

## Senaryoya Dayalı Bir Sanal Hasta Programının Hekimlerin Diyabetik Ayak Enfeksiyonu ve Komplike İntraabdominal Enfeksiyon için Mevcut Kılavuzlara Uyumlarını Artırmaya Yönelik Kullanımı

Oguz KARABAY<sup>1</sup>, Mehmet GURLEK<sup>2</sup>

### Öz

Diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE) ve komplike intraabdominal enfeksiyon (KIE) hedefli sanal bir hasta programına katılım sağlayan hekimlerin tanı ve tedavi pratiklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma DAE (n=210) ve KIE (n=42) hedefli sanal bir hasta programına katılım sağlayan 252 hekim ile gönüllülük esasına göre yürütüldü. Hekimlerin bilgisayar grafik teknolojileri temelinde geliştirilen program dahilinde yaptıkları aşamalı hasta değerlendirilmesi verileri (hasta özellikleri, hastalık özellikleri, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular) kaydedildi. KIE Olgu Senaryosunda, tanı; hekimlerin %75,0'i tarafından doğrulanırken, cerrahi girişim ve seftriakson + metronidazol (37,6%) veya ertapenem (34,1%) en sık yapılan tedavi seçimi idi. DAE Olgu Senaryosunda tanı, hekimlerin %98,0'i tarafından doğrulanırken, hekimlerin %71,0'i en sık ertapenem (%55,0) olmak üzere antibiyotik tedavisi başlanmasını uygun buldu. Sonuç olarak, bulgularımız "senaryoya dayalı" sanal hasta programlarının sağladığı hızlı ve güncel geri bildirim ve öğrenim çıktılarının bireysel takibi yoluyla hekimlerin KIE ve DAE klinik karar alma becerilerinin gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, bulgularımız hekimlerin KIE için tedavi uygulamalarının özellikle ampirik antibiyotik seçimi konusunda, DAE tanı ve tedavi uygulamalarının ise enfeksiyon riskinin daha dikkatli değerlendirilerek daha uygun ampirik antibiyotik tedavi seçimi yapılması açısından iyileştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Komplike intraabdominal enfeksiyon, diyabetik ayak enfeksiyonu, tanı, tedavi uygulamaları, senaryoya dayalı sanal hasta programı

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 17.10.2018

Kabul Tarihi: 30.10.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.471652

### Sorumlu Yazar

Oguz KARABAY

Department of Infectious Diseases,  
Sakarya University Faculty of  
Medicine,

54050 Adapazari, Sakarya, Turkey

Tel: +90 264 2956630

e-Mail: [okarabay@sakarya.edu.tr](mailto:okarabay@sakarya.edu.tr)

## A Scenario-Based Virtual Patient Program To Improve Adherence To Guidelines for Diabetic Foot Infection and Complicated Intra-Abdominal Infection among Physicians

Oguz KARABAY<sup>1</sup>, Mehmet GURLEK<sup>2</sup>

### Abstract

In the study it was aimed to evaluate diagnostic and practice patterns of physicians who participated for scenario-based virtual patient programs on complicated intra-abdominal infection (IAI) and diabetic foot infection (DFI). This study was conducted with 252 physicians who participated on a voluntary basis in two scenario-based virtual patient programs relating to complicated IAI (n=210) and DFI (n=42) which provide data on stepwise evaluation of patient (patient characteristics, disease characteristics, physical examination, laboratory and radiological findings) as requested by the physician and were developed using computer graphics technology. For IAI Case Scenario, the diagnosis was confirmed by 75.0% of physicians, while surgical intervention with ceftriaxone + metronidazole (37.6%) or with ertapenem (34.1%) was the most commonly selected treatment modalities. For DFI Case Scenario, the diagnosis was confirmed by 98.0% of physicians, and 71.0% of physicians considered initiation of antibiotic treatment and mostly with ertapenem (55.0%). In conclusion, our findings revealed that use of "scenario-based" virtual patient programs provided rapid and up-to-date feedback and self-monitoring of learning outcomes to improve clinical reasoning skills of physicians on IAI and DFI. Accordingly, our findings indicate practice pattern of physicians for complicated IAI should be improved in terms of more appropriate selection of empirical antibiotherapy, while diagnostic and practice patterns for DFI should also be improved in terms of more careful assessment of risk factors for infection and appropriate selection of empirical antibiotherapy.

