARA principles (as low as reasonably achievable) and minimize unnecessary radiation exposure to protect COVID-19 patients from future cancer risks (12).

We aim to identify the sensitivity and findings of initial chest CT in the individuals with no severe disease suspected with COVID-19.

Materials and Methods**Study design**

This study was a retrospective study, and approved by Clinical Research Ethics Committee of University of Health Sciences Turkey, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Health Practice and Research Center (date: 24.06.2020, no: 2020-06/679). We included the participants referring to our institution between March 11, 2020, and June 1, 2020.

Participants

All enrolled individuals on admission day were evaluated for the severity of the disease according to WHO guidelines (13).

The inclusion criteria of the study are listed below:

- Asymptomatic individuals with COVID-19 contact,
- Symptomatic individuals who had mild-to-moderate clinical manifestations,
- All participants should undergo initial RT-PCR and initial chest CT on admission day.

The exclusion criteria were as follows:

- Being younger than 18 years old,
- Presenting with severe clinical manifestations.

Total of 219 individuals was enrolled to study. Due to the lack of initial chest CT and severe disease, excluded patients numbers were 3 and 2, respectively. Consequently, 214 individuals who met the above criteria were enrolled.

RT-PCR test, chest CT image techniques, and interpretation

Consecutive nasopharyngeal and oropharyngeal swab sampling, tested by RT-PCR, were accepted as the reference standard for definitive diagnosis of COVID 19. When at least one of the sampling results was positive, the patients were diagnosed with COVID-19. Otherwise, when all the PCR test results of the samples were negative, COVID-19 was ruled out.

Initial RT-PCR tests were conducted on the admission day for all individuals. The initial RT-PCR test results were reviewed retrospectively regardless of the final diagnosis and were noted as positive or negative.

All participants were scanned by chest CT, at admission day for identifying pneumonia consistent with COVID-19. As the study was designed retrospectively, apart from routine chest CT protocol, a standard CT protocol was not followed. Images were acquired by one CT scanner [Somatom Emotion 6 Slice (DE), Siemens Healthcare, Germany]. After a deep breath, from the diaphragm to the thoracic inlet was scanned in caudocranial direction and the axial plane to prevent artefacts due to the diaphragm's movements. CT protocol with 130 kVp, 100-200 mA, acquisition 6x2.0 mm, 2.0 mm slice thickness, and sharp body kernel was applied, and no contrast agent was used.

A radiologist experienced for six years in thorax radiology was blinded to the final diagnosis, evaluated the images. As stated in the consensus, Interpretations of chest CT were classified as typical, intermediate, atypical, and negative (14). In terms of CT interpretations, typical and intermediate categories were evaluated as chest CT positive for COVID-19 pneumonia, while atypical and negative categories were considered negative.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by using SPSS version 22.0. Continuous variables were expressed with mean \pm standard deviation, and categorical variables were reported as counts and percentages. Consecutive RT-PCR tests were accepted the

reference standard for the definitive diagnosis of COVID-19. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of the initial RT-PCR test and initial chest CT imaging were calculated by chi-square test. Also, the receiver operating characteristic (ROC) curves were used to compare the diagnostic performance of the initial chest CT with the initial RT-PCR test. Results for $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Total of 214 patients, 161 (161/214, 75.2%) of them had at least one positive result of consecutive swab sampling and were diagnosed with COVID-19 positive, while 53 (53/214, 24.8%) had negative results in all swab samplings and were verified to be COVID-19 negative.

Of 214 patients 36 (36/214, 16.8%) were asymptomatic while, 178 (178/214, 83.2%) were symptomatic. Asymptomatic 32 of 36 (32/36, 88.9%) patients were diagnosed as COVID-19, whereas 4 (4/36, 11.1%) were diagnosed as COVID-19 negative. Symptomatic 129 patients (129/178, 72.5%) were diagnosed as positive, whilst 49 (49/178, 27.5%) patients were negative. The flowchart of the study is demonstrated in Figure 1. Demographic

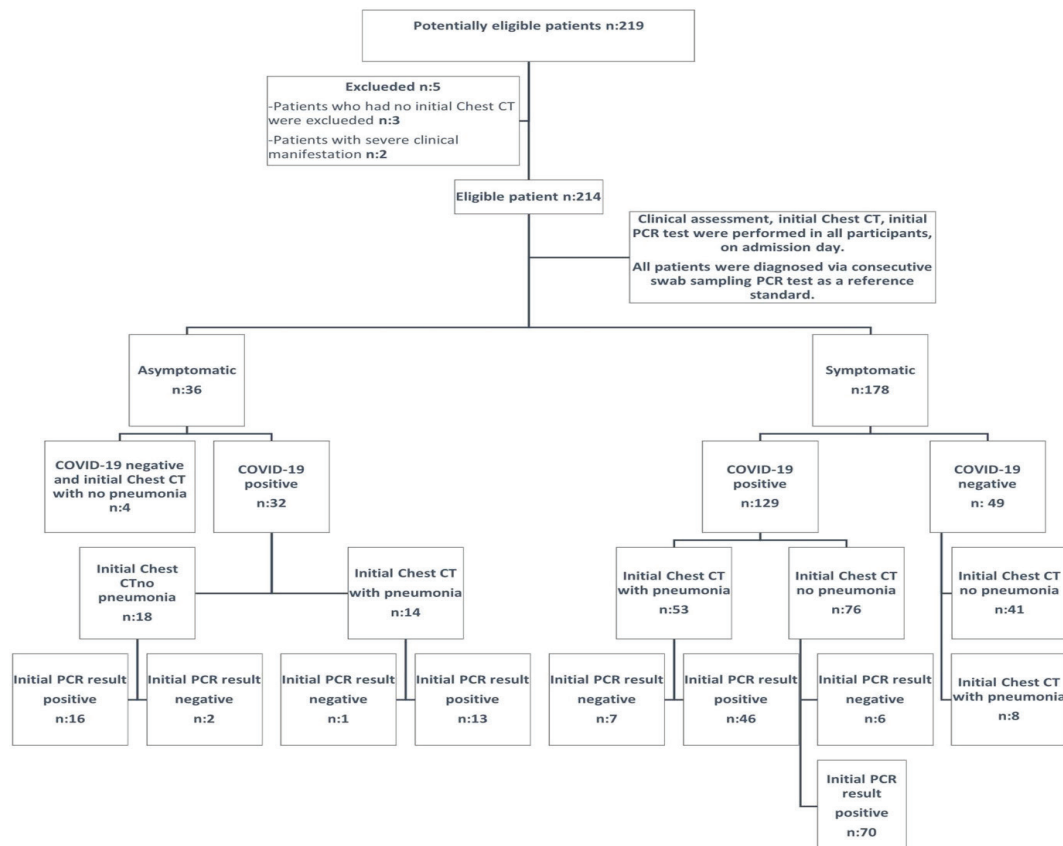


Figure 1: Flowchart of the study

PCR: Polymerase chain reaction, CT: Computed tomography, COVID-19: Coronavirus disease-2019

and clinical characteristics, symptoms, and comorbidities of 214 patients are summarized in Table 1.

Of the initial RT-PCR tests of 214 patients, 145 (145/214, 67.8%) were positive and 69 (69/214, 32.2%) were negative. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the initial RT-PCR tests at the time of admission were 90.96% [95% confidence interval (CI): 0.85–0.94], 100% (95% CI: 0.93–1), 100% and 76.81% (95% CI: 0.67–0.84), respectively. Accuracy rate was 93.04% (95% CI: 0.88–0.95). In the initial Chest CT examination of 214 patients, 75 (75/214, 35%) patients had signs of pneumonia, while 139 (139/214, 65%) patients had no pneumonia. In patients diagnosed with COVID-19; 67 (67/161, 41.6%) of 161 patients had signs of pneumonia in chest CT and no pneumonia was observed in 94 (94/161, 58.4%) patients. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the initial chest CT examination

at the time of admission are 41.6% (95% CI: 0.34–0.5), 84.9% (95% CI: 0.72–0.93), 89.3% (95% CI: 0.81–0.94), and 32.3% (95% CI: 0.28–0.36) respectively. Accuracy rate was 52.3% (95% CI: 0.45–0.59). Comparison of the diagnostic performances are shown in Table 2.

Given the definitive diagnosis of COVID-19, the ROC curves, the area under the curve (AUC) comparing the initial RT-PCR test's diagnostic performance with the initial chest CT scan is shown in Figure 2. In this subgroup, which consisted of asymptomatic or symptomatic patients presenting with mild to moderate clinical findings, the initial RT-PCR test's diagnostic performance was better than the initial Chest CT of patients who were suspected with COVID-19. The AUC is significantly higher in the RT-PCR test. AUC was 0.95 (95% CI: 0.92–0.97) for RT-PCR test while it was 0.63 (95% CI: 0.55–0.71) for chest CT.

Table 1: Summary of demographic and clinical characteristics, symptoms and status of comorbidities of 214 patient, as groups of COVID-19 positive and negative

	All cases	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	p-values
	214	53	161	
Age (y) (Mean ± standard deviation)	33.9±10.7	37.25±12.7	32.78±9.79	<0.05
Sex (%)				
Female	60 (28%)	17 (28.3%)	43 (71.7%)	>0.05
Male	154 (72%)	36 (23.4%)	118 (76.6%)	
Comorbidities (%)				
Hypertension (+)	5 (2.3%)	1 (20%)	4 (80%)	>0.05
Diabetes (+)	3 (1.4%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	>0.05
Coronary artery disease (+)	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (100%)	>0.05
Chronic obstructive pulmonary disease (+)	0	
Asthma (+)	4 (1.9%)	2 (50%)	2 (50%)	>0.05
Hypothyroid (+)	2 (0.9%)	1 (50%)	1 (50%)	>0.05
Immunosuppression (+)	1 (0.5%)	0	1 (100%)	>0.05
Symptoms at present (%)				
Asymptomatic	36 (16.8%)	4 (11.1%)	32 (88.9%)	<0.05
Symptomatic	178 (83.2%)	49 (27.5%)	129 (72.5%)	
Fever (+)	65 (30.4%)	17(26.2%)	48(73.8%)	>0.05
Chilling (+)	15 (7%)	4 (26.7%)	11 (73.3%)	>0.05
Cough (+)	86 (40.2%)	19 (22.1%)	67 (77.9%)	>0.05
Sore throat (+)	39 (18.2%)	13 (33.3%)	26 (66.7%)	>0.05
Myalgia (+)	32 (15%)	6 (18.8%)	26 (81.3%)	>0.05
Fatigue (+)	49 (22.9%)	11 (22.4%)	38 (77.6%)	>0.05
Headache (+)	35 (16.4%)	3 (8.6%)	32 (91.4%)	<0.05
Anosmia (+)	26 (12.1%)	0	26 (100%)	<0.05
Loss of taste (+)	22 (10.3%)	0	22 (100%)	<0.05
Sputum (+)	21 (9.8%)	2 (9.5%)	19 (90.5%)	>0.05
Nasal discharge (+)	5 (2.3%)	0	5 (100%)	>0.05
Diarrhoea (+)	24 (11.2%)	4 (16.7%)	20 (83.3%)	>0.05
Dyspnoea/ shortness of breath (+)	24 (11.2%)	10 (41.7%)	14 (58.3%)	>0.05
Chest pain (+)	14 (6.5%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	>0.05
Abdominal pain (+)	2 (0.9%)	0	2 (100%)	>0.05

COVID-19: Coronavirus disease-2019, y: Year,

The initial RT-PCR test results were positive in 145 (145/161, 90.1%) of 161 patients diagnosed with COVID-19, while 16 (16/161, 9.9%) patients yielded negative results. However, in those 16 patients, RT-PCR test positivity was demonstrated by consecutive swab sampling. The mean interval time between the initial negative and follow up positive RT-PCR results was 2.1 ± 1.4 days (mean \pm standard deviation). In these 16 patients, 8 were CT negative, while 8 were positive. Of the 8 patients whose first chest CTs were consistent with COVID-19, 7 of them

were symptomatic, and 1 was negative, and these numbers were 6 and 2, respectively, in 8 patients that were CT negative. The definitive diagnosis of 8 (8/75, 10.6%) patients with CT negative were bacterial infections for 4, pulmonary oedema for 3, and asthmatic attack for 1 patient.

The CT findings of initial chest CT positive patients are noted in Table 3. Common CT findings predominantly involved the lower lobes with bilateral, peripheral, and peribronchovascular

Table 2: Comparison of the performance of the diagnostic tools

	Initial RT-PCR test	Initial chest CT
Results (n)		
TP	145	67
TN	53	94
FP	0	8
FN	16	45
Diagnostic performance (%) (95% CI)		
Sensitivity	90.96% (95% CI: 0.85-0.94)	41.61% (95% CI: 0.34-0.5)
Specificity	100% (95% CI: 0.93-1)	84.9% (95% CI: 0.72-0.93)
PPV	100%	89.3% (95% CI: 0.81-0.94)
NPV	76.81% (95% CI: 0.67-0.84)	32.3% (95% CI: 0.28-0.36)
Accuracy	93.04% (95% CI: 0.88-0.95)	52.3% (95% CI: 0.45-0.59)
AUC	0.95 (95% CI: 0.92-0.97)	0.63 (95% CI: 0.55-0.71)

TP: True positive, TN: True negative FP: False positive, FN: False negative, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, AUC: Area under the curve, n: Count, CI: Confidence interval, CT: Computed tomography, RT-PCR: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

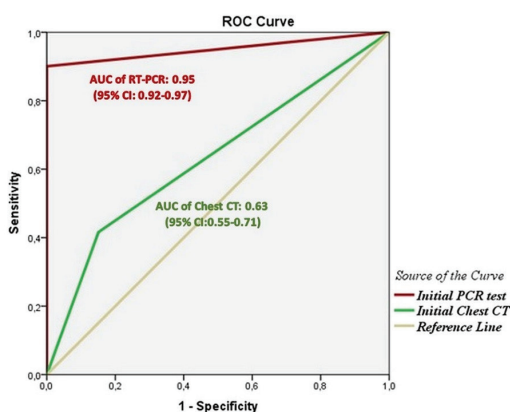


Figure 2: It displays ROC curve analysis of the diagnostic tools for COVID-19

Red and green texts in the graphic show the AUC values of each one

ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, RT-PCR: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction, CT: Computed tomography, COVID-19: Coronavirus disease-2019

Table 3: The initial CT findings of the 67 patients with COVID-19 positive

	n (67)	Percent (%)	
Distribution of findings	Bilateral	42	62.7
	Unilateral	23	34.3
	Peripheral	61	91
	Central	25	37.3
	Peribronchovascular	39	58.2
Number of lesions	Perilobular	23	34.3
	Solitary	17	25.4
	Multifocal	46	68.7
Involved Lobes	Diffuse	1	1.5
	Right upper lobe	31	46.3
	Left upper lobe	26	38.8
	Middle lobe	24	35.8
	Lingula	17	25.4
	Right lower lobe	47	70.1
	Left lower lobe	41	61.2
Pulmonary findings	Round	56	83.6
	Ground glass opacity	63	94
	Consolidation	20	29.9
	Vascular enlargement	46	68.7
	Crazy paving	9	13.4
	Halo sign	35	52.2
	Reversed halo sign	4	6
	Air bronchogram	19	28.4
	Nodules	9	13.4
	Tree-in-but	3	4.5
	Air trapping	3	4.5
	Bronchiectasis	1	1.5
	Bronchial wall thickening	3	4.5
	Subpleural line	9	13.4
	Extra-pulmonary findings	Pleural effusion	1
Pleural thickening		0	..
Lymphadenopathy		0	..
	Pericardial effusion	0	..

CT: Computed tomography, COVID-19: Coronavirus disease-2019

distribution, and there were multifocal, rounded, ground-glass opacities and vascular enlargements accompanying the lesions. Less common findings were air bronchogram, nodules, tree-in-bud view, air trapping, bronchiectasis, bronchial wall thickening, pleural effusion, and subpleural lines (Figure 3-6). Pleural thickening and lymphadenopathy were not detected.

Discussion

COVID-19 may present with a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic, mild-to-moderate disease to severe pneumonia and multiple organ dysfunction. Due to the nature of outbreaks, primarily severe cases are detected, while patients with asymptomatic and mild-to-moderate clinical findings are detected later by surveillance. Therefore, the delay

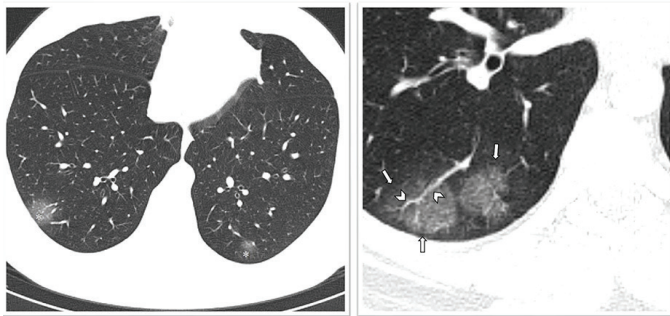


Figure 3: The CT findings of patients with COVID-19. On the left, round ground-glass opacities involving bilateral lower lobes and peripheral site of the lung are shown (asterisk). On the right, in the right lower lobe, peripherally located two adjacent round ground-glass opacities (arrows) and striking vascular enlargements (arrowheads) accompanied to lesions are demonstrated

CT: Computed tomography, COVID-19: Coronavirus disease-2019

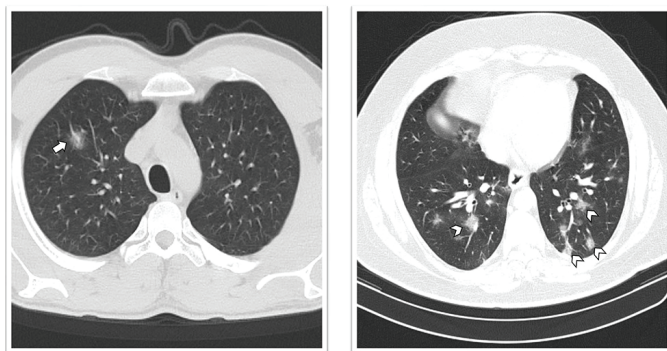


Figure 4: The CT findings of two different patients with COVID-19 positive in terms of the number of lesions are exhibited. On the left, interpretation of CT examination was reported as "Indetermined type" as stated in the consensus, a solitary ground-glass opacity (arrow) with vascular enlargement located in peribronchovascular is shown. Peripheral and peribronchovascular located, multifocal, round, ground-glass opacities (arrowheads) involving the bilateral lower lobes are shown on the right. CT interpretation of this patient was reported as "typical type" as stated in the consensus

CT: Computed tomography, COVID-19: Coronavirus disease-2019

in detection of asymptomatic individuals and patients with mild to moderate clinical findings is a vast challenge in coping with the outbreak. Late detection of asymptomatic individuals and patients with mild to moderate clinical findings causes the spread of infection rapidly, creating a significant public health problem.

In our study, 36 (36/214, 16.8%) patients were asymptomatic and in close contact with a COVID-19 positive patient, and 178

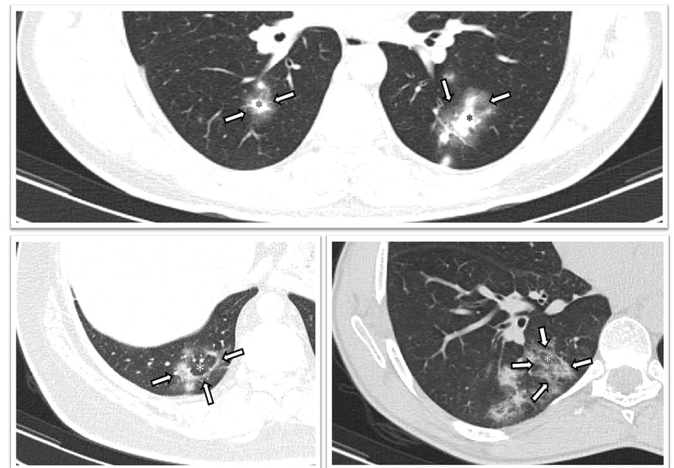


Figure 5: Axial CT image (above) reveals a ground-glass halo (arrows) surrounding a denser nodule or a consolidation (asterisk). Axial two CT image (below) of different patients reveals a reversed-halo formed by a dense ring (arrows) encircling a central area of GGO (asterisk)

CT: Computed tomography, GGO: Ground-glass opacity

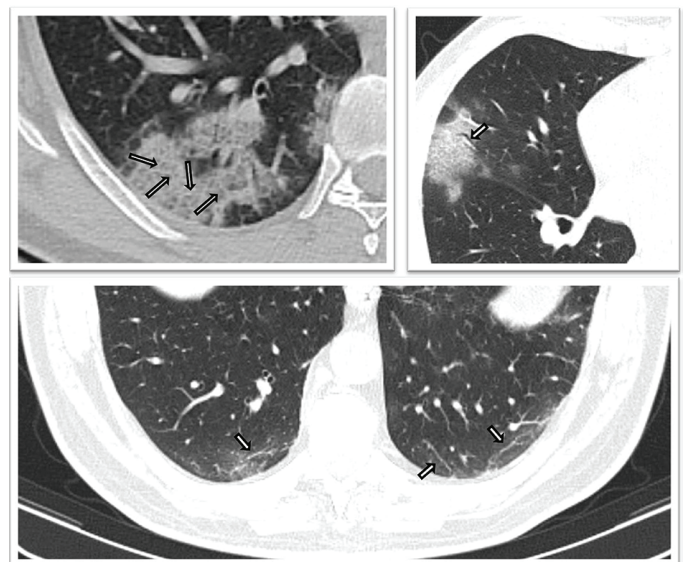


Figure 6: The left (above) axial CT image shows thickened intralobular septa like a web (arrows) superimposed on a background of ground-glass opacity constituting "crazy paving" pattern. On the right axial CT, the image shows another "crazy paving" pattern with an air bronchogram (arrow) in the right lung. The last axial CT image (below) demonstrates bilateral and subpleural linear lines (arrows)

CT: Computed tomography

(178/214, 83.2%) patients had mild to moderate symptoms. While 129 (129/161, 80.1%) of 161 patients diagnosed with COVID-19 were symptomatic, 32 (32/161, 19.9%) were asymptomatic. The frequency of asymptomatic COVID-19 patients is higher than that reported by Mizumoto et al. (15) (17.9%), while it is almost similar to that reported by Kim et al. (16) (19.2%).

It was significant that the frequency of COVID-19 positivity in asymptomatic individuals was higher than that in presenting with any symptoms. The COVID-19 positivity rate (32/36, 88.9%) in asymptomatic individuals was higher than the screening performed on the Diamond Princess cruise ship (24/86, 27.9%) (17). This high rate may be due to the already higher risk of having COVID-19 positivity in asymptomatic individuals, whose close contact with COVID-19 positive cases was detected by surveillance and referred to the hospital.

Currently, consecutive nasopharyngeal and oropharyngeal swab sampling, tested by RT-PCR, is accepted as the reference standard for definitive diagnosis of COVID-19 (18). It is known that it takes time to complete the RT-PCR test, and often because of insufficient material in the samples, false-negative results creates a disadvantage in the control of the outbreak (19,20). Many factors are likely to affect the performance of the RT-PCR test. It can be influenced by several factors, such as viral load in the respiratory tract, operator-dependent sampling procedures that directly affect the test's performance, and the timing of sample taking. In a few studies, the initial chest CT examination's sensitivity (98%) was remarkably higher than the initial PCR test (21). In our study, the sensitivity of the initial RT-PCR test was calculated to be 90.96%. This value is higher than the previously reported ones. In the early period of the pandemic, the reported low sensitivity values maybe since the RT-PCR test kit has not yet matured in the early period and that adequate checks have not been carried out for justifiable reasons such as rapid deployment. In our study, 16 patients diagnosed with COVID-19 had negative initial RT-PCR test results. While 8 of 16 patients were consistent with COVID-19 on CT, the other half did not have pneumonia. Thirteen patients who met the case definition were symptomatic, and 2 were with close contact. These patients were positive for PCR tests on the repeated second or 3rd test, in the time interval mean of 2.1 days. CT scans were not needed again, as none of them had signs of severe disease or risk factors for disease progression. In this context, RT-PCR, which is the standard reference test for now, in case of false negativity, the contribution of chest CT scanning to patient management, especially in individuals without the severe disease, was not found to be useful in our study.

Study Limitations

However, as a limitation of our study, it may not be possible to investigate this generalization's validity with a small

number of cases. It is a real need to conduct multicentric and multidisciplinary studies in the broader group of cases and to agree on the contribution of CT in screening according to disease severity and regions with low and high prevalence.

It is not surprising that in the early period of the pandemic, chest CT examination was preferred more in the diagnosis because of limited availability of RT-PCR tests in some countries and the lack of sufficient staff and medical equipment to perform the test. Moreover, the CT examination is cheaper and more accessible. Similar to the RT-PCR test, chest CT may be false-negative, especially in individuals with mild clinical signs or who are asymptomatic. Besides, there are many infectious agents and non-infectious pathologies that can cause similar findings in chest CT, and these are indications that CT may not have as good specificity as the RT-PCR test. In our study, the sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19 were 41.61% and 84.9%, respectively. Indeed, this sensitivity value is too low to fight the pandemic, especially in geographies, where the majority of patients are asymptomatic or mild. In the early period of the pandemic, the chest CT sensitivity in the literature was higher in the studies conducted in China, where the outbreak started. High rates of the chest CT sensitivity may be due to the high number of hospital admissions of the first pandemic cases, which usually present severe symptoms. As the outbreak progressed and screening tests increased, milder clinical manifestations and asymptomatic cases were relatively higher than those in severe cases. Studies showed that individuals who are COVID-19 positive and asymptomatic might not have pneumonia on CT (22).

In the study conducted by Ai et al. (23) it was stated that when RT-PCR test samples were obtained from the throat alone, the sensitivity of the RT-PCR test was found to be 59% (601/1014). Mohammadi et al. (24) have investigated the accuracy of different respiratory tract samples for the COVID-19 RT-PCR test; they found that sputum samples were the most accurate ones in diagnostic sampling, followed by the nasal swab. They do not recommend using throat swabs alone for diagnostic sampling. Samples in our study combined nasal-throat swab for each patient were obtained. The RT-PCR test's high sensitivity in our study may result from using both nasal and throat swabs, obtaining samples with high viral load.

Studies suggest its use as a primary tool in the diagnosis of COVID-19, because of the high sensitivity of chest CT (23). Fleischner society, involving multidisciplinary and predominantly radiologists and pulmonologists, made some suggestions at the consensus meeting on April 1, 2020. According to this consensus, imaging should not be used as a screening test for COVID-19 in asymptomatic individuals. Imaging is not indicated for patients with a mild clinical manifestation of COVID-19 unless there is a risk factor for COVID-19 clinical progression (over 65 years of

age and comorbid conditions). Regardless of patients' clinical severity with COVID-19, imaging is indicated if there is any evidence of worsening respiratory status during follow-up (10). These suggestions are essential to avoid CT procedures involving unnecessary ionizing radiation and reduce the contamination of radiology units/rooms by reducing viral loads. As low as reasonably achievable (ALARA) refers to the principles adopted to justify the radiological examinations and perform them at the lowest possible dose to protect patients from the possible harmful radiation exposure effects. The pandemic process is still ongoing, and CT examinations are being performed every day for more and more individuals who will perhaps never undergo tomography during their daily lives. The CT examinations are known to cause a potential increase in cancer risk in the long term (25). Unfortunately, it can be predicted that many cancer cases may be encountered in the post-pandemic period.

Conclusion

In conclusion, in patients infected with SARS-CoV-2 (COVID-19), and asymptomatic or mild to moderate symptomatic at admission, the sensitivity of the RT-PCR test is higher than that of chest CT. The use of chest CT in this subgroup of patients for diagnosis or screening at admission is controversial. Considering to avoid the stochastic effects of ionizing radiation, chest CT should be used cautiously in cases whose access to RT-PCR tests is not limited. Chest CT's advantages should always outweigh their risks. While CT is planned for any indication during the COVID-19 pandemic, possible long-term adverse effects should be well evaluated by both clinicians and radiologists, and it should be kept in mind that adherence to the ALARA principles is vital.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Clinical Research Ethics Committee of University of Health Sciences Turkey, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Health Practice and Research Center granted approval for this retrospective data analysis (date: 24.06.2020, no: 2020-06/679).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Medical Practices: H.B., N.E., Concept: H.B., N.E., T.N.Ö., S.A.G., M.K., Design: H.B., N.E., Ö.A., C.D., Data Collection or Processing: H.B., N.E., M.K., C.D., A.S., Analysis or Interpretation: H.B., M.K., Ö.A., A.S., Literature Search: H.B., T.N.Ö., E.G.A., S.A.G., M.K., Writing: H.B.

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

- Li B, Li X, Wang Y, et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:787-793.
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2000058.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133:1025-1031.
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63:706-711.
- He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med.* 2020;168:105980.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323:1843-1844.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
- Xu B, Xing Y, Peng J, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* 2020;30:5720-5727.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* 2020;158:106-116.
- Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics.* 2003;112:951-957.
- Şendur HN. Adherence to ALARA principle in the era of COVID-19 pandemic. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27:153.
- Clinical management of COVID-19: interim guidance, <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (27 May 2020).
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging.* 2020;35:219-227.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2000180.
- Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:948.e1-948.e3
- Yamagishi T, Kamiya H, Kakimoto K, et al. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2000272.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:2000045.
- Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:869-889.

20. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767-1772.
21. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296:E115-E117.
22. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30:4407-4416.
23. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.
24. Mohammadi A, Esmailzadeh E, Li Y, et al. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020;59:102903.
25. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-2284.

İzotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında Sakroiliit Prevelansının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Prevalence of Sacroileitis in Acne Vulgaris Patients Treated with Isotretinoin

© Barış Gündoğdu¹, © İncilay Kalay Yıldızhan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İzotretinoin, akne vulgaris tedavisinde oldukça etkili sentetik bir A vitamini türevidir. Son yıllarda literatürde izotretinoin tedavisine bağlı birkaç sakroiliit olgusu ve az sayıda klinik kohort çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akne vulgaris hastalarında izotretinoine bağlı sakroiliit prevalansını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dermatoloji polikliniğinde izotretinoin tedavisi başlanan 468 akne vulgaris hastasından tedavi ile ilişkilendirilen bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu tarifleyen ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen 99 hasta çalışmaya dahil edildi ve kayıtları retrospektif olarak incelendi. Enflamatuvar bel ağrısı (İBA), tek romatolog tarafından Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleri kullanılarak tespit edildi. ASAS kriterlerini karşılayan hastalar direkt pelvis radyografisi ile ve sakroiliit şüphesi olan hastalar sakroiliak eklem (SİE) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 79'u kadındı ve tüm hastaların yaş ortalaması 19,8±3,6 yıldır. Günlük ortalama izotretinoin dozu 39,1±2,7 mg ve ortalama tedavi süresi 6,2±0,6 aydır. İzotretinoin tedavisi sırasında hastaların %24,2'sinde mekanik bel ağrısı ve %9,1'inde ise İBA saptandı. Cinsiyete göre mekanik bel ağrısı ve İBA sıklığı bakımından istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0,05). SİE MRG'de sakroiliit sıklığı %4,04 (n=4) olarak belirlendi. Üç hastada tek taraflı, 1 hastada ise bilateral sakroiliit tespit edildi. Sakroiliit saptanan hastaların hepsi kadın hastalardı.

Sonuç: Bu çalışmada anormal fizik muayene bulgularına dayalı olarak izotretinoin ilişkili sakroiliit prevalansı vurgulanmıştır. Her ne kadar fizik muayene ve İBA tespiti sakroiliitin saptanmasında çok duyarlı olmasa da erken tespitinde yol göstericidir. İzotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastaları özellikle bel ağrısı tariflediklerinde sakroiliit gelişimi yönünden değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akne, İzotretinoin, Sakroiliit, Yan Etki, Tedavi

Abstract

Objectives: Isotretinoin is a synthetic vitamin A derivative that is highly effective in acne vulgaris. A few cases and cohort studies about sacroileitis due to isotretinoin have been reported recently. The aim in this study is to evaluate the prevalence of isotretinoin-induced sacroileitis in patients with acne vulgaris.

Materials and Methods: Of the 468 acne vulgaris patients who were started on isotretinoin in the dermatology outpatient clinic, 99 patients who described back pain and/or morning stiffness associated with treatment and were referred to the rheumatology outpatient clinic were included in the study and reviewed retrospectively. Inflammatory low back pain (IBP) was evaluated using the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria by the same rheumatologist. Patients meeting ASAS criteria were evaluated with direct pelvis radiography and when necessary with sacroiliac joint magnetic resonance imaging (SIJ MRI).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İncilay Kalay Yıldızhan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 28 36 E-posta: incilaykalay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5289-4857
Geliş Tarihi/Received: 09.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 06.08.2021

©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: Of the patients, 79 were female and the mean age of all patients was 19.8 ± 3.6 years. The mean daily isotretinoin dose was 39.1 ± 2.7 mg and the mean duration of treatment was 6.2 ± 0.6 months. During isotretinoin treatment, mechanical low back pain was detected in 24.2% of the patients and IBP in 9.1%. There was no statistical difference in terms of mechanical low back pain and IBP frequency according to gender ($p > 0.05$). The frequency of sacroileitis in SIJ MRI was determined as 4.04% ($n=4$). Unilateral sacroileitis was detected in 3 patients and bilateral sacroileitis in one patient. All patients with sacroileitis were female.

Conclusion: In this study, the prevalence of isotretinoin-associated sacroileitis was emphasized based on abnormal physical examination findings. Although physical examination and detection of IBP are not very sensitive, they help the early detection of isotretinoin-induced sacroileitis. Acne vulgaris patients treated with isotretinoin should be evaluated for the development of sacroileitis, especially when they describe low back pain.

Key Words: Acne, Isotretinoin, Sacroileitis, Side Effect, Treatment

Giriş

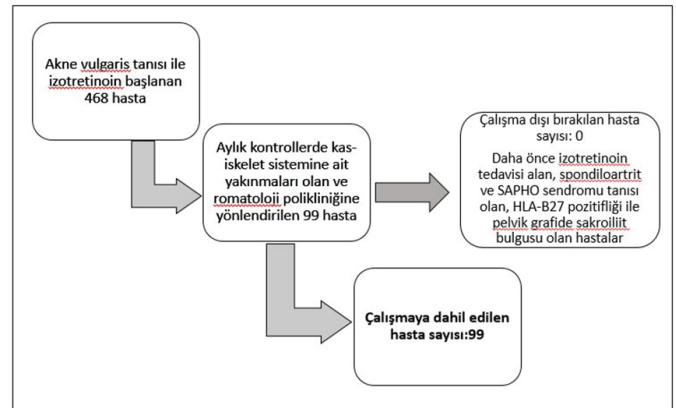
Akne vulgaris, pilosebase ünitenin multifaktöriyel kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Genç nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. Klinik tablo, hafif komedonal aknenen sistemik fulminan akne kliniğine kadar oldukça geniş bir spektruma sahiptir (1). Oral izotretinoin (13-cis retinoik asit), bir retinoid türevi olup nodülözik akne başta olmak üzere şiddetli papülopüstüler akne, diğer tedavilere dirençli akne veya skar bırakarak iyileşen akne kliniğinde ilk tedavi seçeneğidir ve oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Oral izotretinoin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler mukokutanöz ve oküler kuruluğa bağlı yan etkilerdir (3). Bununla birlikte erişkinlerin yaklaşık %16'sında oral izotretinoin tedavisi sonrası sırt ağrısı, artralji ve/veya miyalji gibi kas-iskelet sistemi semptomları ortaya çıkabilir (4). Bu belirtiler genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesiyle tamamen iyileşir (5). Birkaç yıl boyunca yüksek doz izotretinoin kullanımına bağlı artrit, ligament ve tendonların kalsifikasyonu, prematüre epifizeal kapanma, ekzostoz, hiperostoz ve tendinit gibi kas iskelet sistemine ait bulgular gelişebilir (6).

Sakroiliit sakroiliak eklem (SİE) enflamasyonu olup ankilozan spondilitin karakteristik bir bulgusudur ve psöriatik artrit, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı ve hiperparatiroidizm gibi diğer romatoid veya romatoid olmayan hastalıklarda görülebilir (7). Son yıllarda literatürde izotretinoin tedavisine bağlı tek taraflı veya bilateral sakroiliit nadir bir yan etki olarak bildirilmiştir (8,9). Bu çalışmanın amacı izotretinoin tedavisi alan ve tedavi sonrası başlayan kas-iskelet sistemine ait yakınmaları olan hastalarda ilaç ilişkili sakroiliit prevalansını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra (İstanbul Okan Üniversitesi 24.06.2019 tarihli 111 no'lu etik kurul kararı) Haziran 2015-Haziran 2016 yılları arasında Mardin Devlet Hastanesi dermatoloji polikliniğinde akne vulgaris tanısı ile izotretinoin tedavisi başlanan 468 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi ve aylık kontrollerinin herhangi birinde izotretinoin

tedavisi sonrası başlayan bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu tarif eden ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın akış şeması Resim 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet), aldığı izotretinoin tedavisinin dozu ve süresi, tıbbi öz geçmişi ait veriler kaydedildi. Romatoloji polikliniğinde tek romatolog tarafından yapılan enflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve mekanik bel ağrısı açısından sorgulamaya ait verileri, romatolojik fizik muayeneleri bulguları (aksiyel iskelet tutulumu dışında periferik artrit ve entezit varlığı da dahil olmak üzere) kaydedildi. Romatolojik fizik muayenede SİE kompresyon testi, fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyon (FABERE/Patrick) testi yapıldı; tüm planlarda lomber omurgada eklem hareket açıklığı değerlendirildi. İBA, Tablo 1'de verilen Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleri (10)



Resim 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması
HLA-B27: İnsan lökosit antijeni

Tablo 1: ASAS grubu uzmanlarına göre enflamatuvar bel ağrısı kriterleri (10)

1. Başlama yaşı <40 yaş
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelme olmaması
5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

Enflamatuvar bel ağrısı 5 kriterden 4'ü karşılandığında mevcuttur
ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği

kullanılarak tespit edildi ve bu hastaların modifiye New York radyolojik kriterlerine göre özel pozisyonda çekilen SİE grafisi bulguları değerlendirildi. Bel ağrısı tanımlayan ancak direkt grafisi normal olan olgularda şüpheli sakroiliit açısından ASAS kriterlerine göre SİE manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve değerlendirildi. Tüm hastaların romatoloji polikliniğine başvurduğu dönemde bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) tetkikleri, insan lökosit antijeni (HLA)-B27 sonuçları kaydedildi.

Daha önce izotretinoin tedavisi alan ve spondiloartrit (SAPHO sendromu dahil) tanısı alan hastalar; tetkiklerde HLA-B27 pozitifliği ile birlikte direkt grafide (pelvis Ferguson grafisi) sakroiliit saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiklerin analizlerinde IBM-SPSS 21 paket programı kullanıldı. Çalışmada, elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (chi-square) ve Fisher's exact testleri; parametrik değerlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U ve Student's t-testi kullanıldı ve p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince izotretinoin tedavisi başlanan 468 akne vulgaris hastasından 99'unun (%21,5) aylık takiplerinde bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu yakınmaları nedeni ile romatoloji polikliniğine yönlendirildiği tespit edildi. Çalışmaya alınan 99 hastanın 20'si erkek, 79'u kadındı; yaşları ise 14-32 arasında değişmekteydi (ortalama $19,8 \pm 3,6$ yıl). Hastaların aldığı günlük izotretinoin dozu 0,5-1,0 mg/kg/gün arasında olup günlük ortalama doz $39,1 \pm 2,7$ mg, tedavi süresi ortalaması $6,2 \pm 0,6$ aydı (6-9 ay).

Romatolojik fizik muayenede toplamda 19 hastada anormal muayene bulguları saptandı. Bu hastaların 12'sinde (%12,1) FABERE (Patrick) testi pozitifliği, 5'inde (%5,05) SİE kompresyon testi pozitifliği ve 13'ünde (%13,13) lomber omurgada fleksiyon kısıtlılığı tespit edildi. FABERE, SİE kompresyon testleri ve lomber fleksiyon kısıtlılığı kadın hastalarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm olguların %24,2'sinde ($n=24$) mekanik bel ağrısı, %9,1'inde ($n=9$) ise İBA saptandı. Her iki cins arasında mekanik bel ağrısı ve İBA sıklığı bakımından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). İzotretinoin kullanımı sonrası hastalarda ortaya çıkan bel ağrısının tipinden bağımsız olarak sakroiliit açısından şüpheli görülen 10 hastaya SİE MRG çekildi. Bu hastaların 6'sında mekanik bel ağrısı ve 4'ünde İBA öyküsü mevcuttu. SİE MRG çekilen 10 olgunun 4'ünde sakroiliit saptandı. Bu olguların hepsi kadın hastalardı. Günlük izotretinoin dozu 40 mg/gün ve izotretinoin kullanımı ile semptomların başlamasına kadar geçen süre 2-4 ay arasında

Tablo 2: Cinsiyete göre fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları

	Erkek	Kadın	p-değeri
Hasta sayısı	20	79	-
Yaş (yıl)	$18,2 \pm 0,6$	$20,2 \pm 0,4$	0,011
İzotretinoin dozu (mg/gün)	$39 \pm 0,6$	$39,2 \pm 0,2$	0,726
Tedavi süresi	$6,6 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,06$	0,002
CRP (mg/L)	$3,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$	0,625
ESH (mm/st)	$8,3 \pm 1,4$	$17,2 \pm 1,2$	$<0,001$
FABERE (Patrick) testi pozitifliği	-	12	0,118
SİE kompresyon testi pozitifliği	-	5	0,580
Lomber fleksiyon kısıtlılığı	-	13	0,065
Entezit	-	3	-
Mekanik bel ağrısı	3	21	0,386
İBA	3	6	0,380
Sakroiliit*	0	4	-

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, FABERE: Fleksiyon abdüksiyon eksternal rotasyon ekstansiyon, İBA: Enflamatuvar bel ağrısı, SİE: Sakroiliak eklem, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

*Çalışmadaki total 99 hastadan MRG ile değerlendirilen hasta sayısı: 10

değişmekteydi. SİE MRG'de tespit edilen aktif sakroiliit 3 olguda tek taraflı, sadece bir olguda bilateral olarak raporlandı. Üç olguda klinik ve radyografik olarak entezit saptanırken periferik artrit hiçbir olguda gözlenmedi. Hastaların hepsinde HLA-B27 negatif saptandı. Romatoloji polikliniğine başvuru dönemindeki CRP ortalamaları $4,3 \pm 4,7$ mg/L ve ESH ortalamaları $15,4 \pm 10,7$ mm/s idi. Erkek hastalarda ESH ortalaması kadın hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Sakroiliit saptanan hastalar ile diğer hastalar arasında ESH ve CRP açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre izotretinoin tedavisine ait verileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

İzotretinoin ilişkili sakroiliit ise yeni olmayan ancak nadir görülen bir yan etkidir. İzotretinoin ilişkili sakroiliit genellikle tedavinin başlangıcından günler veya haftalar sonra ortaya çıkmaktadır. Sakroiliak ağrı, hafif veya orta derecede akut faz yanıtı artışı ve SİE MRG'de kemik iliği ödeminde artış en sık izlenen bulgulardır.