**Keywords:** Intraabdominal enfeksiyon, diyabetik ayak enfeksiyonu, tanı, tedavi uygulamaları, senaryoya dayalı sanal hasta programı

### Article Info

Received: 17.10.2018

Accepted: 30.10.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.471652

### Corresponding Author

Oguz KARABAY

Department of Infectious Diseases,  
Sakarya University Faculty of  
Medicine,

54050 Adapazari, Sakarya, Turkey

Tel: +90 264 2956630

e-Mail: [okarabay@sakarya.edu.tr](mailto:okarabay@sakarya.edu.tr)

<sup>1</sup>Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup>Merck Sharp & Dohme Limited, Istanbul, Turkey

## INTRODUCTION

Intra-abdominal infections (IAIs), a wide spectrum of entities ranging from uncomplicated appendicitis to fecal peritonitis, are the second most common cause of infectious mortality in intensive care units.<sup>1-5</sup>

Appropriate management of IAIs has improved considerably in virtue of advances in diagnostic imaging, supportive intensive care, minimally invasive intervention and antimicrobial therapy.<sup>5</sup> However, due to development of resistance by many responsible pathogens to standard antibiotics, treatment options become limited,<sup>6-8</sup> while the requirement for intervention in most cases alongside the controversies regarding type of the procedure adds further complexity to the management of these patients.<sup>5</sup>

Diabetic foot infections (DFIs) usually arise in a skin ulceration that occurs as a consequence of progressive neuropathy or occasionally as cellulitis or post-traumatic wound infections.<sup>9,10</sup> DFIs become an increasingly common problem, while associated with potentially serious sequelae including neurological problems, arterial insufficiency and immunological disturbances.<sup>9-12</sup> Despite the curability of most cases if properly managed, developing a DFI continues to be the most common diabetes-related reason for hospitalization and lower extremity

amputation especially when wound infection or osteomyelitis are involved, because of improper diagnostic and therapeutic approaches.<sup>10,11,13</sup>

Use of technology in health professions education is associated with provision of rapid and up-to-date feedback, while providing educators with ability to monitor learning activities and outcomes and learners with flexibility and interactivity.<sup>14-16</sup> Use of “scenario-based” virtual patient programs is considered to be effective to meet strategic rather than procedural learning goals,<sup>16</sup> while virtual patient programs in medical education was shown to be associated with increase in knowledge and clinical reasoning skills by allowing learners to gain experience on complex problems in a safe environment.<sup>16-19</sup>

This study was designed to evaluate diagnosis and practice patterns of physicians for complicated IAI and DFI via scenario-based virtual patient programs.

## MATERIALS AND METHODS

### *Participants*

Data on diagnostic and treatment patterns applied by 252 physicians who participated on a voluntary basis in two scenario-based virtual patient programs relating to complicated IAI (n=210) and DFI (n=42) were analyzed in this study. Virtual patient scenarios providing data

on stepwise evaluation of patient (patient characteristics, disease characteristics, physical examination, laboratory and radiological findings) as requested by the physician were developed using computer graphics technology.

Each case-scenario was individually examined by participants using their iPads to make final diagnosis and select the treatment strategy. After completion of virtual examination by all participants, a group meeting was chaired by expert physicians to give feedback participants regarding the adherence to guidelines in terms of their selections on diagnostic and therapeutic patterns in each case-scenario, based on overall data collected during procedure.

### ***Case Scenarios***

Case Scenario 1 regarding complicated IAI was presented as “A 65-year old male patient was admitted to emergency department with complaints of acute onset severe abdominal pain, loss of appetite, nausea/vomiting and fever”.

Case Scenario 2 regarding DFI was presented as “A 69-year old male diabetic patient was admitted to hospital with complaint of progressively worse foot wound appeared initially as a mild skin rash on the callus around the great toe nail two months ago, not responded to treatments applied to date and thus eventually become black and malodorous, along with cold feet and toes”

In each case, following initial definition, physicians were free to choice any questions regarding anamnesis, physical examination, laboratory findings and radiological imaging to complete virtual examination of the patient and asked to make a diagnosis and determine the therapeutic strategy based on the data presented to their inquiries. Additionally, each participant was also asked to complete a questionnaire with items on their opinion on management of IAI [potential causative agent, type of infection (hospital or community acquired; complicated or uncomplicated), need for stool and blood culture, need for fluid replacement therapy, coverage of enterococci and candida species in the empirical treatment and use of quinolones] and DFI [initiation of antibiotic treatment, likelihood of osteomyelitis, prescription of antibiotic treatment in uninfected ulcers, use of topical antibiotics and coverage of *Pseudomonas*, *Enterococci* and *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) in the empirical treatment].