Literatürde 18 farklı olgu bildirim ve çalışmada toplam 99 izotretinoin ilişkili sakroiliit olgusu bildirilmiştir (5,8,9,11-25). Bu hastaların özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda izotretinoin ilişkili sakroiliit görülme oranı %2,3, %4,24, %8,2 ve %10,1 olarak saptanmıştır (19,20,24,25). Bizim çalışmamızda bu oran %4,04 olarak tespit

Tablo 3: Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit gelişimi bildirilen olguların klinik özellikleri

	Hasta sayısı	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Tedavi dozu/gün	HLA-B27	Radyoloji	Tedavi
Rodriguez-Lomba ve ark. (11)	1	14	E	Ateş, sırt ve bel ağrısı	20 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral multifokal sakroiliit	Prednizolon, metotreksat
Dawoud ve ark. (12)	1	16	E	Sırt ağrısı ve yürüyememe	30-80 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	Prednizolon, NSAİİ, adalimumab
Eksioglu ve ark. (13)	1	20	E	Kalça ağrısı ve polinöropati	30-40 mg/gün	Pozitif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Bachmeyer ve ark. (14)	1	18	E	Kalça ağrısı ve yürümede güçlük	25-50 mg/gün	Negatif	BT, sakroiliak eklemlerde erozyon	Prednizolon
Barbareschi ve ark. (8)	1	17	E	Solda sakroiliak ağrı, ateş ve atralji	30 mg/gün	Negatif	BT, sol sakroiliak eklemdede erozyon	NSAİİ, prednizolon, sulfasalazin
Rozin ve ark. (15)	1	28	E	Kalça, pelvik, bel ağrısı	30 mg/gün	Negatif	Kemik görüntüleme, sakroiliit	ACTH, NSAİİ
Elias ve ark. (16)	1	17	E	Ateş ve artralji	0,5 mg/kg/gün	Negatif	Radyografi, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Levinson ve ark. (17)	1	17	E	Göğüs duvarı, kalça ve bacak ağrısı	20-40 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Yilmazer ve ark. (9)	1	20	K	Miyalji, iki taraflı kalça, pelvik ve bel ağrısı	30-40 mg/gün	Pozitif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ, prednizolon
Geller ve ark. (18)	1	18	E	Lomber ağrı, yürümede güçlük	40 mg/gün	Negatif	Kemik sintigrafisi, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Yılmaz Tasdelen ve ark. (5)	1	23	E	Kalça ağrısı	20-40 mg/gün	Negatif	MRG, solda sakroiliit	NSAİİ prednizolon, sülfasalazin
Alkan ve ark. (19)	1	*	K	Bel ağrısı	30 mg/gün	Negatif	MRG, solda sakroiliit	NSAİİ
Baykal Selcuk ve ark. (20)	6	*	5K/1E		0,5-0,8 mg/kg	Negatif	MRG, 5 kadın hastada unilateral sakroiliit, erkek hastada bilateral sakroiliit	NSAİİ
Kocak ve ark. (21)	11	22 (16-37)	8 K/3E	Kalça ağrısı	30-40 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ, NSAİİ ve kolşisin bir hastada
Aydog ve ark. (22)	9	28 (16-44)	7K/2E	Sırt ve kalça ağrısı	25-50 mg/gün	4 hasta pozitif/5 hasta negatif	MRG, bilateral sakroiliit	Hepsinde NSAİİ, bir hastada prednizolon ve sulfasalazin
Karadag ve ark. (23)	4	15-17	4E	Kalça ağrısı ve yürümede güçlük	0,5 mg/kg/gün	Negatif	MRG, bir hastada sol sakroiliit, hastada bilateral sakroiliit	NSAİ ve sülfasalazin, bir hasta prednizolon
Taheri ve ark. (24)	5	*	*	Bel ağrısı		Negatif	MRG sakroiliit	*
Elnady ve ark. (25)	52	Ortalama 26,6±7,5	10 E/42 K	*	Ort. 46,7±9,2	Negatif	MRG 37 bilateral, 15 unilateral sakroiliit	İlaç kesilmesi ile ortalama 9 ayda tam düzelmeye

K: Kadın, E: Erkek, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuar ilaç, İBA: Enflamatuvar bel ağrısı, ort: Ortalama, BT: Bilgisayarlı tomografi, HLA-B27: İnsan lökosit antijeni
*Belirtilmemiş

edilmiştir. Verilere göre izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarının yaşları 16 ile 44 arasında değişmekte olup 64'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da sakroiliit tespit edilen hastaların hepsinin kadın hastalar olması dikkat çekicidir. Baykal Selcuk ve ark. (20) ve Taheri ve ark. (24) cinsiyet ile izotretinoin

ilişkili sakroiliit arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığını bildirirken Elnady ve ark. (25) kadın hastalarda sakroiliit prevalansını erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit etmiştir. Literatürde bildirilen olgularda izotretinoin tedavisi ile semptomların başlamasına kadar geçen süre birkaç

gün ile 6 ay arasında, günlük izotretinoin dozu ise 20-80 mg arasında değişmektedir. Bizim hastalarımızda ise bu süre 2-4 ay arasında değişmekteydi ve tüm hastaların aldığı izotretinoin dozu 40 mg/gündü. Elnady ve ark. (25) 52 izotretinoin ilişkili sakroiliit olgusunda izotretinoin dozu ile sakroiliit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadığını bildirmişti (12).

Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarında en sık bildirilen semptomlar ateş, sırt ağrısı, kalça ağrısı, bel ağrısı, yürümede güçlük, miyalji ve artraljidir. Tüm hastalara radyolojik görüntüleme yapılmış ve olguların 70'inde bilateral sakroiliit saptanmıştır. Bizim çalışmamızda MRG ile sakroiliit tespit edilen 4 hastamızın sadece birinde bilateral sakroiliit diğer 3 hastada ise tek taraflı sakroiliit tespit edilmiştir. Kocak ve ark. (21) izotretinoin tedavisi sırasında MRG ile doğrulanan bilateral sakroiliiti olan 11 olguda MR bulgularına dayalı skora göre 5 hastada hafif (%45,45), 3 hastada orta (%27,27), 2 hastada ise şiddetli (%18,18) düzeyde bilateral sakroiliit görüldüğünü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda MR bulguları özel bir skorlama sistemi ile değerlendirilmemiştir. Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit gelişen 5 hastada HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır. Eksioğlu ve ark. (13), HLA-B27 pozitifliğinin izotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarında sakroiliit gelişiminde predispozan faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda HLA-B27 pozitif hasta bulunmamaktaydı.

Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarının birçoğu başta non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) olmak üzere prednizolon, kolşisin, sulfasalazin, metotreksat ve adalimumab ile tedavi edilmiştir. Elnady ve ark.'nın (25) çalışmasında ise ilaç kesildikten ortalama 9 ay sonra hastalarda hem klinik hem de radyolojik tam iyileşme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda izotretinoin tedavinin kesilmesinden sonra ve ek olarak NSAİİ verilmesiyle hastalarımızın hemen hemen tümünde bel ağrısı, sabah tutukluğu semptomlarının 2-4 hafta içinde düzeldiği tespit edilmiştir. Literatürden elde edilen son veriler tetikleyici ilacın kesilmesi ve NSAİİ reçete edilmesinin semptomları gidermede oldukça etkili olduğuna işaret etmektedir.

Yakın zamanda yapılmış prospektif bir çalışmada ise; akne vulgaris nedeni ile izotretinoin kullanan 42 hasta ile tetrasiklin kullanan 32 hasta spondiloartrit (SpA) ilişkili semptomlar açısından karşılaştırılmış ve izotretinoin alan grupta 6 hastada (%14,2) İBA, 3 hastada (%7,1) tek taraflı aşil tendonunda entezit, 1 hastada (%2,3) ise aşil entezopatisi ve tek taraflı sakroiliit geliştiği tespit edilmiştir. Tetrasiklin alan grupta ise hiçbir hastada İBA saptanmamıştır. Bu çalışmada SpA bulguları izotretinoin alan hastaların %23,1'inde tespit edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda 4 hastada sakroiliit, 9 hastada İBA ve 3 hastada entezit saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SpA bulguları hastaların %14,1'inde görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına kıyasla daha düşük oranda tespit edilmiştir.

Aksiyal SpA'da (axSpA) bel ağrısı spondilit ve gluteal bölgede yer değiştiren ağrı sakroiliit ile bağlantılıdır. Aksiyal SpA kavramını, radyografik kanıtı olmayan non-radyografik axSpA (nr-axSpA) ve ankilozan spondilit (AS) şeklinde iki aşamalı bir hastalık olarak destekleyen ortak epidemiyolojik, genetik ve klinik özellikler günümüzde bilinmektedir (26). Bel ağrısı ile başvuranların %1'inden azında SpA tespit edilmektedir. Bu oran kronik bel ağrısı ile başvuranlarda %5'e kadar çıkmaktadır ve kronik bel ağrısı enflamatuvar karakterdeyse SpA olasılığı %14'e çıkmaktadır. MR bulgularına göre axSpA tanısı, bulgular spesifik olmadığından bazen aşırı tanıya yol açabilir. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada, aktif atletlerin %41'inin ve asemptomatik sağlıklı bireylerin dörtte birine kadar ASAS'ın sakroiliit tanısını karşılayan kemik iliği ödemi sinyalleri gösterdiği bildirilmiştir (27,28). Bu çalışmalar, axSpA hastalarında gözlemlenen MR görüntülerinin bel ağrısı olmayan sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabileceği kavramını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmalarda hastaların İBA öyküsü olmadığı ve önemli bir biyomekanik strese neden olan faaliyetlerde bulduklarını vurgulamak önemlidir. Bu yüzden, tanı aşamasında ilk yapılması gereken bel ağrısının enflamatuvar karakterde olup olmadığına belirlenmesidir. Öte yandan İBA SpA hastalarının %70-80'inde ortaya çıkmaktadır ve spesifitesi ise yaklaşık %70'dir (29). Bu nedenle, bel ağrısı enflamatuvar karakterde olmayanlarda da klinik şüphe devam ediyorsa hastalarda ileri tetkikler yapılmalıdır. Bununla birlikte, hastalarda fizik muayenede sakroiliitin varlığını göstermek için FABERE ve SİE kompresyon testlerinin öncelikle yapılması uygundur. Ek olarak, fizik muayene yapılırken lomber ve servikal anterior, posterior, lateral fleksiyon hareketleri ile rotasyon hareketleri içerecek şekilde spinal mobilite değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda mekanik bel ağrısı olan 6 hastaya ve İBA öyküsü olan 4 hastaya sakroiliit şüphesi ile SİE MRG çekilmiştir. İBA'sı olan 4 hastanın 2'sinde ve mekanik bel ağrısı olan 2 hastada sakroiliit tespit edilmiştir. Bununla birlikte bizim hastalarımız sedanter yaşayan hastalar olup aktif ve profesyonel spor ile ilgilenen olgumuz olmadığını vurgulamak isteriz.

Retinoidlerle ilişkili romatizmal hastalıkların etiyolojisi hala belirsiz olmakla birlikte çeşitli mekanizmalarla indüklenen anormal immünomodülasyonun artrit ve vaskülitte yol açtığını gösterilmiştir (30,31). Öte yandan izotretinoinin deterjan benzeri özelliklerinin lipozomal membranın yapısını değiştirdiği ve hafif travma ile eklemi dejenerasyona duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Literatürde izotretinoin kullanımı ile ilişkili artrit gelişiminde hafif-orta düzey travmaların potansiyel rolünü gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır (32,33). Ayrıca *in vitro* araştırmalar retinol ve retinoik asidin matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) aktivitesini indüklediğini göstermiştir (17). Bu nedenle izotretinoinin, MMP-2 aktivitesini artırarak sinovyal membran hasarını artırabildiği de düşünülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma, orta ve şiddetli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan izotretinoin ile ilişkili İBA ve sakroiliit prevalansının göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada izotretinoin alan akne vulgaris hastalarında anormal fizik muayene bulgularının ışığında bel ağrısı tiplerinin sıklığına ek olarak sakroiliit prevalansı vurgulanmıştır. Bu nedenle dermatologlar akne tedavisinde kullanılan sistemik retinoidlere bağlı romatolojik semptomların ve bulguların farkında olmalıdır. Bununla birlikte çalışmamızda kontrol grubunun olmaması, çalışma dizaynının retrospektif olması ve hasta sayısının az olması ise öne çıkan kısıtlayıcı faktörlerdir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Okan Üniversitesi 24.06.2019 tarihli 111 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2015;29:1-7.
- Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1-29.
- Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:76-85.
- Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1991;5:77-97.
- Yılmaz Tasdelen O, Yurdakul FG, Duran S, et al. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:466-469.
- Nesher G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1995;24:291-296.
- Solmaz D, Akar S, Soysal O, et al. Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin. Rheumatol*. 2014;33:1475-1479.
- Barbareschi M, Paresce E, Chiaratti A, et al. Unilateral sacroiliitis associated with systemic isotretinoin treatment. *Int J Dermatol*. 2010;49:331-333.
- Yilmazer B, Cosan F, Cefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:604-605.
- Sieler J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-788.
- Rodriguez-Lomba E, Molina-Lopez I, Monteagudo-Saez I, et al. A case of acne fulminans with sacroiliitis successfully treated with methotrexate and isotretinoin. *Dermatol Ther*. 2016;29:476-478.
- Dawoud NM, Elnady BM, Elkhoully T, et al. Adalimumab as a successful treatment for acne fulminans and bilateral acute sacroiliitis with hip synovitis complicating isotretinoin therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:104-107.
- Eksioglu E, Oztekin F, Unlu E, et al. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:122-124.
- Bachmeyer C, Charoud A, Turc Y, et al. Isotretinoin-induced bilateral sacroiliitis. *Dermatology*. 2003;206:285-286.
- Rozin AP, Kagna O, Shiller Y. Sacroiliitis and severe disability due to isotretinoin therapy. *Rheumatol Int*. 2010;30:985-986.
- Elias LM, Gomez MI, Torrelo A, et al. Acne fulminans and bilateral seronegative sacroiliitis triggered by isotretinoin. *J Dermatol*. 1991;18:366-367.
- Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2012;53:298-300.
- Geller AS, Alagia RF. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin--association with acne fulminans or adverse effect? *An Bras Dermatol*. 2013;88:193-196.
- Alkan S, Kayiran N, Zengin O, et al. Isotretinoin-induced Spondyloarthropathy-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol*. 2015;42:2106-2109.
- Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Baykal Sahin H, et al. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36:176-179.
- Kocak O, Kocak AY, Sanal B, et al. Bilateral Sacroiliitis Confirmed with Magnetic Resonance Imaging during Isotretinoin Treatment: Assessment of 11 Patients and a Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25:228-233.
- Aydog E, Ozturk G, Comert A, et al. Sacroiliitis during isotretinoin treatment: Causal association or coincidence? *North Clin Istanbul*. 2019;6:75-80.
- Karadag SG, Sonmez HE, Tanatar A, et al. Isotretinoin-induced sacroiliitis: Case series of four patients and a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:171-175.
- Taheri A, Sabouhi S, Farazmand F. Incidence of low back pain and sacroiliitis in military families with acne vulgaris under isotretinoin therapy. *Am J Clin Exp Immunol*. 2020;9:6-9.
- Elnady B, Elkhoully T, Dawoud NM, et al. New onset of axial spondyloarthritis in patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: incidence, follow-up, and MRI findings. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1829-1838.
- Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1299-1306.
- de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1042-1048.
- Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:736-745.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-783.
- Dicken CH. Retinoids: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11:541-552.
- Leibovitch I, Amital H, Levy Y, et al. Isotretinoin-induced adult onset Still's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2000;18:616-618.
- Camisa C. Acute arthritis during isotretinoin therapy for acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:1061-1062.
- Hughes RA. Arthritis precipitated by isotretinoin treatment for acne vulgaris. *J Rheumatol*. 1993;20:1241-1242.

Benserazid + Levodopa Tedavisi ile Birlikte Rehabilitasyon Programının Ortostatik Tremora Etkisi: Olgu Sunumu

The Effect of a Rehabilitation Program with Benserazide + Levodopa Treatment on Orthostatic Tremor: Case Report

© Yeşim Özge Gündüz, © Damla Cengiz, © Sadık Yiğit Yıldız, © Ece Ünlü

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

Öz

Ortostatik tremor (OT) ayakta durma sırasında ortaya çıkan, yürüme ya da oturma ile kaybolan bir hareket bozukluğudur. Bu makalede bir OT hastasında levodopa+benserazid tedavisi ile birlikte rehabilitasyon programının sonuçları sunulacaktır. Seksen iki yaşında erkek hasta son iki aydır ayakta durma sırasında ortaya çıkan, yürümeye devam etme ya da oturma ile sonlanan tremor ve düşme korkusunun eşlik ettiği immobilizasyon nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastaya nöroloji kliniğinin önerisi ile OT tanısıyla 300 mg levodopa+ 75 mg benserazid/gün tedavisi başlandı ve hasta kliniğimizde rehabilitasyon programına alındı. Yatışının başında yoğun tremor nedeniyle iki kişi desteği ile güçlükle ayakta duran hasta dört haftalık rehabilitasyon programı sonrasında gözetim altında rolator ile kırk metre ambule olarak taburcu edildi. OT tedavisinde medikal tedavi ile birlikte uygulanan rehabilitasyon programları hastaların yaşam kalitelerini ve fonksiyonelliklerini artırmak için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ortostatik Tremor, Rehabilitasyon, Levodopa, Benserazid

Abstract

Orthostatic tremor (OT) is a movement disorder that occurs during standing and disappears with walking or sitting. This article presented the results of a rehabilitation program with levodopa+benserazide treatment in an OT patient. An 82-year-old male patient was admitted to our clinic because of immobilization accompanied by tremor in his right leg while standing for the last two months, resulting in continued walking or sitting, and fear of falling. Upon the recommendation of the neurology clinic, 300 mg of levodopa+ 75 mg benserazide/day treatment was initiated with the diagnosis of OT, and the patient was included in the rehabilitation program in our clinic. This patient, who had difficulty in standing with the support of two people due to intense tremor at the beginning of his hospitalization, was discharged under supervision with a rotator for forty meters after a four-week rehabilitation program. As a result, rehabilitation programs applied together with medical treatment in OT treatment are very important to increase the quality of life and functionality of patients.

Key Words: Orthostatic Tremor, Rehabilitaton, Levodopa, Benserazide

Giriş

Ortostatik tremor (OT) ayakta durma sırasında ortaya çıkan, yürüme ya da oturma ile kaybolan bir hareket bozukluğudur (1). OT alt ekstremitelerde ve gövde tremoru olarak bilinse de, literatürde üst ekstremitelerde, başta ve çenede saptandığı olgular mevcuttur (2). Ayakta dururken yüksek frekanslı (13-18

Hz frekansında) tremor görülür (1). Nadir görülmekle birlikte prevalansı tam olarak bilinmemektedir, yaşlılar daha yaygın olarak etkilenmektedir (2). OT-plus sendromuna Parkinson ya da diğer bir nörolojik bozukluk eşlik edebilirken; primer OT'de ise altta yatan herhangi bir nörolojik bozukluk bulunmaz (2). Klinik özellikleri zamanla daha iyi tanımlanmış olsa da patofizyolojisi net değildir (1). Medikal tedavi ile semptomatik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yeşim Özge Gündüz,

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

Tel.: +90 505 996 21 39 E-posta: ozgeyesimgunduz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9576-0798

Geliş Tarihi/Received: 10.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 16.07.2021

©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.



olduğu bilinmektedir. Medikal tedavi ile birlikte rehabilitasyon programları hastaların bağımsızlığını ve fonksiyonelliklerini artırmada oldukça önemlidir (3).

Bu makalede bir OT hastasında levodopa+benserazid tedavisi ile birlikte rehabilitasyon programının sonuçları sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Seksen iki yaşında erkek hasta son iki aydır ayakta durduğu sırada sağ bacağında ortaya çıkan, yürümeye devam etme ya da oturma ile sonlanan tremor ve düşme korkusunun eşlik ettiği immobilizasyon nedeniyle hospitalize edildi. Hastanın tremor şikayetine bağlı iki kez düşme öyküsü vardı. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, oryante, koopereydi. Kraniyal sinirler intakt, duyu muayenesi doğaldı. Motor muayenede üst ekstremitelerde kas güçleri tamdı. Alt ekstremitelerde kalça fleksörleri 4/5 kas gücündeydi. Diz ekstansörleri, ayak bileği dorsifleksörleri ve plantar fleksörlerinin kas güçleri tamdı. Derin tendon refleksi normoaktifti. Patolojik refleks alınmadı. Hipomimi, hipofoni ve bradikinezinin olduğu gözlemlendi. Hasta bağımsız ambule değildi. Hastanın sağda alt ekstremitenin tümünü içine alan şiddetli tremoru mevcuttu ve iki kişi desteği ile güçlükle ayakta durabilmekteydi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral sentrum semiovale düzeyinde ve periventriküler subkortikal beyaz cevher alanında iskemik-gliotik sinyal değişiklikleri ve solda belirgin hipokampus düzeyinde belirgin volüm kaybı, gliosis ile uyumlu sinyal değişiklikleri, ekstraserebellar beyin omurilik sıvısı mesafesinde genişleme, intrakraniyal vasküler yapılar da tortiyoze ve ektazi, hemisferik kortikal sulkus ve fissürler normalden derin ve geniş bulundu. Rutin laboratuvar incelemelerinde serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin 13,2 ng/mL (yeterli: >30, eksiklik <20, yetersiz: 20-30) olduğu görülen hastaya D vitamini replasmanına başlandı. Tiroid fonksiyon testlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Hasta alt ekstremitelere yönelik elektrik stimülasyonu, eklem hareket açıklığı ve kuvvetlendirme egzersizleri, rolator ile ambulasyon eğitimi, aerobik egzersiz, denge-stabilizasyon egzersizlerini içeren rehabilitasyon programına alındı. Ancak rolator ve kişi desteği ile ayağa kaldırılan hastanın hastanın sağ alt ekstremitesindeki yoğun tremor nedeniyle ambulasyonunda yeterli ilerleme sağlanamaması üzerine nöroloji kliniğinin önerisi ile parkinsonizmin eşlik ettiği OT tanısıyla 300 mg levodopa+75 mg benserazid/gün tedavisi başlandı. Medikal tedavi ile de rolator ile ambule olan hastanın yürüme mesafesinde artış olduğu görüldü. Ancak rehabilitasyon süreci devam etmekteyken hastada programa katılımda isteksizlik gözlemlendi. Bunun üzerine hasta yakınları ile de görüşme planlandı. Yapılan görüşmelerde hastanın günlük ritüellerini kaybettiği ve yakınları ile de görüşmek istemediği öğrenildi. Psikiyatri kliniğine danışılan hastaya depresyon tanısı ile essitalopram 15 mg/gün önerildi. Yatışının başında yoğun tremor nedeniyle

iki kişi desteği ile güçlükle ayakta duran hasta, dört haftalık rehabilitasyon programı sonrasında gözetim altında rolator ile kırk metre ambüle olarak taburcu edildi. Hastaya taburculuk sonrası ev programı verildi, poliklinik takibi planlandı.