### ***Statistical analysis***

Descriptive statistics were used to summarize data, expressed as n (%).

## **RESULTS**

### ***Evaluation of patient – Complicated IAI case scenario***

Abdominal pain as typical manifestation was questioned by characteristics (87.0%) and

onset (97.0%) of the current complaint by majority of physicians. Palpation and auscultation of abdomen were performed by 50.0% to 70.0% of physicians, while vital signs were checked by less than 20% of physicians ([Table 1](#)).

Systemic infection signs including leukocytosis and neutrophilia were questioned by 58.0%, liver function tests by 40-40%, renal functions by half of physicians and thyroid functions by 30%. Culture tests included urine culture and antibiotic sensitivity test (9.0%), automatized blood culture (7.0%), stool culture and antibiotic sensitivity test (7.0%) and Gram staining microscopy (7.0%) ([Table 1](#)).

Direct abdominal X-ray (62.0%), total abdominal ultrasonography (USG; 58.0%), postero-anterior chest XR (30.0%), upper abdominal computed tomography (CT; 24.0%) and abdominal CT in the standing position (23.0%) were the most commonly selected imaging methods ([Table 1](#)).

### ***Diagnosis and treatment-Complicated IAI case scenario***

The diagnosis was confirmed to be complicated IAI secondary to spontaneous intestinal perforation by 75.0% of physicians, while uncomplicated IAI secondary to spontaneous intestinal perforation (21.0%) and complicated IAI secondary to acute cholecystitis (10.0%) were the following common diagnoses. Infection was considered

to be community acquired by 84.3% of physicians and to be complicated by 77.5% of physicians with available data. *Escherichia coli* (*E. coli*; 48.0%), *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*; 30.0%) and *Klebsiella spp.* (18.0%) were considered as the most probable pathogens by physicians. Stool culture and blood culture were considered not necessary by 69.2% and 31.1% of physicians who provided data, respectively ([Table 2](#)).

Ceftriaxone + metronidazole+ surgical intervention was the treatment modality selected by 37.6%, ertapenem + surgical intervention by 34.1% and piperacillin/tazobactam + surgical intervention by 2.4% of physicians who provided data. Only 17.0% of physicians were against the statement that empirical treatment of community-acquired infections should include enterococci and candida species, and only 33.3% were against the statement that quinolones can be used everywhere in our country and confirmed that if quinolone-resistant *E. coli* ratio is below 10%, quinolones should not be included in the treatment ([Table 2](#)).

### ***Evaluation of patient – DFI case scenario***

Considering evaluation of patient as a whole; co-morbid disorders (86.0%) and concomitant medications (88.0%) were the most commonly questioned items, as followed by smoking status (71.0%), recent diseases (69.0%) and family history (60.0%). Glycemic control was

evaluated by half of physicians, while psychological status (7.0%) was the least commonly questioned item ([Table 3](#)).

Considering evaluation of the affected foot; current complaint (86.0%), onset of current complaints (90.0%) and frequency of complaints (74.0%) were questioned by majority of physicians, while inspection and palpation of foot by 55.0% and 33.0%, respectively ([Table 3](#)).

Considering evaluation of the wound infection; classical signs of inflammation were questioned by less than 20.0% of physicians and skin discoloration was questioned by 10.0%. For the factors that increase the risk for DFI, onset of open wound (ulceration) and previous treatments were questioned by majority of physicians (by 95.0% and 90.0%, respectively), while previous vascular thrombosis was questioned by 45% and renal functions by 40% to 60% of physicians. Selected culture tests included deep tissue (50.0%), wound smear (48.0%) and bone biopsy (24.0%) culture, while the most commonly selected imaging tests were foot plain radiograph (86.0%), followed by lower extremity arterial (62.0%) and venous (55.0%) system Doppler USG ([Table 3](#)).

Considering systemic signs of infection, fever was questioned by 98.0% of physicians, WBC by 74.0%, CRP by 48.0% and procalcitonin by 33.0%, while sedimentation rate was questioned by none of physicians ([Table 3](#)).

### ***Diagnosis and treatment – DFI case scenario***

DFI was confirmed by 98.0% of physicians, while 83.0% considered the likelihood of osteomyelitis. Overall 71.0% of physicians considered initiation of antibiotic treatment mostly with ertapenem (55.0%) as followed by levofloxacin (7.0%), while 57.0% identified that it was not appropriate to use topical antibiotics in this patient. Most of physicians were against the prescription of antibiotics when ulcer is not yet infected (86.0%) and treatment of all moderate to severe DFIs to cover *Pseudomonas* (67.0%), *Enterococci* (67.0%) or MRSA (52.0%) organisms ([Table 4](#)).

## **DISCUSSION**

### ***Case Scenario 1-Complicated IAI***

A 65-year old male patient admitted to emergency department with acute onset severe abdominal pain, loss of appetite, nausea/vomiting and fever complaints.

As questioned by majority of physicians, diffuse abdominal pain was reported to start 24 hours ago, accompanied with sweating and right shoulder pain, loss of appetite, nausea and vomiting leading to current emergency admission.

Palpation and auscultation of abdominal quadrants were selected by 50-70% of physicians for physical examination leading to positive findings for widespread abdominal tenderness, defense, rebound, generalized

abdominal rigidity and absence of bowel sounds in all four quadrants. Systemic infection signs questioned by 58% of physicians were presence of leukocytosis and neutrophilia. Abdominal USG was chosen by 58.0% of physicians revealing intraabdominal free fluid findings, while abdominal CT by 23.0% of physicians revealed free air in upper abdomen, diffuse free intraabdominal fluid and dense fecal mass in colon.

Patients with IAI typically present with rapid-onset abdominal pain and symptoms of gastrointestinal dysfunction with or without signs of inflammation.<sup>5</sup> The diagnosis was confirmed to be complicated IAI secondary to spontaneous intestinal perforation by 75.0% of physicians, emphasizing the significant role of clinical impression in diagnosing IAI.

In fact, a careful history, physical examination, and laboratory investigation are considered to identify most patients with suspected IAI with no need for further diagnostic imaging in patients with obvious signs of diffuse peritonitis necessitating immediate surgical intervention.<sup>5</sup> In adult patients not undergoing immediate laparotomy, CT scan is considered the imaging modality of choice to determine the presence and source of an IAI.<sup>5</sup>

Blood cultures are not routinely recommended in community-acquired IAI since they do not provide additional clinically relevant information; and no information likely to alter outcome is obtained upon routine Gram

staining of the infected material.<sup>5</sup> Routine aerobic and anaerobic cultures are considered optional in lower-risk patients with community-acquired infection.<sup>5</sup> Accordingly, urine culture, automatized blood culture, stool culture and Gram staining microscopy were performed by less than 10.0% of participant physicians.

However, although implementation of diagnostic work-up related to culture tests seems in accordance with guidelines, it should be noted that only 31.0% identified that blood culture is not mandatory in this patient.

The major pathogens in community-acquired IAI are coliforms (*Enterobacteriaceae*, especially *E. coli*) and anaerobes (especially *B. fragilis*) showing moderate or heavy growth on primary isolation plates.<sup>5</sup> Data from the multinational CIAOW study (Complicated IAIs worldwide observational study) revealed that *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* species, and certain anaerobes (particularly *B. fragilis*) are the major pathogens involved in community-acquired IAIs, while extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* are the main resistance threat in community-acquired infections.<sup>4,20</sup> Accordingly, *E. coli* (48.0%), *B. fragilis* (30.0%) and *Klebsiella spp.*(18.0%) were considered as the most probable pathogens by physicians in the present study.