Tartışma

Primer OT ilk olarak 1984 yılında Heilman tarafından tanımlanmıştır (4). Tanıda klinik öykü ve fizik muayene oldukça önemlidir ve elektrofizyolojik incelemelerden OT taklit eden hastalıkların ayırıcı tanısında faydalanılır (2).

OT klasik ve yavaş formda görülebilir. Klasik OT'de elektrofizyolojik incelemelerde >13 Hz frekansında tremor gözlenirken, yavaş OT'de <13 Hz (sıklıkla <10 Hz) frekansında tremor gözlemlenmektedir (2).

Medikal tedavide klonazepam birinci basamak ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak primidon, fenobarbital, levodopa, pramipeksol, klonazepam + primidon tedavisinden fayda gören olgu sunumları bildirilmiştir (2).

Primer OT tanılı bir olguda 9 yıl sonra levodopaya duyarlı idiyopatik Parkinson hastalığı geliştiği, levodopa ile tedavi edilirken yürüme ve oturma sırasında tremorda azalma gözlemlendiği, levodopanın yararları ortadan kalktığına, bu OT'nin sürekli olduğu ve hastanın yürüyüşünü ciddi şekilde zorlaştırdığı belirtilmiştir. Bu olgudan yola çıkarak yapılan bir klinik çalışmada levodopa tedavisine yanıt veren sekiz olgu tanımlanmış ve levodopa tedavisini tolere eden beş olguda sekiz haftalık süre sonunda tremorun düzeldiği görülmüştür (5). Levodopa, dopaminden farklı olarak kan-beyin bariyerini geçerek dopa dekarboksilaz enzimi sayesinde dopamine dönüşerek beyne ekzojen bir kaynaktan dopamin oluşumu sağlar (6). Levodopa etken maddesi, beyin dışında kalan dokularda hızla dopamine dönüştüğünden; benserazid, karbidopa gibi amino asit dekarboksilaz inhibitörü ile kombine edilir. Benserazid dekarboksilasyonu inhibe ederek levodopa dekarboksilasyonu sonucu oluşan dopaminin yalnızca beyinde birikmesine izin verir (7).

OT tanılı olgularda da Parkinson tanılı hastalarda olduğu gibi medikal tedavi ile semptomlarda tam iyileşme sağlanamamaktadır. Bu nedenle rehabilitasyon programları bu hastaların yönetiminde oldukça önemlidir (3). Rehabilitasyon programı sırasında yardımcı yürüme cihazlarından faydalanılabilir. Tekerlekli walker ile vücut ağırlığı bacaklardan kollara aktarıldığından OT ve ortostatik myoklonus gibi bozukluklarda yürüyüşün güvenilir bir şekilde iyileştiği belirtilmiştir (2).

Ayrıca OT yakınması olan hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve sonucunda gelişen sosyal fobi, anksiyete ve depresyon bildirilmiştir (8,9).

OT'de farklı medikal tedaviler de önerilmekle birlikte levodopa+benserazid tedavisi ile rehabilitasyon programının hastaların mobilitesinde artış ve fonksiyonel durumlarına olumlu etkileri olabilmektedir.

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, OT patofizyolojisindeki kortikal yollar hakkında bilgilerimizi artırmıştır. Fonksiyonel MRG ve F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi çalışmaları, OT'nin altında yatan bir ponto-serebello-talamo-kortikal ağ tanımlamıştır, ancak disfonksiyonunun doğası henüz bilinmemektedir (1). On yedi OT'li olgunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada MRG'de lateral serebellumda gri madde volümünde azalma, yardımcı motor alanda ve vermiste gri madde hacminde artma gözlemlenmiştir (8).

Sonuç olarak, OT nadir görülen, nedeni tam olarak anlaşılamamış bir hareket bozukluğudur. OT tedavisinde medikal tedavi ile birlikte uygulanan rehabilitasyon programları hastaların yaşam kalitelerini ve fonksiyonellikleri artırmak için oldukça önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Makalede sunulan hastadan kişisel verilerinin bilimsel amaçlı kullanılması için onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.Ö.G., E.Ü., Konsept: Dizayn: Y.Ö.G., D.C., E.Ü., Veri Toplama veya İşleme: Y.Ö.G., S.Y.Y., Analiz

veya Yorumlama: Y.Ö.G., D.C., E.Ü., Literatür Arama: Y.Ö.G., D.C., E.Ü., Yazan: Y.Ö.G., D.C., E.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Whitney D, Bhatti D, Torres-Russotto D. Orthostatic Tremor: Pathophysiology Guiding Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20:35.
2. Hassan A, van Gerpen JA. Orthostatic Tremor and Orthostatic Myoclonus: Weight-bearing Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review, New Insights, and Unresolved Questions. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:417.
3. Yalman A, Şen Eİ. Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2011;57:1.
4. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol*. 1984;41:880-881.
5. Wills AJ, Brusa L, Wang HC, et al. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:681-684.
6. Ovallath S, Sulthana B. Levodopa: History and Therapeutic Applications. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20:185-189.
7. Pekcan Ertokuş G, Özer T. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Levodopa ve Benserazid Etken Maddelerinin Kemometrik Tayini. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;13:669-676.
8. Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, et al. Orthostatic tremor: a cerebellar pathology? *Brain*. 2016;139:2182-2197.
9. Vidailhet M, Roze E, Maugest L, et al. Lessons I have learned from my patients: everyday life with primary orthostatic tremor. *J Clin Mov Disord*. 2017;4:1.

An Interesting Case of Acute Myeloid Leukaemia Presented with Cerebrovascular Embolism and Native Aortic Valve Thrombus Developed Under NOAC Treatment for Pulmonary Embolism

Pulmoner Emboli için Verilen NOAK Tedavisi Altında Gelişen Doğal Aort Kapak Trombüsü ve Serebrovasküler Emboli ile Başvuran İlginç Akut Miyeloid Lösemi Olgusu

© Hosameldin Salah Shabib Sayed Ahmed¹, © Hüseyin Ede², © Hafız Hamid Habib¹, © Willington Francis², © Sherif Mahmoud Helmy A. Helmy¹, © Awad A. Razaq Al-Qahtani¹, © Nidal Ahmad Asaad¹

¹Heart Hospital, Hamad Medical Corporation, Department of Cardiology, Doha, Qatar

²Heart Hospital, Hamad Medical Corporation, Department of Radiology, Doha, Qatar

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) can manifest with different signs and symptoms. Acute pulmonary embolism and cranial vascular events are some of these manifestations. However, development of valvular thrombus in the patients without inheritable thrombophilia is extremely rare. Here, we presented a very rare case of AML manifested with multiple cerebrovascular embolisms and a large, mobile native aortic valve thrombus developed under apixaban treatment for unprovoked pulmonary embolism.

Key Words: Echocardiography, Leukemia, Pulmonary Embolism, Aortic Valve Thrombus

Öz

Akut miyeloid lösemi (AML) değişik bulgu ve belirtiler ile başvurabilir. Akut pulmoner emboli ve kraniyal vasküler olaylar bu başvuruyu şekillerinden bazılarıdır. Ancak, kalıtsal trombofili olmaksızın hastalarda kapak trombüsü gelişmesi nadirdir. Burada, nedensiz pulmoner emboli için apixaban tedavisi altındayken çoklu serebrovasküler emboli ve büyük, hareketli aortik kapak trombüsü ile belirti veren çok nadir bir AML olgusu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Ekokardiyografi, Lösemi, Pulmoner Emboli, Aort Kapak Trombüsü

Introduction

Acute myeloid leukaemia (AML) is one of mostly seen hematologic malignancy and acute promyelocytic leukemia (APL) is subtype of AML and usually reveals with commonly found symptoms like fever, extreme fatigue, bleeding, shortness of breathing, hepatosplenomegaly, or lymphadenopathy (1). APL is commonly known for its coagulopathy-related complications such as bleeding and thrombotic complications such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, cerebral vein,

and central catheter thrombosis (2,3). Chemotherapy used for APL is also partially responsible for these complications (3). Percutaneous interventions and anti-coagulation are commonly used strategies used to treat these complications (1). However, efficiency of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) such as rivaroxaban, apixaban and dabigatran in the setting of leukemia with thrombotic complications is not known clearly. Here, we presented a case of newly diagnosed APL manifested with cerebral infarcts and native aortic valve thrombus that developed while the patient was under NOAC for acute pulmonary embolism.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hüseyin Ede

Heart Hospital, Hamad Medical Corporation, Department of Radiology, Doha, Qatar

Phone: +0097450630593 E-mail: huseyinede@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1218-257X

Received/Geliş Tarihi: 04.03.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 26.07.2021

©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.



Case Report

41-year-old male patient without past medical history applied to emergency department due to recurrent, atypical, more than 6-hour duration, left-sided chest pain and two-day haemoptysis with blood pressure of 118/75 mmHg and oxygen saturation of 99% at room air. The patient was under 3-day amoxicillin/clavulanate tablet 1000 mg BID given for upper respiratory tract infection before the admission to emergency department. High-sensitive troponin T-values of the patient were unremarkable (6.4, 6.1 and 5.2 ng/L respectively). C-reactive protein was high (94 mg/L). At admission, he had white blood cell count of $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, haemoglobin level of 14.0 gm/dL and platelet count of $322 \times 10^3/\mu\text{L}$. The patient was tested negative for repeated Coronavirus disease-2019 polymerase chain reaction examinations. Electrocardiography showed sinus rhythm at the rate of 91 bpm without significant ST-T wave changes. Urgent computed tomographic pulmonary angiogram revealed filling defect in the pulmonary arterial tree at medial subsegmental branch of right middle lobe, subsegmental branches of the right lower lobe; subsegmental branches of left upper lobe and left lower lobes. Initial transthoracic echocardiographic examination (TTE) showed normal left ventricular ejection (68%) with normal cardiac chamber dimensions and without any mass. Doppler examination of right lower limb showed absence of evidence of DVT but superficial vein thrombosis of great saphenous vein at its mid and distal part of thigh region. Antithrombin activity, protein C activity and protein S results were unremarkable (100.4%, 129.4% and 138.6% respectively). Serum antinuclear antibody was negative. The patient was diagnosed with unprovoked pulmonary embolism and discharged with rivaroxaban 15 mg BID. The patient developed itching-like allergic reaction to rivaroxaban at 4th day of the treatment, thus it was changed to apixaban 5 mg BID following 14-day treatment of enoxaparin 90 mg subcutaneous BID.

At the 40th day of apixaban treatment, the patient was re-admitted to emergency department due to new-onset vision

difficulty in the left eye, 4-day duration left arm pain and left-hand numbness with blood pressure of 120/66 mmHg and oxygen saturation of 100% at room air. At this admission, white blood cell count was $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin level was 13.7 gm/dL and platelet count was $127 \times 10^3/\mu\text{L}$. Magnetic resonance imaging of the brain confirmed multiple, tiny, restricted diffusion areas involved and scattered throughout mainly the parieto-occipital area of cerebrum, involving its cortex, largest one noted at the left occipital lobe, also involving the cerebellum mainly to the right side that were highly suggestive for acute/subacute vascular insult. New TTE, performed to rule out cardiac reason for stroke, showed small, rounded, mobile echodense structure attached to the aortic valve with mild aortic valve regurgitation (Figure 1a) otherwise similar findings as previous TTE. Transesophageal echocardiography confirmed a large mass (1 cm x 1 cm in dimensions) attached to left coronary cusp, it was freely mobile moving toward ascending aorta during systole and intervening between non-coronary and left coronary cusps during diastole that resulted in mild eccentric aortic insufficiency due to non-coaptation (Figure 2). Similarly, cardiac computed tomography ruled out coronary artery disease but confirmed thrombus material attached to native aortic valve (Figure 3). Upon these findings, apixaban was stopped and intravenous unfractionated heparin was promptly started along with aspirin. Doppler examination of carotid arteries ruled out any plaque formation.

Peripheral smear performed due to neutropenia and mild thrombocytopenia at the last admission showed mild leukopenia with severe neutropenia and few circulating blasts (approximately 2%). Bone marrow study confirmed AML with morphology of APL. Intravenous heparin was switched to subcutaneous enoxaparin 90 mg BID 6 days after starting treatment with intravenous heparin. At same time, chemotherapy including all-trans-retinoic acid with arsenic trioxide was started. Twenty days after the start of enoxaparin, TTE showed absence of the previously described thrombus (Figure 1b). The patient was free of any new cardiovascular or cerebrovascular event at 60th day

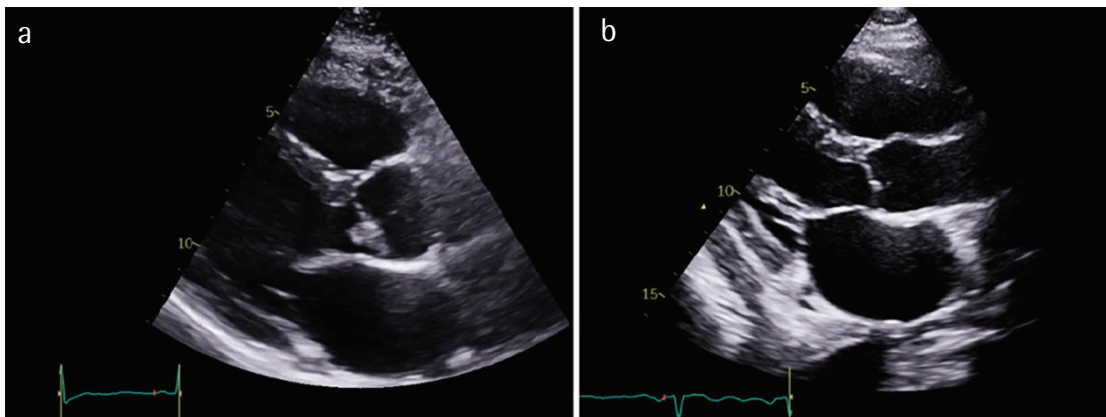


Figure 1: Transthoracic echocardiographic images. a) At the time of diagnosis, parasternal long axis image of the patient shows native aortic valve thrombus, b) after treatment with anti-coagulants and chemotherapy, parasternal long axis image of the patient shows absence of aortic valve thrombus

of subcutaneous enoxaparin 90 mg BID and oral aspirin 100 mg daily treatment.

Discussion

Arterial and venous thrombotic embolisms can be seen at initial stage of AML and after chemotherapy. Here, we presented a very rare case of unprovoked pulmonary embolism diagnosed with AML who manifested with multiple cranial arterial embolisms and a large, mobile native aortic valve thrombus developed under apixaban treatment.

Thrombotic embolisms develop more commonly in APL compared to the other acute leukemias with incidence ranging from 2 to 15% (4). However, most of the events develop after starting chemotherapy. DVT can co-exist in 70% of patients with proven pulmonary embolism (5). In our case, pulmonary embolism (PE) developed before the chemotherapy in absence of DVT. The treatment of acute PE at acute phase does not differ according to the etiology. Use of NOAC is usual practice after

the patient with intermediate- or low-risk pulmonary embolism at outpatient setting (6). In our case, we started rivaroxaban initially, however he developed allergic reaction and it was changed to apixaban following 14-day enoxaparin treatment in between. In other words, the patient received enough anticoagulation as per the current guideline (6).

Another unique aspect of the patient was development of multiple cerebrovascular acute/subacute embolism although he was under efficient anticoagulation with apixaban for the last 40 days. In the study by Chang et al. (7), cerebral infarct was reported to be existed in 5 cases out of 127 patients with APL. But all cases with cerebral infarct developed the index event while they were under chemotherapy. In our case, all obvious and silent cerebral events developed before the chemotherapy. In the literature, there are case reports related to leukemic cell embolism (8), but it had low likelihood in our case since the peripheral smear showed leukopenia with few circulating blasts (approximately 2%). This finding may indicate leukemia-specific coagulopathy since the patients was free of hematologic coagulopathies.

Thrombus typically develops in the cardiac structures that have low flow, resulting in blood stasis, or in patients with a mechanical prosthetic heart valve and insufficient anticoagulation. Thus, a thrombus may develop in the left ventricle, left atrium, or on a prosthetic valve (9,10). Development of a thrombus over a naive, tricuspid aortic valve is extremely rare in a patient without inheritable thrombophilia (11,12). In our case, there was a large, mobile thrombus attached the aortic valve without creating significant regurgitation or flow gradient. Interestingly, it developed while the patient under NOAC treatment with apixaban. Although there is no specific guideline-based treatment strategy for native valve thrombosis (10), we followed medical treatment strategy with enoxaparin while considering the underlying leukemia and NOAC failure to prevent the formation of valvular thrombosis.

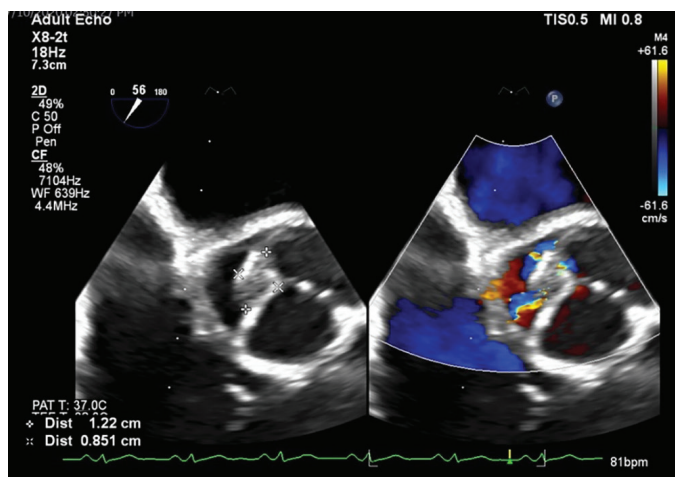


Figure 2: Transoesophageal images of the patient at mid-oesophageal level reveal thrombus attached to native aortic valve with mild eccentric insufficiency

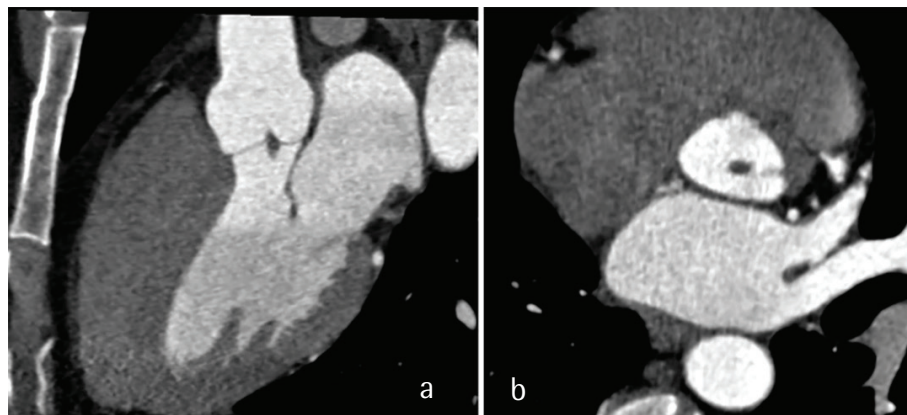


Figure 3: At the left ventricular outflow tract (a) and aortic root (b) images, cardiac computed tomography shows presence of the thrombus

Conclusion

Development of naive aortic valve thrombus in a patient without inheritable thrombophilia as an initial manifestation of AML/APL along with preceding acute pulmonary embolism and multiple cerebral infarcts is extremely rare. Use of NOAC in a setting of acute pulmonary embolism/DVT is well established but their efficiency may not be enough to treat or prevent the development of valvular thrombus and its related embolic complications in patient with AML/APL.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.S.S.S.A., H.E., H.H.H., W.F., S.M.H.A.H., A.R.A.Q., N.A.A., Concept: H.S.S.S.A., H.E., Design: H.S.S.S.A., H.E., Data Collection or Processing: H.S.S.S.A., H.E., H.H.H., W.F., S.M.H.A.H., A.R.A.Q., N.A.A., Analysis or Interpretation: H.S.S.S.A., H.E., H.H.H., W.F., S.M.H.A.H., A.R.A.Q., N.A.A., Literature Search: H.S.S.S.A., H.E., H.H.H., W.F., S.M.H.A.H., A.R.A.Q., N.A.A., Writing: H.S.S.S.A., H.E.

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

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

References

1. Chavez MA, Heidari B, Thacker S, et al. Acute Promyelocytic Leukemia Presenting as Bilateral Acute Limb Ischemia and ST Elevation Myocardial Infarction: A Case Report. *Cureus*. 2020;12:e8495.
2. Haider AS, Sumdani H, McCaslin J, et al. Aggressive Endovascular Management of Massive Dural Venous Sinus Thrombosis in the Setting of Acute Myeloid Leukemia. *Cureus*. 2019;11:e3891.
3. Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2013;131:281-289.
4. Sorà F, Chiusolo P, Laurenti L, et al. Massive Pulmonary Embolism at the Onset of Acute Promyelocytic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8:e2016027.
5. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-899.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603.
7. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. *Acta Haematol*. 2013;130:1-6.
8. Mangal AK. Cerebrovascular accident due to embolism of a leukemic thrombus. *Can Med Assoc J*. 1984;131:428.
9. De Martino A, Falcetta G, Colli A. Early Valve Thrombosis in Surgical Aortic Bioprosthesis: Rare or Underestimated Event? *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1812.
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
11. Jones CB, Draughn T, Nomeir AM. Aortic valve thrombus presenting as a non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:876.e1-3.
12. Vermeersch G, Prihadi E, De Keulenaer G, et al. Giant native aortic valve thrombus under non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: first manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42:1927.