Guidelines indicate that antibiotics used for empiric treatment of community acquired IAI

should be active against enteric gram-negative aerobic and facultative bacilli and enteric gram-positive streptococci. Coverage for obligate anaerobic bacilli should be provided for distal small bowel, appendix, and colon-derived infection and for more proximal gastrointestinal perforations in the presence of obstruction or paralytic ileus. For adult patients with mild-to-moderate community acquired infection including those with perforated or abscessed appendicitis, the use of ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, or tigecycline as single-agent therapy or combinations of metronidazole with cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, levofloxacin, or ciprofloxacin are recommended regimens.<sup>5</sup> Hence, ceftriaxone + metronidazole+ surgical intervention was selected by 37.6%, ertapenem + surgical intervention by 34.1% and piperacillin/tazobactam + surgical intervention by 2.4% of physicians in the present study. Nonetheless it should be noted that broad use of ertapenem is considered likely to hasten the appearance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, and *Acinetobacter* species.<sup>5</sup> Recognition of local changes in resistance is important in optimal selection of antimicrobial agents for both definitive treatment and oral step-down therapy. Hence consideration of increasing resistance to selected antibiotics among community-acquired strains of gram-

negative organisms in many locations, such as the widespread prevalence of ampicillin/sulbactam-resistant *E. coli* worldwide, the high penetration of fluoroquinolone-resistant *E. coli* in Latin America and East Asia, locations with a high prevalence of ESBL-producing strains of *Klebsiella* species and *E. coli* as well as a relatively high prevalence of more-resistant non-enteric gram-negative organisms like *Pseudomonas aeruginosa* populations, is important in selection of empirical antibiotic therapy in patients with community-acquired IAI.<sup>5,21-24</sup>

Empiric coverage of enterococcus is not necessary and empiric antifungal therapy for *Candida* is not recommended for patients with community acquired IAE in the guidelines.<sup>5</sup> Notably, enterococci was considered probable pathogen by 12.0% of physicians in the present study and only 17.0% were against the statement that empirical treatment of community-acquired infections should include enterococci and candida species.

Given the increased prevalence of quinolone-resistant *E. coli* in some communities, guidelines recommend that quinolones should not be used unless hospital surveys indicate >90% susceptibility of *E. coli* to quinolone.<sup>5</sup> However, only 33.3% were against the statement that quinolones can be used everywhere in our country and confirmed that if quinolone-resistant *E. coli* ratio is below

10%, quinolones should not be included in the treatment.

Our findings indicate that practice pattern of physicians for complicated IAI should be improved in terms of appropriate selection of empirical antibiotic treatment in accordance with local resistance profile. This seems important given the increased risk for therapeutic failure and mortality in case of failure to provide adequate antimicrobial therapy in these patients.<sup>25,26</sup>

### **Case Scenario 2- DFI**

A 69-year old male diabetic patient admitted to hospital with progressively worsening foot wound appeared initially as mild skin rash on the callus around the great toe nail two months ago, not responded to treatments applied to date and thus eventually became black and malodorous, along with cold feet and toes.

Occurring at three consecutive steps including evaluation of the patient as a whole, the affected foot and limb, and finally the wound; diagnostic work-up in DFI aims to determine the extension and microbial etiology of infection, pathogenesis of wound and presence of any contributing biomechanical, vascular, or neurological abnormalities as well as patient's social and psychological situation to consider his/her ability to comply with recommendations.<sup>10,27</sup>

Majority of physicians questioned co-morbid disorders and concomitant medications, family history and smoking status to evaluate the

patient as a whole. However glycemic control was assessed by half, marital and educational status by less than 25% and psychological status by 7.0% of the physicians. This seems notable given the 12-year diabetes duration, chronicity of skin ulceration and failure of previous treatment in the presented scenario, since long duration of diabetes, sustained uncontrolled hyperglycemia, diabetes related complications, impaired wound healing and maladaptive behaviors are considered amongst the risk factors for development of DFI.<sup>10,11,28,29</sup>

Diagnostic criteria for foot infection include the presence of at least 2 classic symptoms or signs of inflammation or purulent secretions, but may also include additional or secondary signs (non-purulent secretions, friable or discolored granulation tissue, undermining of wound edges, foul odor).<sup>10</sup> Considering evaluation of the wound infection; classical signs of inflammation were questioned by less than 20.0% of physicians, while skin discoloration was questioned only by 10.0% of physicians as the secondary sign of inflammation.