Kromozom 3 Dengesizliği Olan Bir Olgunun Genotip Fenotip Korelasyonu

Genotype Phenotype Correlation of A Case Having Chromosome 3 Imbalance

Elifcan Taşdelen¹, Ezgi Gökpınar İli¹, Şule Altınır¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Timur Tuncalı¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey

²Ankara City Hospital, Clinic of Medical Genetics, Ankara, Turkey

Abstract

We report a boy carrying a recombinant chromosome 3, with deletion of 6.2 Mb from 3p26.3 to 3p26.1 and a duplication of 18.7 Mb from 3q26.33 to 3q29, resulting from a maternal pericentric inversion of the chromosome 3. He had delayed development, dysmorphic facial features, strabismus, hirsutism, and he was operated for ventricular septal defect. Furthermore, we discuss genotype-phenotype correlation with similar cases reported in the literature.

Key Words: Duplication of 3q, Deletion of 3p, Chromosomal Rearrangements

Öz

Maternal 3. kromozomdaki perisentrik inversiyon nedeniyle ortaya çıkan, 3p26.3-3p26.1 bölgesinde 6.2 Mb boyutunda delesyon, 3q26.33-3q29 bölgesinde ise 18.7 Mb boyutunda duplikasyona sahip rekombinant bir üçüncü kromozom taşıyan ve gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları, strabismus, hirsütizm ile birlikte ventriküler septal defekt nedeniyle operasyon öyküsü bulunan bir olguyu literatürde bildirilen benzer olgular ile genotip-fenotip korelasyonu yaparak sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: 3q Duplikasyonu, 3p Delesyonu, Kromozomal Yeniden Düzenlenmeler

Introduction

Partial duplication of 3q (3q+) and partial deletion of 3p (3p-) syndromes are rare, but clinically recognizable conditions. It has been shown to emerge from the meiotic recombination of the 3rd chromosome containing a pericentric inversion in one of the parents (1). 3q+ syndrome that resembles Cornelia de Lange syndrome, represents one or many of the features such as mental retardation, developmental delay, seizures, prominent eyelashes, down-slanting palpebral fissures, epicanthal folds, broad nose, low-set malformed ears, prominent philtrum, down-turned corners of the mouth and digital anomalies including brachydactyly and clinodactyly, hypertrichosis, cardiac, renal,

and genital malformations in addition to pre- and postnatal growth retardation (2). More rarely reported features contain ocular anomalies, conductive hearing loss and hip dysplasia (3). Almost one-third of the patients pass away within the first year of life owing to infections or cardiac anomalies (4).

On the other hand, 3p- syndrome is a rare contiguous gene syndrome which is caused by 200 kb to 12.5 Mb deletions in 3pter-p25 region with a wide clinical spectrum such as psychomotor delay, growth retardation, congenital heart defects especially atrioventricular septal defects and dysmorphic findings including synophrys, epicanthic folds, ptosis, down-slanting palpebral fissures, broad nose, low-set ears, long philtrum, down-turned mouth, and micrognathia, hypertrichosis

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Elifcan Taşdelen

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey

Phone: +90 506 438 72 09 E-mail: elifkarakaya2012@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3917-9792

Received/Geliş Tarihi: 22.04.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 13.07.2021

©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.



(5). In addition to above findings, cleft palate, preauricular pits, renal anomalies, sacral dimple, gastrointestinal anomalies and postaxial polydactyly occur variably (6). Symptoms and severity of the conditions may vary due to the genes content of the deleted region. Here, we present a case with a 3p26.3-p26.1 deletion in combination with the 3q26-q29 duplication. The clinical presentation of dup(3q)/del(3p) is discussed as well.

Case Report

The patient, a three and a half-year-old boy, was born at gestational age of 36 weeks due to preterm labor by cesarean section after an uncomplicated pregnancy with a birth weight of 2,700 g. He is the third child of a healthy third-degree consanguineous couple. Mother had four first trimester abortions. The neonatal history of the patient was uneventful; his psychomotor milestones were delayed as he sat unsupported at the age of two and walked unaided at 3.5 years of age. He was referred to us because of his developmental delay, dysmorphic features such as synophrys, strabismus, long-curly eyelashes, up-slanting palpebral fissures, bulbous and short nose, posteriorly rotated and low-set ears, prominent philtrum, hypertrichosis, pectus excavatum, bilateral hallux valgus, fourth-fifth finger clinodactyly of feet, overlapped foot fingers (Figure 1). The patient presented with speech and motor developmental delays. His height was 95 cm (10-25p), whereas weight and head circumference were 16 kg (50-75p) and 50 cm (25-50p), respectively. He was operated for ventricular septal defect (VSD). Magnetic resonance imaging of the brain was performed at the age of 3 and showed mild enlargement in lateral ventricles. Abdominal ultrasonography was normal. Visual and hearing examinations were normal. Laboratory findings for metabolic disorders were negative.

Written informed consent was obtained from patient's legal guardians. Peripheral blood lymphocyte culture followed by metaphase preparation was performed according to standard protocols. Twenty metaphases were analyzed with 550-band-level by GTG banding technique. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) analysis was carried out using subtelomeric probes (Kreatech, Amsterdam, Netherlands) for chromosome 3. Both the conventional cytogenetics and FISH results were described according to ISCN (2016). For molecular karyotyping, genomic DNA was isolated from peripheral blood sample using MagnaPure LC DNA Isolation Kit Large Volume and MagnaPure LC Instrument (Roche Applied Science Mannheim, Germany). In order to specify the breakpoints and better identify the recombinant chromosome, chromosomal microarray analyses (CMA) was performed [Affymetrix Cytoscan Optima Chips, Waltham, MA USA (hg19)].

Karyotype analysis revealed a structural abnormality as 46,XY,add(3)(p26) (Figure 2a). FISH analysis with subtelomeric

regions of chromosome 3 showed a deletion on the short arm and a duplicated subtelomeric region of the long arm of chromosome 3 located on distal 3p (Figure 2c). We checked for parental transmission and found out a maternal pericentric inversion (Figure 2b), the father's karyotype was normal. Patient's karyotype was 46,XY, rec(3)dup(3)(q?q26.1),inv(3)(p26q26.1)mat[20].ish rec(3)inv(3)(p26)(D3S4558-,D3S4168+)(q26.1)(D3S4168+). In order to define exact size of the chromosomal anomaly and the involved genes in these regions, CMA was performed. CMA revealed a 6,2 Mb loss at 3p26.3p26.1 (chr3:61,891-6,306,332) and a 18,7 Mb gain at 3q26.33q29 (chr3:179,134,633-197,851,986) (Figure 2d). Final karyotype of patient was 46,XY,rec(3)dup(3q)inv(3)(p26q26.1)mat.arr 3p26.3p26.1(61,891_6,306,332)x1,3q26.3q29(179,134,633_197,851,986)x3.

Discussion

Most cases with 3q duplication appear to be the result of an unbalanced translocation or inversion resulting in an associated deletion of another chromosomal segment, as in our patient (2). After pairing in a pericentric inversion generates four products: Chromosome with normal gene order, chromosome with inverted gene order and two duplication and/or deletion products in which one or more loci are duplicated or deleted, depending on where the crossover occurs (7). The phenotype is quite variable depending on the size of the duplicated/deleted segments. In this case the duplicated region contains 18.7Mb of genomic information and 110 OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) genes. A female patient who had low-set ears, high arched palate, developmental delay, speech defects, hirsutism, heart, hand and foot anomalies, umbilical hernia with an



Figure 1 a-d: Dysmorphic appearance and skeletal findings of the patient. Note: a) Synophrys, strabismus, long-curly eyelashes, up-slanting palpebral fissures, bulbous and short nose, prominent philtrum. b) Posteriorly rotated and low-set ears, hypertrichosis. c) Hallux valgus, fourth-fifth finger clinodactyly of foot and overlapped foot fingers. d) Pectus excavatum

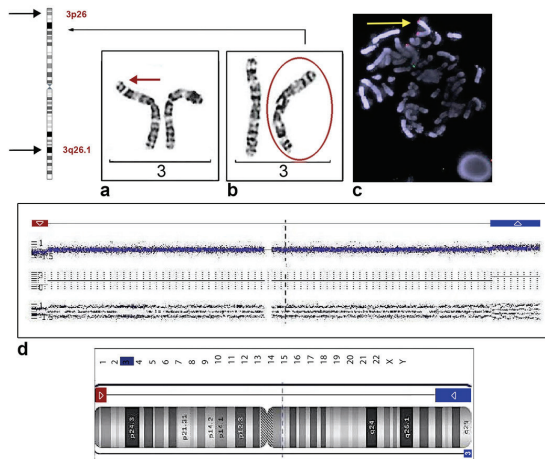


Figure 2 a-d: a) Chr.3 of patient. 46,XY,add(3)(p26) (left) b) Chr.3 of patient's mother. (right) 46,XX,inv(3)(p26;q26.1) Note: Broken regions were indicated with an black arrow on the ideogram. c) FISH analysis of proband. Arrowhead shows recombinant chromosome with a deletion on the short arm and a duplicated subtelomeric region of the long arm of chromosome 3 which is located on distal 3p (spectrum green: D3S4558, 3p; spectrum red: D3S4168,3q, Kreatech) d) Array CGH analysis. Note: 6,2Mb loss at 3p26.3p26.1 and 18,7Mb gain at 3q26.33q29 (Red signal deletion, blue signal duplication) (CytoScanOptima_Array)

FISH: Fluorescence in situ hybridization, CGH: Comparative genomic hybridization

almost similar amplified region due to a marker chromosome on 3q26.32-q29 was reported by Cunha et al. (8). All these findings were present in our patient except umbilical hernia. The review of the literature revealed that developmental delay/intellectual disability, bushy eyebrows, long eyelashes, anteverted nostrils, downturned corners of the mouth were observed in pure 3q duplication cases encompassing the 3q26.33-q29 region, like in our case (9,10). Common clinical findings are microcephaly, downturned corners of mouth and abnormality of the pinna in patients in DECIPHER database (<http://decipher.sanger.ac.uk/>) with gains in the region close the presented case (DECIPHER patient numbers used: 392621, 393053, 392048). However, our patient did not have microcephaly and pinna abnormality.

Similar cases depicted from the literature are presented in Table 1 with putative loci associations and phenotypic findings.

Ireland et al. (11) suggested 3q26.3 as a critical region, and subsequently the proposed critical region for trisomy 3q was narrowed to 3q26.3-3q27 by Aqua et al. (12). Latterly, minimal region of duplication overlap was suggested to be at 3q29 (13). Duplication of 3q26.33-q29 in our proband overlaps with these specified critical regions of 3q duplication syndrome, however this case is unique with respect to the genotype content, that does not exist in the literature to the best of our knowledge. Furthermore, our case had an 18.7Mb duplicated region of 3q26.33-q29 encompassing *CLDN1* (MIM 603718) and *CLDN16* (MIM 603959) genes, located on 3q28. Mutations of these genes are associated with multiple congenital anomalies such as atrial

septal defect, VSD, hypertrichosis (14). The possible gene dosage effect of these genes could have caused the phenotype in our proband. According to Rodríguez et al. (15), *DVL3* (MIM 601368) gene might be the candidate gene for the VSD. *ACTL6* (MIM 604958) gene on chr3q26.33 and *FGF12* (MIM 601513) gene on chr3q28-q29 play a role in the neural growth processes (15). *FGF12* gene, a member of the fibroblast growth factor gene family, is expressed primarily in the nervous system and play a role in cerebral development. The proband also had duplicated *SOX2* (MIM 184429) located on 3q26.33, which is expressed in high levels in embryonic and fetal human brain and is tightly related to neuronal differentiation (16). Neurological deficits and ocular anomalies such as anophthalmia or microphthalmia have been reported in cases with loss of function in the *SOX2* gene. On the other hand, duplications encompassing *SOX2* gene are not thought to cause structural eye defects but are associated with other features of *SOX2* disorder such as developmental delay, motor delay, intellectual disability, hypotonia (<https://www.deciphergenomics.org>). In accordance with the literature, the proband had no ocular findings, but his psychomotor delay could be attributed to the copy number change in the *SOX2* gene. The *EIF2B5* (MIM 603945) and *ALG3* (MIM 608750) genes on chromosome 3q27.1 associated with neuronal development and facial dysmorphism (17). His developmental disability might also be attributable to a gain of *EIF2B5*, *ALG3* copy number. Another gene, *IGF2BP2* (MIM 608289) located on 3q27.2 is associated with over-growth, encodes a member of the *IGF2* mRNA-binding protein family regulating *IGF2* hormone effects on pre-postnatal growth (18). Although this gene is duplicated in proband, excessive growth, as described in the other reports, were not found in our examination. Mills et al. (19) suggested that limb anomalies may be associated with loss of function in the *TP63* (MIM 603273) gene on chromosome 3q28 that is essential for limb formation. In our opinion, his clinodactyly and overlapping toes might be ascribable to *TP63* copy number.

The deleted region at 3p26.3p26.1 in the case encompasses 12 OMIM genes including *CRBN* (MIM 609262), *CNTN4* (MIM 607280), *ITPR1* (MIM 147265), *SUMF1* (MIM 607939) which were reported as potential candidate genes in 3p- phenotype (5). Although intellectual disabilities are almost any time associated with large size of 3p deletions, mild abnormalities have been described rarely in patients with a 3p25-p26 deletion (6). A number of genes as *CHL1* (CALL) on 3p26.3, *ITPR1* on 3p26.1 have been implicated in the pathogenesis of intellectual disability associated with 3p- syndrome (20). *CNTN6* (MIM 607220) and *CHL1* (MIM 607416) that has been included in neuronal development are located in deleted region. *CHL1* was suggested as a candidate gene for non-specific learning disability (21). Loss of these genes could have caused proband's psychomotor development delay. *CNTN4* gene which is located at 3p26.3 (belonging to the same family as *CNTN6* gene located

Table 1: Similar cases from the literature and suggested gene associations

3q duplication phenotype	Our case	Probable associations	Encoded protein	Functions	References
Cardiac defects	ASD/ VSD	<i>CLDN1</i> (MIM 603718)	Claudin 1	Epithelial or endothelial cell-to-cell adhesion tight junction proteins	Türkmen et al. (14)
		<i>CLDN16</i> (MIM 603959)	Claudin 16		
	VSD	<i>DVL3</i> (MIM 601368)	Disheveled segment polarity protein 3	Involved in the signal transduction pathway mediated by multiple Wnt genes.	Rodríguez et al. (15)
Hypertrichosis/ Hirsutism	+	<i>CLDN1</i>	Claudin 1	Epithelial or endothelial cell-to-cell adhesion tight junction proteins	Türkmen et al. (14)
		<i>CLDN16</i>	Claudin 16		
Facial dysmorphism	+	<i>EIF2B5</i> (MIM 603945)	eIF2B	A heteropentameric guanine nucleotide exchange factor necessary for the proper function of the translation initiation factor eIF2	Dietrich et al. (17)
		<i>ALG3</i> (MIM 608750)	ALG3 family	Catalyses the addition of the first dol-P-Man derived mannose in an alpha 1,3 linkage to Man5GlcNAc2-PP-Dol	Dietrich et al. (17)
Clinodactyly	+	<i>TP63</i> (MIM 603273)	Tumor protein p63	Epidermal cell division, epithelial cell development, keratinocyte differentiation and proliferation and essential for limb formation	Mills et al. (19), Cunha et al. (8)
		<i>TP63</i>	Tumor protein p63		
3p deletion phenotype					
Intellectual disability	+	<i>CHL1 (CALL)</i> (MIM 607416)	Neural cell adhesion molecule L1-like protein	Extracellular matrix and cell adhesion protein that plays a role in nervous system development and in synaptic plasticity	Higgins et al. (20)
		<i>ITPR1</i> (MIM 147265)	Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1	Intracellular channel that mediates calcium release from the endoplasmic reticulum	

VSD: Ventricular septal defect, ASD: Atrial septal defect

on 3p26.3) was disrupted in a case with mental retardation reported by Fernandez et al. (22). In our opinion, *CNTN6* might be a significant gene in brain development and might be associated with proband's mental condition. Shuib et al. (6) suggested that loss of *CNTN4* (contactin 4), that encodes a GPI-anchored neuronal membrane protein that functions as a cell adhesion molecule, is not sufficient to cause a 3p- syndrome clinic but, in combination with other autistic susceptibility alleles, could contribute to autistic spectrum disorder. Homozygous mutations of *CRBN* gene have been shown in a patient with intellectual disability (23). Multiple sulfatase deficiency (MSD) is caused by biallelic mutation in the *SUMF1* gene. In a study, it has been observed that *SUMF1*-null mice showed growth retardation, skeletal abnormalities, and neurologic deficits (24). Since the deletion of these genes was mono-allelic in our patient, although sequence analysis could not be performed for the second allele of the *SUMF1* and *CRBN* genes, the phenotype of the proband was not associated with *MSD*.

In 3p- syndrome, 3p25 is a critical region for heart diseases and four candidate genes have been suggested: *ATG7* (MIM 608760), *HRH1* (MIM 600167), *SLC6A1* (MIM 137165), *CRELD1* (MIM 607170). However, this region is not deleted in the proband. We suggest that congenital cardiac defects in our case (VSD) result from 3q26.3-q29 duplication (25).

Similar cases with pure deletion including the region 3p26.1-26.3 in DECIPHER shows that intellectual disability, long philtrum, low-set ears were common findings. Although our patient did not have long philtrum, this can be explained by the size of the deleted region or the affected genes, or it may be related to the duplicated region complicating the phenotype. Moreover, developmental delay, hirsutism, and gastroesophageal reflux (GER) have been noted in a case with an almost similar gain and loss to our case (<https://www.deciphergenomics.org>). However, our proband does not have GER complaints.

Conclusion

Taken together, the clinical findings of our case were more consistent with the 3q duplication phenotype than the 3p deletion. On the other hand, establishing a genotype-phenotype correlation and delineating the genes in the deletion/duplication segment which lead to more prominent features for this syndrome is difficult. The accumulation of the mapping data would eventually provide a well-rounded information for the genetic counselling of this syndrome.

Acknowledgments

The authors would like to thank the patient and his family for their collaboration. Furthermore, this study uses data from the DECIPHER Consortium (<http://decipher.sanger.ac.uk> and decipher@sanger.ac.uk).

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients and/or their family/legal guardians.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Data Collection or Processing: E.T., E.G.İ., Ş.A., A.C.C., Analysis or Interpretation: E.T., E.G.İ., Ş.A., A.C.C., T.T., Literature Search: E.T., Writing: E.T., T.T.

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

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

References

- Chen CP, Su YN, Hsu CY, et al. Mosaic deletion-duplication syndrome of chromosome 3: prenatal molecular cytogenetic diagnosis using cultured and uncultured amniocytes and association with fetoplacental discrepancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50:485-491.
- Iacoboni D, Kady N, Gregoire-Bottex M, et al. De novo duplication 3q in an infant with a vascular ring and features overlapping Cornelia de Lange phenotype. *Case Reports in Clinical Medicine.* 2013;2:48-52.
- Hu T, Desai JP. Soft-tissue material properties under large deformation: strain rate effect. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;2004:2758-2761.
- Faas BH, De Vries BB, Van Es-Van Gaal J, et al. A new case of dup(3q) syndrome due to a pure duplication of 3qter. *Clin Genet.* 2002;62:315-320.
- Sims K, Mazzaschi RL, Payne E, et al. A rare chromosome 3 imbalance and its clinical implications. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:846564.
- Shuib S, McMullan D, Rattenberry E, et al. Microarray based analysis of 3p25-p26 deletions (3p- syndrome). *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2099-2105.
- Wellenreuther M, Bernatchez L. Eco-Evolutionary Genomics of Chromosomal Inversions. *Trends Ecol Evol.* 2018;33:427-440.
- Cunha KS, Simioni M, Vieira TP, et al. Tetrasomy 3q26.32-q29 due to a supernumerary marker chromosome in a child with pigmentary mosaicism of Ito. *Genet Mol Biol.* 2016;39:35-39.
- Dworschak GC, Crétolle C, Hilger A, et al. Comprehensive review of the duplication 3q syndrome and report of a patient with Currarino syndrome and de novo duplication 3q26.32-q27.2. *Clin Genet.* 2017;91:661-671.
- Abreu-González M, García-Delgado C, Cervantes A, et al. Clinical, Cytogenetic, and Biochemical Analyses of a Family with a t(3;13)(q26.2;p11.2): Further Delineation of 3q Duplication Syndrome. *Case Rep Genet.* 2013;2013:895259.
- Ireland M, English C, Cross I, et al. Partial trisomy 3q and the mild Cornelia de Lange syndrome phenotype. *J Med Genet.* 1995;32:837-838.
- Aqua MS, Rizzu P, Lindsay EA, et al. Duplication 3q syndrome: molecular delineation of the critical region. *Am J Med Genet.* 1995;55:33-37.
- Battaglia A, Novelli A, Ceccarini C, et al. Familial complex 3q;10q rearrangement unraveled by subtelomeric FISH analysis. *Am J Med Genet A.* 2006;140:144-150.
- Türkmen M, Kasap B, Soylu A, et al. Paracellin-1 gene mutation with multiple congenital abnormalities. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1776-1778.
- Rodríguez L, Bhatt SS, García-Castro M, et al. A unique case of a discontinuous duplication 3q26.1-3q28 resulting from a segregation error of a maternal complex chromosomal rearrangement involving an insertion and an inversion. *Gene.* 2014;535:165-169.
- Zhang S, Cui W. Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. *World J Stem Cells.* 2014;6:305-311.
- Dietrich J, Lacagnina M, Gass D, et al. EIF2B5 mutations compromise GFAP+ astrocyte generation in vanishing white matter leukodystrophy. *Nat Med.* 2005;11:277-283.
- Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, et al. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol.* 1999;19:1262-1270.
- Mills AA, Zheng B, Wang XJ, et al. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature.* 1999;398:708-713.
- Higgins JJ, Pucilowska J, Lombardi RO, et al. Candidate genes for recessive non-syndromic mental retardation on chromosome 3p (MRT2A). *Clin Genet.* 2004;65:496-500.
- Pohjola P, de Leeuw N, Penttinen M, et al. Terminal 3p deletions in two families--correlation between molecular karyotype and phenotype. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:441-446.
- Fernandez T, Morgan T, Davis N, et al. Disruption of contactin 4 (CNTN4) results in developmental delay and other features of 3p deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1286-1293.
- Higgins JJ, Pucilowska J, Lombardi RO, et al. A mutation in a novel ATP-dependent Lon protease gene in a kindred with mild mental retardation. *Neurology.* 2004;63:1927-1931.
- Settembre C, Annunziata I, Spampinato C, et al. Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:4506-4511.
- Gunnarsson C, Foyn Bruun C. Molecular characterization and clinical features of a patient with an interstitial deletion of 3p25.3-p26.1. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:3110-3114.

Revascularization by Using Sequential Composite Graft of a Patient Suffering from Traffic Accident with Lower Extremity Circulation Disorder: A Case Report

Trafik Kazası Yaralanmasına Bağlı Alt Ekstremitte Dolaşım Bozukluğu Olan Hastanın Sıralı Kompozit Greft Kullanılarak Revaskülarizasyonu: Olgu Sunumu

© Arda Özdemir¹, © Ömer Arda Çetinkaya², © İlkey Şamil Beydilli¹, © Hakan Kocaoğlu³, © İskender Alaçayır²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Division of Peripheral Vascular Surgery, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

Abstract

Traffic accidents are the most common cause of the lower extremity injury among the young adults. Circulatory problems due to vascular injury, such as total or partial rupture of venous and arterial system are the significant cause of the morbidity related to this kind of trauma. In these cases, revascularization should be the first option to rescue the extremity unless the patient is stable; otherwise, amputation can be performed. Here we reported a patient with multifragment fracture of femur, wide destruction of the soft tissue and popliteal artery injury of the left lower extremity due to the traffic accident, who was treated with late synchronous revascularization with composite graft and saphenous vein.

Key Words: Lower Extremity, Revascularization, Amputation, Vascular Graft

Öz

Trafik kazaları, genç yetişkinler arasında alt ekstremitte yaralanmasının en yaygın nedenidir. Venöz ve arteriyel sistemin tamamen veya kısmi ruptürü gibi vasküler yaralanmaya bağlı dolaşım sorunları, bu tür travmalara bağlı morbiditenin önemli nedenidir. Bu durumlarda ve hasta stabil olduğu sürece, revaskülarizasyon ekstremiteyi kurtarmak için ilk seçenek olmalıdır; aksi takdirde ise amputasyon yapılabilir. Bu olgu sunumunda, kompozit greft ve safen ven ile geç senkron revaskülarizasyon ile tedavi edilen, çok parçalı femur kırığı, sol alt ekstremitte yumuşak dokuda geniş harabiyet ve popliteal arter yaralanması olan bir hasta bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alt Ekstremitte, Revaskülarizasyon, Ampütasyon, Vasküler Greft

Introduction

According to the National Trauma Data Bank of the United States of America, a total of 278,000 cases of lower extremity damage had been occurred and led to 3,700 traumatic amputations during 2012 (1). Blunt trauma, such as traffic accidents that affect the people's exterior of the vehicle, is a serious cause of morbidity, which mainly affects the young

male population that can result in extremity amputation. The popliteal area is commonly injured in traffic accidents. The popliteal artery is the second most common vessel damaged in the lower extremity and responsible for poor prognosis due to ischemia (2,3). This paper aims to highlight that the prior treatment should be revascularization or reconstruction rather than amputation in a young patient to reduce the cost by the comorbidities of limb amputation (4).

Address for Correspondence/ Yazışma Adresi: Arda Özdemir,

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 555 976 81 00 E-mail: arda.ozd@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9959-7315

Received/Geliş Tarihi: 01.01.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 11.06.2021

©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.



Case Report

A 44-year-old male without a history of any chronic disease or medication, who had fragmented femoral bone fracture and tissue defect that included the superior and inferior parts of the patella that approximately sized 15 cm in length and 3 cm in width covered with partially necrosed skin according to a traffic accident admitted to our department.

After his first hospitalization, the patient underwent external fixation for the fragmented femoral bone fracture and bypass from the superficial femoral artery to the popliteal artery using below the knee saphenous vein graft taken from the right leg for popliteal artery injury. The tissue defects of the suprapatellar and infrapatellar regions of the left leg were treated by split-thickness skin grafts taken from the right leg.

The patient was admitted to Ankara University Medical Faculty General Surgery Intensive Care Unit with an external fixator, non-patent femoropopliteal by-pass graft and infected soft tissue areas of the left leg. The first physical examination of the patient revealed external fixation that extends above the knee, an incision scar in the left femoral area, and a wide soft tissue lesion that was clinically infected in the left popliteal region and the middle section of the tibia. No distal pulses were detected in the palpation except the left femoral artery pulse. The left foot was pale and cold compared to the right foot. In the neurological examination of the patient, there was a foot drop appearance on the left side. The patient's ankle/arm index (ABI) was 0.55.

The digital subtraction angiography (DSA) performed on the patient revealed complete occlusion at the 1/3 distal part of the left superficial femoral artery and re-filling of the popliteal artery with the collateral flow 2 cm above the knee joint.

Because of the lack of critical leg ischemia, elective revascularization was considered in this period. For the purpose of infection eradication, debridement was performed before the vascular intervention. Antibiotherapy of the patient was initiated with intravenous colistin and meropenem. Daily washing with physiological saline and the wet dressing was applied to the areas with tissue defects. Negative pressure wound therapy (intermittant, 125 mmHg pressure and silver foam) was applied to the patient in the ongoing process for approximately 2 weeks. After the patient had ischemia and resting pain on the 5th finger during his treatment, the patient immediately underwent femorodistal bypass surgery, despite a non-eradicated but clinically controlled infection. The patient's ABI was 0.32 just prior to the surgery. No other interventions such as Doppler ultrasonography were obtained.

From the femoral artery to the suprapatellar region, an 80 cm in length and 6 mm in width polytetrafluoroethylene vascular



Figure 1: Exploration of the posterior tibial artery

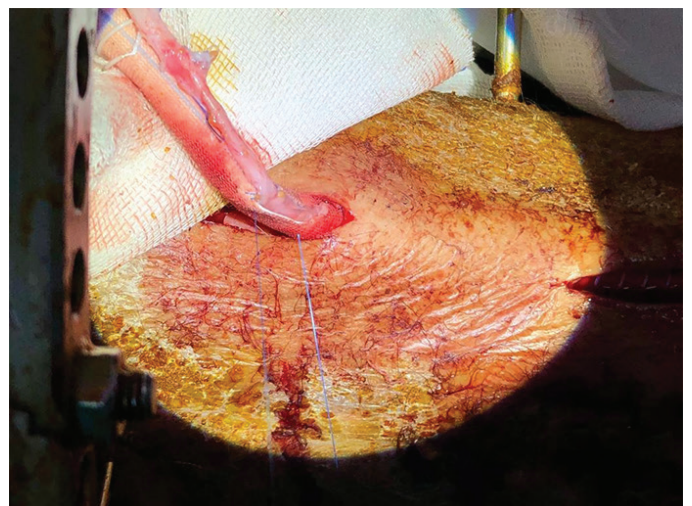


Figure 2: The anastomosis of the femoral artery and the synthetic graft at the proximal region

graft (Maquet™ 45 Barbour Pond Drive, Wayne, NJ) which was extranatomically located and was anastomosed to the reverse saphenous vein graft that was taken from the right leg. The exploration of the posterior tibial artery is shown in Figure 1.

The reverse saphenous vein graft was proximally anastomosed to the vascular graft and distally anastomosed to the posterior tibial artery in the middle tibial region after artificially conducted through the interosseous membrane. The anastomosis of the femoral artery and the synthetic graft at the proximal region is shown in Figure 2.

The pathway of anastomosis between the synthetic graft and the saphenous vein at the suprapatellar region is shown in Figure 3.

The proximal anastomosis was performed with 5-0 polypropylene and the distal anastomosis was performed with 6-0 polypropylene suture material. The anastomosis of the synthetic graft and the saphenous vein at the suprapatellar region is shown in Figure 4 and the preparation of the posterior tibial artery before the anastomosis to the reverse saphenous vein graft is shown in Figure 5.

In the postoperative period, the ABI value was 0.90. Left-sided tibialis posterior and dorsalis pedis pulses were palpated.

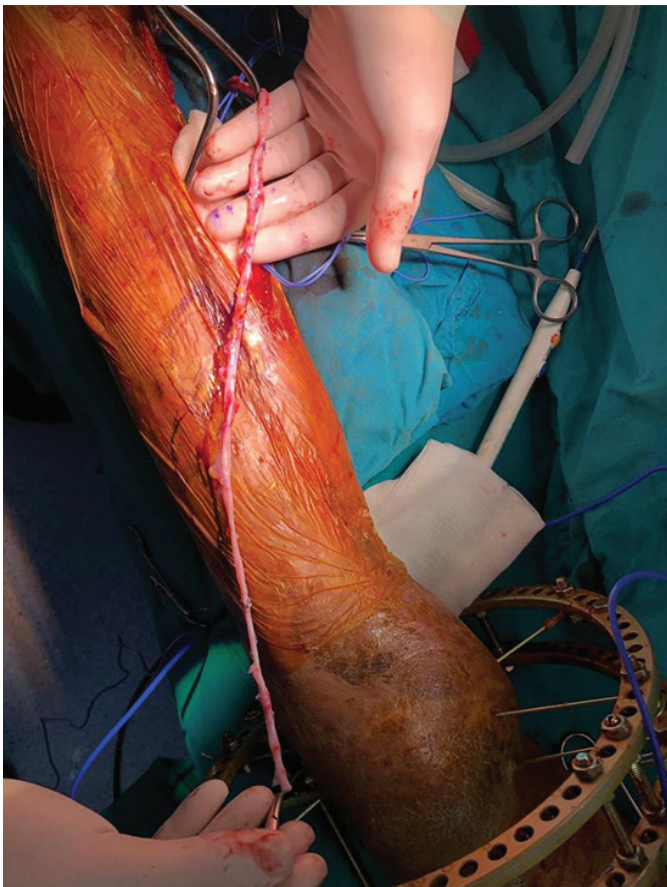


Figure 3: The pathway of anastomosis between the synthetic graft and the saphenous vein at the suprapatellar region

For the infection eradication of the patient, 3 weeks of intravenous antibiotherapy (piperacillin/tazobactam, 3x4.5 gr) based on repeated wound and tissue culture results was given. Also wound debridement was executed.

Discussion

The extremity sparing revascularization of the limb after high-energy trauma such as outer-vehicle traffic accidents is a challenging process. When performing revascularization in these patients, it is preferable to use autogenous tissues, such as the patient's own saphenous vein. Since the patency of the anastomosis is correlated with the use of autogenous tissue, a sequential composite graft should not be used if possible (5). The usage of the syntetic graft was referred for the patient who is presented in this case report because of the insufficient length of the saphenous vein for by-pass of the femoral artery and the posterior tibial artery.

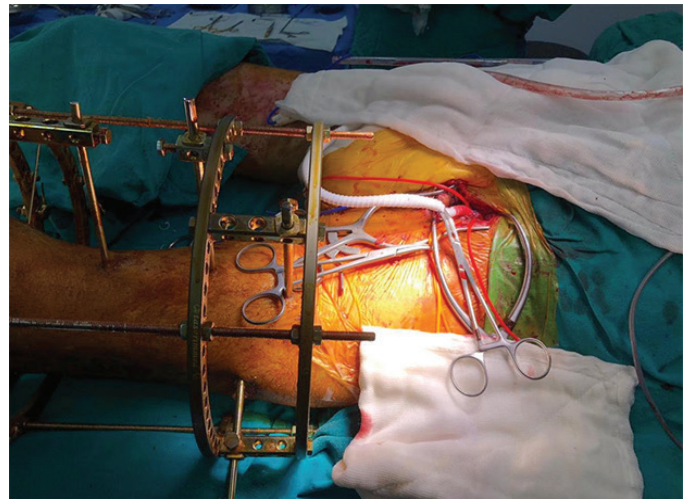


Figure 4: The anastomosis of the synthetic graft and the saphenous vein at the suprapatellar region



Figure 5: The preparation of the posterior tibial artery before the anastomosis to the reverse saphenous vein graft

Although the patency ratios are lower in composite sequential revascularization using autogenous tissue and synthetic graft together, composite sequential revascularization had to be applied to the patient in our case due to the lack of adequate autogenous tissue. However, the patient in our case had a higher chance of patency due to the fact that the patient was young and the distal vessels were more healthy due to the lack of additional diseases which may cause endothelial damage such as atherosclerosis and diabetes. While using the sequential composite graft, it was aimed to increase the blood flow to the distal tissues by using the synthetic graft in the proximal region and the autogenous tissue in the distal region.

In traumatic injuries, bone and soft tissue infections make cases quite challenging to cure. Especially in the first six hours after the trauma, adequate debridement increases the success rate of infection control (6,7). Although elective revascularization was considered as the first option for the patient initially after the patient showed signs of critical ischemia, such as necrosis of the 5th toe and rest pain, the patient had to undergo semi-emergency revascularization while still showing clinical signs of infection.

In these circumstances, despite the risk of hematogenous infection at that moment, instead of the medial side of the left leg, the extraanatomical region of the lateral side of the femur is rather used as an operation field for the aim of local infection elimination and infected local tissue retraction.

The saphenous vein was passed through the interosseous membrane in that way medialized, and then the anastomosis of the saphenous vein to the posterior tibial artery was performed. In these types of injuries that are accompanied by soft tissue infection, despite intensive antibiotherapy, the risk of hematogenous transmitted graft infection is high even in the late period (8). The incidence of vascular graft infections ranges from 0.5% to 6% according to the location of the operational field. The most common microorganisms that can be isolated are *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* (9,10). It should be kept in mind that sequential vascular grafting has more risk for infections as high as 15% (11).

Some strategies can be applied to protect the anastomotic patency. The first of these is using antiplatelet and anticoagulation drugs. Another is to minimize the mobilization of the patient. Infection control also plays a critical role. In this case report, the patient mentioned was given low molecular weight heparin according to the patient's weight. Also, the mobilization of the patient was restricted and the infection was tried to be kept under control with dressing change twice a day and long-term intravenous antibiotic treatment. In addition, the patient was prescribed prophylactic oral antibiotherapy and 100 mg acetylsalicylic acid per day at discharge.

Conclusion

To conclude, it should be kept in mind that we may face a number of postoperative complications that vary from bleeding to sudden death due to reperfusion injury. Considering all these difficulties and complications it is critical that the revascularisation process is performed by a technically-equipped and experienced team. Finally, amputation should be kept in mind as the last treatment option in patients with lower extremity vascular damage and limb salvage should constitute the most basic step of treatment.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A., Design: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A., Data Collection or Processing: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A., Analysis or Interpretation: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A., Literature Search: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A., Writing: A.Ö., Ö.A.Ç., İ.Ş.B., H.K., İ.A.

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

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

Kaynaklar

1. Stranix JT, Anzai L, Mirrer J, et al. Dual venous outflow improves lower extremity trauma free flap reconstructions. *J Surg Res.* 2016;202:235-238.
2. Lang NW, Joestl JB, Platzer P. Characteristics and clinical outcome in patients after popliteal artery injury. *J Vasc Surg.* 2015;61:1495-1500.
3. Hafez HM, Woolgar J, Robbs JV. Lower extremity arterial injury: results of 550 cases and review of risk factors associated with limb loss. *J Vasc Surg.* 2001;33:1212-1219.
4. Langer V. Management of major limb injuries. *Scientific World Journal.* 2014;2014:640430.
5. Khan MI, ur Rahman H, Mufti N. Patency of Reverse Saphenous Vein Graft for Revascularization of Lower Limbs in Diabetic Patients. *Int J Vasc Surg Med.* 2016;2:20-23.
6. Elniel AR, Giannoudis PV. Open fractures of the lower extremity: Current management and clinical outcomes. *EFORT Open Rev.* 2018;3:316-325.
7. Werner CM, Pierpont Y, Pollak AN. The urgency of surgical débridement in the management of open fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:369-375.
8. Kilic A, Arnaoutakis DJ, Reifsnnyder T, et al. Management of infected vascular grafts. *Vasc Med.* 2016;21:53-60.
9. Kysela P, Silhart Z. Vascular Graft Infection-A Single Centre Analysis. *J Vasc Med Surg.* 2015;1:1-6.
10. Murphy GJ, Pararajasingam R, Nasim A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in vascular surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83:158-163.
11. Ratliff CR, Strider D, Flohr T, et al. Vascular Graft Infection: Incidence and Potential Risk Factors. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2017;44:524-527.

Mesleksel Astım ve Taraflar Açısından Sahada Yönetimi

Occupational Asthma and Management in the Field as Regard to Concerned Sides

© Saffet Tatma, © Birgül Piyal

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

Öz

İşyeri ortamındaki etkenlerle meydana gelen astım hastalığı sonrasında çalışanın etkenden uzak bir alanda çalıştırılması ve astımı ilerletecek durumların sürekli göz önünde tutulması gerekir. Çalışanın sağlık durumu, çalışma ortamı gözetimi ve gerektiğinde iş değişikliği planlanması ile izlenmelidir. Bu olgu çalışmasında; 48 yaşında erkek hastanın 2013 yılı Aralık ayında bir fabrikanın reçine bölümünde işe başlaması sonrası, 2014 yılında tanılanan astım hastalığı ile ilgili yakınmalarının iş ortamında artıp dış ortamda azalması irdelenmektedir. Göğüs hastalıkları uzmanı ile eş güdüm içinde planlanan tedavi sonrasında işyeri hekimi, çalışanın iş değişikliği ile işe devam etmesine karar vermiştir. Bu süreçte işyeri hekimi, işverene çalışanın iş değişikliği ile ilgili gereklilikleri iletilmiş, çalışana da sağlığı ile ilgili yeni çalışma koşulları konusunda bilgilendirmiştir. İşyeri hekimleri, çalışanların sağlık düzeylerinin korunması ve sağlık sorunlarının ilerlemesinin engellenmesi açısından işverenin işyerindeki danışmanıdır. Uzman hekim görüşü almalı, çalışma ortamını bu doğrultuda değerlendirmeli, işverene ve çalışana gerekli öneri ve uyarıları yapmalıdır. İşverenlerin sorumluluklarının yanı sıra, bu konunun yasal sorumluluğu işyeri hekimlerinin omuzlarındadır.

Anahtar Kelimeler: Astım, İşyeri Hekimi, Meslek Hastalıklarının Yönetimi, Meslek Hastalığı, Çalışma Ortamı

Abstract

After the asthma disease caused by the factors in the workplace environment, the employee should be employed in an area away from the influence and the situations that will advance asthma should be constantly considered. The health status of the employee should be monitored with work environment surveillance and job change planning when necessary. In December 2013, after a 48 year-old male patient started working in the department of resin in a factory, his complaints associated with asthma diagnosed in 2014 increased the workplace and decreased at outdoor areas. As a consequence of the treatment, planned in coordination with the department of chest disease, the occupational physician decided that he could continue to work in a different section. In conclusion, occupational physicians are the counsellor of the employer with regard to the protection of employees' current medical status and prevention of any progression of a disease at the workplace. They should assess employee's working environment and make the necessary suggestions and warnings to the employer and the employee after taking the medical expert's opinion. Besides the responsibilities of employers, the legal responsibility of this issue is on the shoulders of occupational physicians.

Key Words: Asthma, Occupational Physician, Management of Occupational Diseases, Occupational Disease, Work Environment

Giriş

Herhangi bir atopi, allerji, hava yolu aşırı duyarlılığı, astım semptom ve kliniği olmayan bir kişide, astım yapıcı bir ajanın olduğu bir işe başlamasından en az 3-6 ay sonra ortaya çıkan, işle ilişkili astım kliniği ve fonksiyonel değişiklikleri ile karakterize olan tabloya mesleksel astım denilmektedir. Atopi, allerji, hava yolu aşırı duyarlılığı veya astım öyküsü olan bir kişinin herhangi bir işe başladıktan sonraki herhangi bir zamanda ortaya çıkan

astım semptomlarında artış, klinik ve fonksiyonel değişikliklerin oluşması ile karakterize durum ise meslekle alevlenen astım olarak tanımlanmıştır (Şekil 1) (1).

İşyeri Hekimi ve Diğer Sağlık Personelinin Görev, Yetki, Sorumluluk ve Eğitimleri Hakkında Yönetmelik'in 11. maddesinde işyeri hekimleri ile ilgili; "İşyeri hekimleri, işverene yazılı olarak bildirilen iş sağlığı ve güvenliğiyle ilgili alınması gereken tedbirlerden yangın, patlama ve benzeri hayati tehlike arz edenleri, belirlenecek makul bir süre içinde işveren tarafından

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Saffet Tatma

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

Tel.: +90 554 530 01 31 E-posta: saffettatma@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5657-2428

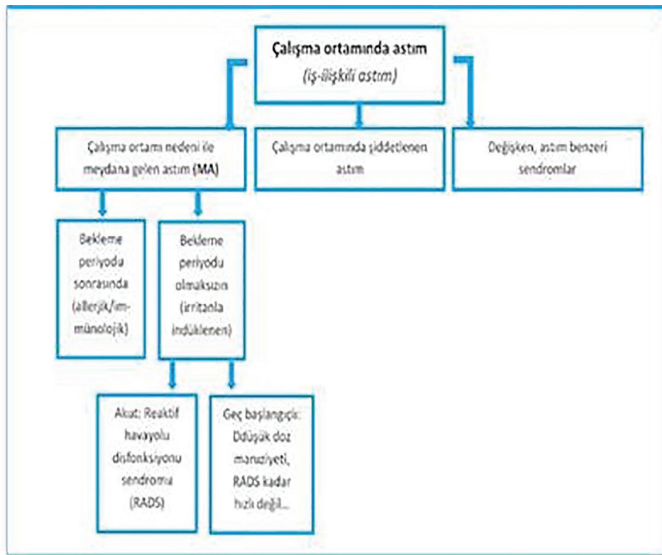
Geliş Tarihi/Received: 16.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2021

©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.





Şekil 1: İş ilişkili astım sınıflandırması

yerine getirilmemesi halinde, iş yerinin bağlı bulunduğu çalışma ve iş kurumu il müdürlüğüne yazılı olarak bildirmekle yükümlüdürler." ifadesi yer almaktadır (2). Aynı maddenin devamında ise Meslek Hastalıkları ile ilgili olarak; "İşyeri hekimi, meslek hastalığı ön tanısı koyduğu olguları, Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yetkilendirilen sağlık hizmeti sunucularına sevk eder." şeklinde bir açıklama ve yönlendirme mevcuttur (2).

Ulusal ölçekte meslek hastalığı kayıtlarının yetersizliği bilinmekle birlikte, mesleki astım olgularının yaygın olduğu öngörülmektedir (3). Kayıt yetersizliğinin farklı nedenleri vardır. Temelde tarafların tümünün (devlet, işveren, iş yeri hekimleri ve çalışan) meslek hastalıklarına yönelik tutum ve yaklaşımları önemli nedenlerdendir (4).

Mesleki astım olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada, tarafların bu sürece bakış açısı ve tutumları ele alınmıştır.

Olgu Sunumu

Daha önce herhangi bir hastalık öyküsü olmayan ve işe giriş muayenesinde de bir patoloji saptanamayan 42 yaşında erkek, 2013 yılı Kasım ayında bir fabrikanın "reçine" bölümünde çalışmaya başlamıştır (Şekil 2, 3, 4). İşe başlamasından 6 ay sonrasında nefes darlığı, öksürük, balgam yakınmaları oluşmuştur.

Kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanmasına karşın yakınmalarının işe geldiğinde artış gösterdiğini algılaması nedeniyle iş yeri hekimine başvurmuştur. Çalışana iş yerinde başlanan "bronşit" tedavisi faydalı olmamış, bu nedenle göğüs hastalıklarına yönlendirilmiş ve 2014 yılı Temmuz ayında kendisine astım tanısı konulmuştur. Astım tedavisi için rapor çıkartılan çalışan, işini kaybetme korkusuyla işletmeyi ve iş yeri hekimini sorunu konusunda bilgilendirmemiştir. İş yeri hekimi

EK-7
AGIR VE TEHLİKELİ İŞLERDE İŞE GİRİŞ / PERİYODİK MUAYENE FORMU

İŞVERENİN :
Unvanı:
SGK/Bölge Müdürlüğü Sicil No.:
Adresi: *EV 2: ÇALMAK MAH*
Tel No.:
Faks No.:
E-posta:

İŞÇİNİN :
Adı ve soyadı: *B. A.*
T.C.Kimlik No.: *6. 3*
Doğum Yeri ve Tarihi: *10 04 1971*
Cinsiyeti: *ERKEK*
Eğitim durumu: *ORTAOKUL*
Medeni durumu: *EVLİ*
TV Adresi:
Tel No.:
Mesleği: *S. V. S.*
Yaptığı iş:
Çalıştığı bölüm: *YOL*
Daha önce çalıştığı yerler: *3. BÖLGE SAĞLIK İŞİ*
İlkoku: *Yapıtı işi*
1.
2.
3.

Özgeçmişi: *EHRODACT*
Kan grubu:
Kronik/akut hastalık:
Başvurduğu:
- Tetanoz:
- Hepatit:
- Diğer:
Soy geçmişi:
Anne: *S. A.* Baba: *B. A.* Çocuk: *6*

TIBBİ ANAMNEZ:
1- Son bir yıl içinde aşağıdaki yakınmalardan herhangi birini geçirdiniz mi?
Hayır () Evet ()
- Balıgsımlı öksürük
- Nefes darlığı
- Göğüs ağrısı
- Çarpıntı
- Sirt ağrısı
- İshal veya kabızlık
- Eklemelerde ağrı

Şekil 2: İşe giriş sağlık muayenesi 1

h) Diğer
-TA: *100/70* mmHg
-Nb: *72* dk.
-Boy: *172* Kilo: *78* BMI:

LABORATUVAR BULGULARI :
a) Biyolojik analizler
- Kan
- İdrar
b) Radyolojik analizler
c) Fizyolojik analizler
- Odyometre
- SFT
c) Psikolojik testler
- Diğer

KANAAT VE SONUÇ :
1- *REÇİNE* işinde/işyerinde bedenen çalışmaya elverişlidir. *Bece çalışabilir.*
2- Raporda işaret edilen arızalar tedavi edilmek şartıyla elverişlidir.

İMZA / / TARİH: *20.11.2013/rt*

Şekil 3: İşe giriş sağlık muayenesi 2

ise yarı zamanlı olarak çalıştığı işletmede, mevcut bir sevk izlem sistemi olmaması ve çalışan personel sayısının fazlalığı nedeniyle sevk sonucunu öğrenememiştir.

Sonraki dönemde çalışan raporlu ilaçlarını yazdırmak için iş yeri hekimine başvurduğunda, ilaç raporu gerekçesi sorgulanmış, astım tanısı almış olduğu ve tedavi başladığı öğrenilmiştir (Şekil 5). Çalışanın, reçine dumanı olan bir ortamda bulunması nedeniyle, çalışma ortamı değerlendirilmesi için, konunun İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) Kurulu'nda görüşülmesine karar verilmiştir.

Ancak kurulda, iş yeri hekiminin olumsuz görüşüne karşın iş yeri ortam ölçümlerinin normal değerlerde olması gerekçesiyle, KKD kullanarak çalışmasının sakıncalı olmadığı kararı alınmıştır.

Çalışan, tedavisinin başlamasından yaklaşık bir yıl sonra, astım alevlenmesi belirtileri ile iş yeri hekimine yeniden başvurmuş, iş yeri hekimi kendisini, kişinin çalışma ortam ve koşullarını da açıkladığı sevk ile göğüs hastalıkları uzmanına, uygun çalışma ortamı görüşü de isteyerek bir kez daha yönlendirmiştir.

Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından kendisine 2016 yılı Mart ayında, tozlu ortamlarda çalışmaması ve ilaçlarını yeni tedavi düzenine göre kullanması yönünde bir rapor verilmiştir (Şekil 6, 7). Ancak raporda net bir tanımlama ile kısıtlama olmaması nedeniyle, çalışanın aynı bölümde, KKD kullanarak çalıştırılması, ortam ölçümlerinin de normal olduğu savıyla sürdürülmüştür (Şekil 8).

İşletmede ortak sağlık güvenlik birimi (OSGB) aracılığı ile çalışan iş yeri hekimi, 2016 yılı Mart ayında, OSGB'nin işletme ile yaşadığı sorunlar nedeniyle, ayrılmak zorunda kalmıştır.

Resmi evrakı varsa tarihi ve numarası	18
Hastanın Adı ve Soyadı	Poliklinik Sabah Fatih Göğüs Hast. Polik. -1 Tahmin Muayene Saat Aralığı: 09:51 / 10:51 Takip No: 1XCZLKO
Baba Adı, memleketi, yaşı	
Adresi	
İstek Notu:	
Astım nedeniyle bankadaki İş yerinden İzmir'e de SFT: Ast: 01/04/12 PDR: 01/06/12 - 01/01/12 (+04) Tarih ve Astım	

Şekil 4: İşe giriş sağlık muayenesi 3

Son bir yıl içinde aşağıdaki hastalıklardan herhangi birini geçirdiniz mi?		
Hayır	Evet	
- Kalp hastalığı		
- Şeker hastalığı		
- Böbrek rahatsızlığı		
- Sarılık		
- Mide veya on iki parmak ülseri		
- İhtime kayba		
- Gözme bozukluğu		
- Sinir sistemi hastalığı		
- Deri hastalığı		
- Besin zehirlenmesi		
3. Son bir yıl içinde hastanede yatınız mı?		
Hayır	Evet ise tarih: 2007 → Menisüs aneljiği	
4. Son bir yıl içinde önemli bir ameliyat geçirdiniz mi?		
Hayır	Evet ise nedir? Menisüs	
5. Son bir yıl içinde iş kazası geçirdiniz mi?		
Hayır	Evet ise nedir?	
6. Son bir yıl içinde meslek hastalıkları şüphesi ile ilgili tetkik veya muayeneye tabi tutulmuş musunuz?		
Hayır	Evet ise sonuç:	
7. Son bir yıl içinde Mahiyet aldınız mı?		
Hayır	Evet ise nedir ve oran:	
8. Şu anda herhangi bir tedavi görüyor musunuz?		
Hayır	Evet ise nedir:	
9. Sigara içeriyor musunuz?		
Hayır	Evet ise nedir:	
Bıraktığı ay/yılı önce	8/10 ay/yılı içmiş	adet/gün içmiş
Evet	adet/gün	
10. Alkol alıyor musunuz?		
Hayır	Evet ise nedir:	
Bıraktığı ay/yılı önce	ay/yılı içmiş	sıklıkla içmiş
Evet	adet/gün	
FİZİKİ MUAYENE SONUÇLARI:		
a) Dış organlar		
- Göz		
- Kulak-Burun-Böğaz / Bilateral bazen		
- Deri		
b) Kardiyovasküler sistem muayenesi		
c) Solunum sistemi muayenesi		
d) Sindirim sistemi muayenesi		
e) Ürogenital sistem muayenesi		
f) Kas-iskelet sistemi muayenesi		
g) Nörolojik muayene		
h) Psikiyatrik muayene		

Şekil 5: Çalışanın astım raporu

Sonrasında bu işletmede 2017 yılı Mayıs ayına dek 7 kez iş yeri hekimi değişmiştir. Bu değişimler nedeniyle çalışanın durumu izlenememiş ve çalışan reçine bölümünde KKD kullanarak çalışmaya devam etmiştir.

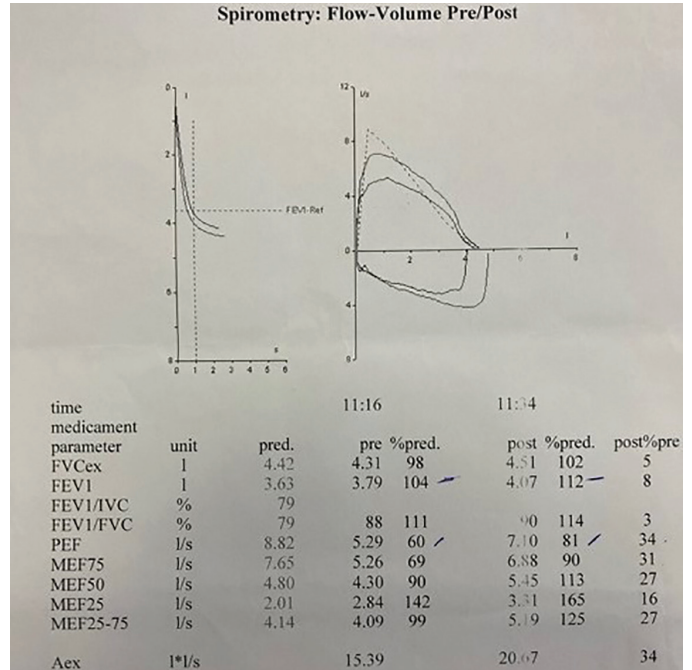
İşletmede 2017 yılı Mayıs ayında göreve yeniden başlayan iş yeri hekimi, saha gözetiminde çalışanın reçine bölümünde çalışmaya devam ettiğini algılayarak sağlık kontrolü için revire davet etmiştir. Muayenesinde artmış astım belirtileri ile kombine ilaç kullanımı olan çalışan, Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne sevk edilmiştir. Ancak çalışan farklı bir üst merkeze giderek, yeni tedavisine ek olarak, üst merkez onaylı bir şekilde "kimyasal, toz,

Açıklama:		
Fizik Bulguları:		
Tarih:	Başlangıç:	Bitiş:
05.01 - Astım(245)	14/07/2014	13/07/2015
245.9 ASTIM, TANIMLANMAMIŞ		

Şekil 6: Dış merkez göğüs hastalıkları notu 1

Toz, toz, toz ortam
İzmir'e de
SFT: Astım

Şekil 7: Dış merkez göğüs hastalıkları notu 2



Şekil 8: Dış merkez SFT sonucu

SFT: Solunum fonksiyon testi

duman ve kokudan uzakta çalışması gerekir" raporu getirmiştir (Şekil 9) (04.07.2017).

Bu not sonrası çalışana ve iş yerine, iş yeri hekimi tarafından, çalışma şartları ile ilgili yeni aldığı üst merkez raporu ve bu rapora göre düzenlenmesi gereken çalışma şartları iletilmiştir (Şekil 10) (05.07.2017).

Çalışanın yer değişikliği kararı İSG Kurulu'nda kabul edilmiş ve çalışan Aralık 2017 tarihinde uygun işe başlamıştır. Şikayetleri azalan çalışan kullandığı kombine tedavi yerine tekli tedaviye başlamıştır (Şekil 11) (2018 Nisan).

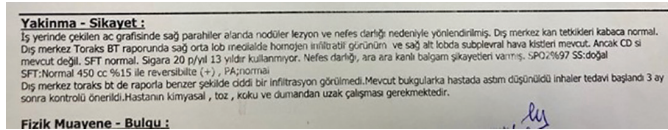
Tartışma

Tarafların Meslek Hastalıklarına Yaklaşımı

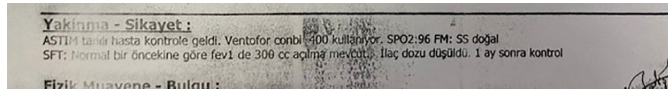
Meslek hastalıklarının tanı alması ve kayıtlara geçmesi tarafların işbirliği ile gerçekleştirilebilir. Bu nedenle tarafların meslek hastalıklarına bilinçli yaklaşımı ve tanı konulması sorunlarının belirlenmesi önemlidir.

Devlet açısından, meslek hastalıkları öncelikle bir sağlık sorunudur. Devletin insanlar için sağlıklı bir çalışma ortamı sağlaması anayasalarla belirlenmiş bir görevdir (5). Devlet, bu görevi yerine getirmek için örgütlenme ve görev dağılımını yaparak, gerekli personel altyapısının tamamlanmasını sağlamalıdır. Tamamlanan personel altyapısı ve uygun örgütlenme ile devlet, meslek hastalığı tanı sürecini belirlemeli ve bu sürecin doğru-hızlı ilerlemesini sağlamalıdır.

Sağlık sorunu olmasının yanı sıra meslek hastalıkları, devlet açısından maddi bir sorumluluk da getirmektedir. Devlet kurumları, tanı alan çalışanların tazminat ödemelerini yapmalı ve uygun çalışma koşulları ile çalışmaya devam edebilmelerini sağlamalıdır. Bu süreçteki maddi giderleri devlet, sorumlulardan veya kendi kaynaklarından karşılamalı ve bu süreci yönetmelidir. Maddi giderlerin yanı sıra, çalışanın, sağlık durumu el veriyorsa iş hayatına geri dönebilmesine ve uygun işlerde çalıştırılmasına devlet öncülük etmelidir (6).



Şekil 9: Dış merkez göğüs hastalıkları raporu 1



Şekil 10: İşyeri hekimi çalışma şartları düzenlemesi

HASTANESİ'nden almış olduğunuz raporda ASTIM tanınız ve astım tedaviniz mevcuttur. Raporunuza istinaden tozlu, dumanlı ve kimyasal dumanın olduğu işlerde çalışmanız uygun değildir. Raporunuzda belirtilen ilaçları kullanmanız, yılda 1 Göğüs Hastalıkları kontrolüne gitmeniz ve sonuçlarını İSG birimine getirmeniz uygundur.

Şekil 11: Dış merkez göğüs hastalıkları raporu 2

İşveren açısından; meslek hastalıkları maddi, manevi ve hukuksal bir sorundur. Meslek hastalığı nedeniyle sorumlu tutulacakların ilk sırasında işveren gelmektedir. Maddi olarak yapılacak ödemeler, ilgili devlet kurumu tarafından işverenden rücu edilmek istenecektir (7). Bu nedenle işveren, meslek hastalıklarının tanı alması önünde bir engel olarak değerlendirilebilir.

İşverenin sorumluluğu hukuksal olarak da devam etmektedir. İş kazaları nedeniyle olan yargılamalar daha ön planda olsa da meslek hastalığı sonucu gelişecek sağlık sorunlarının da hukuki sonuçları olacaktır. İşveren bu sorumluluklardan kaçınmak için İSG profesyonellerinden destek almak zorunda olsa da hukuki olarak sorumluluğu bitmemektedir (8).

İSG profesyonelleri açısından değerlendirildiğinde durum daha karmaşık bir hal almaktadır. Meslek hastalıkları oluşmasında etkili risk etmenlerinin belirlenmesi konusunda iş güvenliği uzmanı sorumludur, iş yeri hekimi ise hem risk etmenlerinin belirlenmesi hem de alınacak önlemlerin işverene iletilmesi konusunda sorumludur (9). Bunun yanında iş yeri hekimi yapacağı işe giriş ve periyodik sağlık muayeneleri ile şüpheli meslek hastalığını belirleyebilecek ilk kişidir.

İş yeri hekimleri, mesleklerinin getirdiği sorumluluk ile meslek hastalıklarının tanınması için çalışmaktadırlar. İş yerinde alınacak önlemleri saha gözetimleri ile belirlerken, yapacağı muayenelerle de erken tanı konulması için çalışmaktadır. Erken tanı konulması için de çalışana kılavuzluk etmesi gerekmektedir (10).

Kişisel verilerin korunması kanunu çerçevesinde çalışanların sağlık bilgileri ile ilgili işvereni bilgilendirmede özellikle meslek hastalıkları konusunda sorunlar yaşanmaktadır. İş yeri hekiminin şüpheli durumlarda çalışana sevk etmesi ve bu sevk işverence gerçekleştirilmesi gerekirken, sevk konusunda belirli bir süre veya sevk sistemi bulunmamaktadır. İş yeri hekimleri çalışanın sevk için uygun birime başvuru yapmasını ve geri dönüşünü izleyememekte, bu konuda işverene bağımlı olmaktadır.

İş yeri hekiminin önündeki bir diğer engel ise iş güvencesidir. OSGB üzerinden ve işveren ile aracısız anlaşmış olsa da iş yeri hekiminin maddi kazancı (ücreti) işveren tarafından karşılanmaktadır. Çalışanları kuşkulu meslek hastalıkları konusunda, ilgili devlet kuruluşlarına yönlendirmesi, genellikle işverence olumsuz değerlendirilmekte, iş yeri hekiminin sözleşmesi sonlandırılabilir.

İş yeri hekimleri meslek hastalıkları açısından idari olarak da sorumludurlar. Tanılanan bir meslek hastalığı sonucu, ihmali belirlenen iş yeri hekiminin sertifikası askıya alınmakta ya da iptal edilmektedir. İlgili devlet kurumu ek olarak iş yeri hekimine tazminat cezaları da verebilmektedir. Hukuksal olarak ise açık ihmali bulunan iş yeri hekimleri, Türk Ceza Kanunu'na belirlenen yaptırımlara uğramaktadır.

Meslek hastalıklarının esas etkileneni ise çalışandır. Çalışan meslek hastalığı sonucu maddi, manevi, hukuki ve en önemlisi tıbbi olarak etkilenmekte, hem kendisi hem de ailesi çeşitli kayıplara uğramaktadır. Meslek hastalığı sonucu sağlık sorunu oluşan kişi, işini kaybedebilmekte ve farklı bir iş bulması da çok zor olmaktadır. Maddi olarak ilgili devlet kurumu tarafından tazminat ve maluliyet aylığı alsa da aktif bir iş yaşamında kazanacağından daha az kazanacaktır. Üstelik meslek hastalığı tanısı konulup tazminat ve aylık gelir hakları elde edene dek de maddi kazancı olmadan yaşamak zorunda kalacaktır.

Aktif olarak çalışan ve toplumda bir yer edinen kişi, mesleğinden ayrı kalması sonucu manevi olarak çöküntü içinde olacaktır. Gerek sosyal yaşamda rol alamayacak gerekse de ailesi içindeki eski rolünü arıyor olacaktır. İnsanların çalışarak ve toplum için faydalı olacak bir üretim süreci içerisinde olması ile yaşayacağı manevi doyum, meslek hastalığı sonucu kalmayacaktır.

Çalışanın hukuki olarak da sorunlar yaşaması kaçınılmazdır. Çalışanın, meslek hastalığı etkenine hangi iş yerinde maruz kaldığını ve o iş yerinde sigortalı olarak ne kadar çalıştığını kanıtlaması gerekecektir. Sigortasız çalıştığı işyerlerinde ise hukuki olarak sorun yaşayacaktır. İlgili devlet kurumunun belirlediği maluliyet oranları ile ilgili olarak da çalışanın itiraz süreçlerine girmesi ve hukuki destek alması gerekecektir.

Son ve en önemli konu çalışanın tıbbi sorunlarla baş etmek zorunda kalmasıdır. Meslek hastalığının getirdiği maluliyet sadece iş yaşamını değil, çalışanın normal yaşamsal işlevlerini de etkileyecektir.

Çalışan tıbbi olarak yaşayacağı sorunları sonradan fark edeceği için ve maddi, manevi, hukuki sorunları daha çok göz önünde bulundurmasından kaynaklı, meslek hastalığı tanısı almak istemeyecek ve mevcut işine, sağlığının bozulmasını göze alarak devam etmek isteyecektir.

Bu açılardan değerlendirildiğinde meslek hastalıklarının tanı almasının zorluğu daha iyi kavranabilir.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç

Meslek hastalıklarına tanı konulabilmesi alınacak önlemler açısından çok önemlidir. Toplumdaki yaygınlığını saptayarak ekonomiye yaptığı etki de anlaşılabilir. Bu şekilde alınacak önlemlerin boyutu da gerçekçi olacaktır.

Saptanabilen meslek hastalıklarına kıyasla tanısı konulamayan meslek hastalıklarının prevalansının çok daha büyük olduğunu biliyoruz.

Taraflar açısından değerlendirmeler sonucu kayıt dışılığın sebebinin ortaya koyup, tarafları da sürece ortak ederek gerçek meslek hastalığı olgularını saptamak gerekmektedir.

Bu makalede sunulan olguda, tıbbi olarak "astım" tanısı alan çalışanın, kayıtlarda "mesleki astım" olarak belirtilmediği görülmektedir. İş yeri hekiminin yönlendirmelerinin sonuçsuz kalması ile çalışana mesleki astım tanısı konulamamıştır.

Çalışanın hastalığı ile ilişkili olarak çalışma ortamının değiştirilmesi ise işlevli bir sevk sistemi olmaması ve çalışanın muayene olduğu üst merkezlerin net bir çalışma ortamı önermemeleri nedeniyle çok gecikmiştir, çalışan bu dönemde kombine ilaç tedavisi kullanmak zorunda kalmıştır.

İş yeri hekiminin çalışma şekli nedeniyle de çalışanın izlemi yapılamamış, OSGB aracılığıyla olan çalışma şekli, sürekli iş yeri hekimi değişimine, doğal olarak da çalışanların sağlık gözetiminin etkili bir şekilde yapılamamasına neden olmuştur.

İşveren bu süreçte çalışana sevk için gerekli izinlerin verilmesini sağlarken, gitmesi gereken üst merkezin özelliği ve yetkinliği konusunda yönlendirme yapmamıştır. İş yeri hekiminin görüşlerine rağmen, ortam ölçüm sonuçlarını dikkate almış ve KKD kullanılmasını bir çözüm olarak görmüştür. Yetkili sağlık merkezinden gelen resmi rapor özelliği taşıyan çalışma ortamı önerisi gelene dek, yasal bir zorunluluğu da olmadığı için çalışana mevcut şartlarında çalıştırmaya devam etmiştir. Çalışanın hastalık tanısının meslekle ilişkilendirilmemesi de bu durumda etkili olmuştur.

Çalışan, meslek hastalığı tanısının mevcut işinde çalışmasına engel olacağını düşünerek, iş yeri hekiminin Meslek Hastalıkları Hastaneleri'ne (MHH) yönlendirmelerine kayıtsız kalmıştır. Öncelikle yerel hastanelerde, sonrasında ise meslek hastalığı ile ilgili yetkili olmayan üst merkezlerde çözüm aramıştır. Eğer meslek hastalığı tanısı alırsa, bu tanının sonraki iş yaşamında hep önüne çıkacağını düşünmüş bu nedenle bu tanıdan olabildiğince kaçmaya çalışmıştır. Kendisini "astım" hastası olarak görmüş ve uygun çalışma ortamında çalışma isteğini dile getirmiş, iş yeri hekimine "mesleki astım" tanısı almak istemediğini birçok kez dile getirmiştir.

Mesleki astım, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi ve yeti kaybına neden olması nedeniyle önemli bir meslek hastalığıdır. Mesleki astım tanısında yaşanan güçlükler ise çalışanların sağlıklarının bozulması yanında iş gücü kaybına da yol açarak ekonomiyi etkilemektedir. Alınacak önlemler çalışanların sağlık düzeylerinin korunmasının yanında iş gücü kaybını da önleyecektir. Alınacak yönetsel tedbirler hastalığın oluşmadan önlenmesi açısından yararlı olacaktır. Önlemlerin belirlenmesi, toplumdaki yaygınlığın ve yol açtığı kayıpların farkında olunması ve önleyici uygulamaların boyutunun, yarar-zarar karşılaştırılmasının yapılması için ise mesleki astım tanısının konulabilmesi gerekmektedir.

Öneriler

Mesleki astım özelinde meslek hastalıklarının tanı alması ve kayıtlarının tutularak toplumdaki yaygınlık ve öneminin belirlenmesinde taraflara çeşitli ödevler düşmektedir.

İş sağlığı ve güvenliği uygulamalarında düzenleyici, denetleyici ve hukuksal olarak yaptırım uygulayıcı konumda bulunan devlet, meslek hastalıklarının önlenmesi ve kayıtların tutarlı olarak tutulmasından da esas sorumludur.

Meslek hastalıklarının yönetimi ve uygun nitelikte personelin yetişmesi için gerekli yasal düzenlemelerin 6331 sayılı kanun çerçevesinde çıkarılacak yönetmeliklerle belirlenmesi önemlidir. Bu yönetmelik maddelerinin oluşturulması, geliştirilmesi ve denetlenmesi açısından ise Meslek Hastalıkları Enstitüsü kurulmalıdır. Bu enstitü meslek hastalıklarının kayıtları, analizi ve çözüm önerileri için gerekli personeli yetiştirmeli, kendisine bağlı hastanelerde tedavi uygulamalı ve aktif çalışan tüm iş yeri hekimleri ile eşgüdüm içinde olmalıdır. İş yeri hekimleri için süregelen eğitimler planlanmalı ve iş sağlığının saha uygulamaları konusunda kendileriyle işbirliği yapılmalıdır.

Meslek hastalığı tanısı alan çalışanların iş yaşamına, sağlıklarını etkilemeyecek şekilde devam edebilmeleri hem ekonomik yönden hem de çalışanların psikososyal durumları açısından yararlıdır. Bu nedenle tanı alanların çalışma yaşamında yer almaya devam etmeleri sağlanmalıdır. Çalışma alanlarında çalışan sayısına bağlı olarak çalıştırılma zorunluluğu olan engelli ve hükümlü çalışanlar gibi meslek hastalığı tanılı çalışanlar da değerlendirilmelidir.

Hukuksal alanda yapılacak düzenlemelerle meslek hastalığı oluşmasında sorumluların belirlenmesi sağlanmalıdır. İş müfettişlerinin yapacakları incelemelerle, işveren, İSG profesyoneli ve işçinin hataları belirlenmeli ve gerekli hukuksal yaptırım uygulanmalıdır. Bu noktada çalışanın sorumluluklarından olan İSG kurallarına uyumluluk ise dikkatli değerlendirilmeli, işverenin göstermelik uygulamalarla çalışanı sorumluluk altına sokmasına engel olunmalıdır. Bu nedenle de hem hukuksal zeminde hem de iş müfettişleri açısından yetişmiş bilirkişiler oluşturulmalıdır. Bu bilirkişilerin ise iş yeri hekimleri, iş ve meslek hastalıkları ve iş sağlığı ile ilgili akademisyenlerden oluşturulmasına önem verilmelidir.

Cezai yaptırımların yanısıra işverenleri meslek hastalıklarının önleme konusunda özendirme gerekmektedir. Meslek hastalıklarını önleme ve erken tanı konusunda çaba harcayan işverenlere destek verilmeli, maddi ve manevi olarak ödüllendirilmelidirler. Ancak bunu yaparken, şüpheli meslek hastalığı tanılarının gizlenmemesine dikkat edilmelidir.

Bunların ötesinde, meslek hastalığı tanı sürecinin uzunluğu ve bu süreçte çalışanın iş güvencesinin olmaması kayıtların yetersizliğinin ana nedenidir. Meslek hastalığı tanı sürecinin hızlanması ve bu süreçte çalışanın uygun çalışma şartlarında çalışmaya devam etmesi sağlanmalıdır. Bu düzenlemenin sağlanması için de Genel Sağlık Sigortası ile tıbbi merkezlerin eşgüdüm içinde ilerlemesi, hem çalışanın hem de işverenin süreçle ilgili olarak düzenli bilgilendirilmesi gerekmektedir. Araştırma sürecinin sonunda tıbbi olarak meslek hastalığı

tanısı alan çalışana, sigortalı olsun ya da olmasın maddi destek sağlanarak sosyal devletin gerekleri yerine getirilmelidir. Sigorta sistemini ilgilendiren ve hukuksal olarak da sorumluları belirleyecek olan geriye dönük çalışma koşulları incelemesi ise çalışanın hakları, ekonomik özgürlüğü ve gerekli tıbbi tedavisi sağlandıktan sonra yapılmalıdır.

Devletin düzenleyici ve denetleyici işlevinin öznesi, işveren tarafından. İSG açısından 6331 sayılı yasa uyarınca işveren ilk ve en önemli sorumludur. Meslek hastalıklarının oluşmasında alacağı önlemler ile engelleyici rol oynayan işverenler, meslek hastalığı şüphesi ile çalışanın değerlendirilmesi için görevli kuruluşlara sevkini gerçekleştirmek açısından da yasal olarak sorumludurlar.

İşveren açısından bakıldığında, çalışanları arasında meslek hastalığı tanısı alan bulunması maddi, manevi ve hukuksal anlamda sorun oluşturmaktadır. Meslek hastalığı tanısı alan çalışanı olmasını istemeyen işverenler, çalışanların görevli sağlık merkezlerine sevkini istemeyip, bu durumu işletme içinde çözmeye çalışmaktadırlar. İşverenlerin, meslek hastalıkları ve sorumlulukları üzerine eğitim almaları, alınacak önlemlere karşın gelişebilecek meslek hastalıklarının kayıtlarının tutulması için; çalışanların MHH'ye yönlendirilmeleri ve bu süreçte üzerlerine düşen görevleri yerine getirdiklerine ilişkin belgelerini İSG profesyonellerinin danışmanlığında hazırlamaları gerekmektedir.

Meslek hastalığı oluştuktan sonra da hastalığın tanılanması için gerekli adımların işverenlerin de aktif katılımı ile sağlanması gerekmektedir. Devletin bu konuda yapacağı düzenlemeler ve denetlemeler genelde hastalık oluştuktan sonra olacağından, işverenler için işveren sendikaları etkin rol almalıdırlar. Üyelerini bilgilendiren ve yer yer denetleyen sendikalar, meslek hastalığı oluşmadan önce alınması gereken önlemler ve meslek hastalığı oluştuktan sonra geçirilecek süreç hakkında işverenleri güncel şekilde eğitmeli, denetlemelidir.

İşverenler açısından bu önerilerin yerine getirilip meslek hastalıkları kayıtlarına katkı beklemek ancak İSG kültürünün yaygınlaşması ve bu kayıtların uzun dönemde, iş yaşamına olumlu etki edeceğinin işverenler tarafından benimsenmesi ile olacaktır.

Kuşkusuz iş yeri hekimleri, meslek hastalıklarının tanılanabilmesi ve kayıt altına alınabilmesi için kilit rol oynamaktadırlar. Daha önemlisi sahada meslek hastalığı oluşmadan önce ortam gözetimlerini yaparak riskli alanları belirleyebilir ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlayarak meslek hastalıklarının önüne geçebilirler.

Tıbbi sorumlulukları gereği ve aldıkları eğitimin önemli bir parçası olarak hastalıkların oluşmasının engellenmesi iş yeri hekimlerinin temel görevlerindedir. Sahada bu yönde yapacakları danışmanlıkla işverene yol göstereceklerdir. Bunun yanında meslek hastalığı şüphesi durumunda iş yeri hekimlerine düşen görev de artmaktadır. Şüpheli çalışanları

uygun bir sevk zinciri ile yetkili kuruluşlara yönlendirerek, meslek hastalığı tanılarının konulmasında ilk basamakta görev almaktadırlar. Fakat bu sevk zinciri sürecinde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadırlar.

Öncelikle iş yeri hekimlerinin bağlı oldukları bir sevk sistemi bulunmamaktadır. Yasada (6331) "İş yeri hekimi, meslek hastalığı ön tanısı koyduğu olguları, Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yetkilendirilen sağlık hizmeti sunucularına sevk eder." (2) şeklinde bir ifade yer alsa da bu sevk nasıl ve hangi sistem üzerinden yapılacağı, çalışan bu sevke uymazsa ya da işveren bu sevke izin vermez ise nasıl bir yol izleneceği belirtilmemiştir. Sevk verilen çalışanın yetkili sağlık sunucuları yerine farklı bir sağlık sunucusuna gitmesi durumunda ne yapılacağı da belirtilmemiştir. Sunulan olguda da çalışan meslek hastalıkları hastanesi yerine farklı bir sağlık sunucusuna gitmiş bu da meslek hastalığı tanısı konulmasını zorlaştırmıştır. Kayıtlı bir sevk sisteminin uygulamaya konulması ile çalışanların sevkleri daha kolaylaşacak, iş yeri hekimlerinin görüşleri sistem üzerinden ilgili sağlık sunucusuna gönderilebilecek, sonuçlar da yine iş yeri hekimine ulaşmış olacaktır. Böylece iş yeri hekimi de özel kişisel çaba göstermeden sevk sonucuna erişebilecektir.

İş yeri hekimini bekleyen bir diğer zorluk ise işveren ile arasında doğabilecek sorunlardır. Meslek hastalığı ön tanısı ile çalışanın sevk yönlendirmek istemeyen ya da meslek hastalıkları hastanesi gibi merkezlere gitmesini istemeyen işveren bu konuda iş yeri hekimine baskı yapabilecektir. İş yeri hekimi ise ekonomik olarak bağımsız olmadığından bu baskıya karşı koymakta zorlanabilecektir. İş yeri hekimlerinin ücretlerinin işveren tarafından karşılanması ve iş garantilerinin bulunmaması, iş yeri hekiminin özgür ve bilime dayalı karar verme sürecini olumsuz etkilemektedir.

Ülkemizde iş yeri hekimliği Türk Tabipler Birliği yönetiminde verilen eğitim ile sertifikalandırılırken, 6331 sayılı yasa ile özel eğitim kurumlarında verilen eğitimler ve merkezi sistem ile yapılan bir sınav sonucu Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından sertifikalandırılmaya başlanmıştır. Teorik ve staj eğitimi şeklinde planlanan eğitimin içeriği ve takibi düzenli yapılmamaktadır. Beş yılda bir yapılan vize işlemleri ile belli bir ücret karşılığı sertifika süresi uzatılırken, yenileme eğitimi verilmemektedir. Koşullar iş yeri hekimlerinin eğitimlerinde bir standart oluşmamasına, yenileme eğitimlerinin olmaması ise güncel gelişmelere karşı iş yeri hekimlerinin kendilerini geliştirmelerinin özendirilmemesine yol açmaktadır. Bu nedenlerle iş yeri hekimlerinin eğitimleri yetersiz kalmaktadır. Meslek hastalığına neden olabilecek etkenlerin sürekli geliştiği, özellikle gelişen kimya sektörüyle birçok yeni etkenin bulunduğu bir ortamda iş yeri hekimlerinin eğitimleri yetersiz kalmaktadır. Meslek hastalıklarının önlenmesi ve tanılanmasında iş yeri hekimlerinin önemi ortadayken, eğitimlerinin gelişmiş ülkeler standartlarına çıkarılması ve güncelleme eğitimleri ile

gelişmeleri sürekli izlemeleri sağlanmalıdır. Mezuniyet sonrası eğitimler, yüksek lisans ve doktora eğitimleri ile bakanlık ve meslek örgütlerinin verecekleri eğitimler ile iş yeri hekimlerinin bilgileri tazelenmelidir.

Çalışanlar, kuşkusuz meslek hastalıklarının sonuçlarından en çok etkilenen taraftır. Hem sağlık açısından hem de ekonomik açıdan risk altında olan grup olmalarına karşın bu konuda en az bilgisi olan grup da yine çalışanlardır. Meslek hastalıkları konusunda yeterli bilişsel düzeyde olmayan çalışanlar kayıtların eksikliğinde müdahale edilmesi gereken ilk gruptur.

Çalışanlara meslek hastalığı ile ilgili bilgiler genel olarak işbaşı eğitimlerinde ve yıllık temel İSG eğitimlerinde verilmektedir. Ancak bu eğitimler yeterince etkili değildir. Bu eğitimler, çalışanların bilgi düzeyini yükseltse bile davranış değişikliği oluşturamamakta ve meslek hastalıkları tanıları eksik kalmaktadır.

Verilen eğitimlerin standartlarının belirlenmesinin yanında, eğitimlerinin okul müfredatlarına yerleştirilmesi ve sürekliliği sağlanarak yükseköğretimde de yer alması, iş yaşamında verilen meslek hastalıkları eğitimlerinin etkililiğini pekiştirecektir.

Çalışanların bilinç düzeylerini artırırken, meslek hastalığı tanısı almaları durumunda elde edecekleri hakları da belirtmek gerekir. Ancak bu hakların zamanlamasındaki sorunlar ve meslek hastalığı süreci sonunda tanı alamamaları durumunda iş bulma açısından ya da mevcut işlerinde devam etmeleri durumunda da haklarının korunacağı, iş sözleşmelerinin devam edeceğinin garantisini konusundaki sorunlar devam etmektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışandan meslek hastalığının tanısı için çaba göstermesi beklenemez. Çalışanların bilinç düzeylerinin artması bu bakımdan yetersiz kalacak, çalışanlar hukuksal açıdan da haklarının korunmasını isteyeceklerdir.

Meslek hastalığı tanısı alan çalışanlara belli miktarlarda maluliyet aylığı bağlansa da bu miktar ülkemiz ekonomik şartlarında yeterli değildir. Bu aylığın yanında ekonomik ihtiyacı nedeniyle yine iş arayacak olan çalışana, kayıtlardaki meslek hastalığı tanısı yüzünden iş verilmemektedir. Çalışanlar da ekonomik kaygıları nedeniyle, meslek hastalığı tanısı almamak için uğraşmaktadırlar. Tanı alan çalışanların, mevcut maluliyet aylıklarında kesinti yapılmadan ve sağlık durumlarının da bozulmasına neden olmayacak işlerde çalıştırılması gerekmektedir. Bu şekilde çalışanlar meslek hastalığı tanısı alsalar dahi, mevcut hakları ile çalışmaya devam edeceklerini bilirlerse, tanılarını gizlemeye çalışmayacaklardır.

Çalışma yaşamının ekonomik katkılarının yanında çalışanların sosyo-kültürel düzeylerini de etkilediği bilinmektedir. Çalışma hayatında yer alan ve toplum için üretmeye veya hizmet sunmaya devam eden insanlar sosyal açıdan da sağlıklı olmaktadır. Meslek hastalığı tanısı sonucu iş yaşamına dönemeyen çalışan ise ekonomik anlamda beklentileri karşılanırsa

dahi sosyal anlamda kendini gerçekleştiremeyecek, toplum içinde kendini yeterli göremeyecektir. Üretim ilişkileri içinde yer almanın psikososyal olarak da kişinin sağlığının korunmasında etkili olduğu düşünüldüğünde, meslek hastalığı sonucu "malul" veya "engelli" sıfatları alması söz konusu olan çalışanın meslek hastalığı tanısından olabildiğince kaçınacağı açıktır. Bu nedenle çalışanların, meslek hastalığı tanısı aldıktan sonra da iş hayatına dönmeleri noktasında devlet veya özel sektöre yönelik özendirici uygulamalar belirlenmelidir.

Meslek hastalığı tanısının tüm tarafları ilgilendiren bir konu olduğu ortadadır. Ülkemizdeki kayıtların doğru ve güncel şekilde tutulabilmesi için sorunlar tüm taraflar açısından değerlendirilmeli, çözümler yine tüm tarafların katılımı ile oluşturulmalıdır.

Etik

Hasta Onamı: Onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.T., B.P., Dizayn: S.T., B.P., Veri Toplama veya İşleme: S.T., Analiz veya Yorumlama: S.T., B.P., Literatür Arama: S.T., Yazan: S.T.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. <http://ghs.asyod.org/konular/2015-2-9.pdf> Mesleki Astım Dr. Özlem GÖKSEL Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2015;3:215-222
2. İşyeri Hekimi Ve Diğer Sağlık Personelinin Görev, Yetki, Sorumluluk Ve Eğitimleri Hakkında Yönetmelik <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18615&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
3. Bilge Üzmezoğlu, Berna Erden Gebeşoğlu, Sevtap Gülgösteren, CebraİL Şimşek. Meslekle Alevlenen Astım Olgusu. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Kliniği, Ankara : <http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/428/2352016161229-Olgu--7.pdf>
4. Karadeniz O. Dünya'da ve Türkiye'de İş Kazaları ve Meslek Hastalıkları ve Sosyal Koruma Yetersizliği Çalışma ve Toplum. 2012/3. <https://calismatoplum.org/sayi34/oguz%20karadeniz.pdf>
5. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası Madde 49. <https://www.anayasa.gov.tr/tr/mevzuat/anayasa/>
6. İş Kazası Ve Meslek Hastalığı Dolayısıyla İşverenin Sorumluluğu. <http://tbbdergisi.barobirlik.org.tr/m2007-70-327>
7. Sosyal Sigortalar Ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu Madde 21. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5510.pdf>
8. İş Sağlığı Ve Güvenliği Kanunu 20/6/2012Sayı : 28339 <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6331.pdf>
9. İş Sağlığı Ve Güvenliği Kanunu Madde 8. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6331.pdf>
10. İşyeri Hekimi Ve Diğer Sağlık Personelinin Görev, Yetki, Sorumluluk Ve Eğitimleri Hakkında Yönetmelik Madde 9. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130720-10.htm>

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.83584

Üstün S, Ayyıldız N, Vatansever G, Çiçek M. Neural Foundations of Number Sense and Dyscalculia. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(3):254-261.

Söz konusu makalede yazar tarafından yapılmış olan eksik; makalenin ilk 254. sayfası, İngilizce Key Words satırı sonrası, Yazışma Adresi öncesine aşağıdaki gibi eklenmiştir.

*Bu çalışma 214S069 numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