Awareness and evaluation of factors that increase the risk for DFI such as positive probe-to-bone (PTB) test, presence of an ulceration for >30 days, a history of recurrent foot ulcers, a traumatic foot wound, the presence of peripheral vascular disease in the affected limb, a previous lower extremity



amputation, loss of protective sensation and the presence of renal insufficiency is considered critical in diagnosing DFI.<sup>10</sup> Accordingly, onset of open wound and previous treatments were questioned by majority, previous vascular thrombosis by 45% and renal functions by 40-60% of physicians, while PBT was not assessed by any of physicians in the present study.

Presence of any systemic symptoms and signs of infection and laboratory markers are recommended to be investigated in DFI.<sup>10</sup> Besides, elevated procalcitonin levels has also been suggested to be adjunct to making diagnosis, and to correlate more accurately with clinical evidence of infection than WBC, erythrocyte sedimentation rate (ESR), or C-reactive protein (CRP).<sup>10,30</sup> Increased CRP and procalcitonin levels were reported to accurately distinguish clinically uninfected ulcers from those with mild or moderate infections.<sup>31</sup> Accordingly, considering systemic signs of infection, fever was questioned by 98.0% of physicians, WBC by 74.0%, CRP by 48.0% and procalcitonin by 33.0%, and ESR by none of physicians. Leukocytosis and fever was evident, elevated procalcitonin levels were noted, while CRP and ESR were in the normal ranges in the present case. Indeed, not necessarily excluding a potentially serious infection; lack of fever, leukocytosis, or leftward shift in the WBC differential or markedly elevated acute phase

serum markers is frequently noted among patients with deep foot infections. Given that worsened glycemic control is often the only systemic evidence of a serious infection in this setting,<sup>10,32-34</sup> evaluation of glycemic control only by half of physicians seems notable.

Considering evaluation of affected foot and limb, inspection and palpation were performed by 55.0% and 33.0% of physicians. Careful inspection of foot for proximal spread of infection and deformities is considered important in evaluation of DFI as is the palpation of the plantar arch for the presence of pain or fullness which may indicate a deep plantar space abscess.<sup>10</sup>

All patients presenting with a new DFI are recommended to have plain radiographs of the affected foot to assess bony abnormalities (deformity, destruction) as well as for soft tissue gas and radio-opaque foreign bodies.<sup>10</sup> According to our findings, the most commonly selected imaging test by physicians was foot plain radiograph (86.0%) that revealed focal soft tissue swelling, demineralization in periarticular region and periosteal reaction in distal interphalangeal joint of the great toe. Lower extremity arterial (62.0%) and venous (55.0%) system Doppler USG were the second-most common radio-imaging modalities selected by physician to exclude presence of peripheral vascular disease in the affected limb, while revealed normal findings. This seems notable given that assessing the

vascular supply is considered crucial among patients with DFI, since edema due to venous insufficiency may impede wound healing, while PAD may exist in up to 40% of cases with DFI, despite presence of normal femoral, popliteal, and pedal pulses.<sup>10,35</sup>

While collecting a specimen for culture is not recommended for clinically uninfected wounds, properly obtained wound cultures prior to starting empiric antibiotic therapy are useful for guiding antibiotic therapy in DFI, particularly in patients with a chronic infection or who have recently been treated with antibiotics. Collecting deep tissue culture specimens via biopsy or curettage is recommended after the wound has been cleansed and debrided, while guidelines suggest avoiding swab specimens, especially of inadequately debrided wounds, as they provide less accurate results.<sup>10</sup>

Accordingly, consistent with presence of infection with failure of previous antibiotic therapy, deep tissue culture was selected by 50.0% of physicians and revealed >100.000 CFU/ml *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +), while wound smear culture was chosen by 48.0% and revealed >100.000 CFU/ml *P. aeruginosa* and >100.000 CFU/ml *Staphylococcus epidermidis* in the present case.

Although the presence of a local ulceration (toe or metatarsophalangeal joint) or a “sausage toe” (swollen, erythematous, and

lacking normal contours) is suggestive of the diagnosis, there is no specific clinical finding of diabetic foot osteomyelitis.<sup>10,36</sup> Hence, clinicians are recommended to consider osteomyelitis as a potential complication of any infected, deep, or large foot ulcer, especially chronic one that does not heal at least 6 weeks of treatment or overlies a bony prominence.<sup>10,37</sup> Also, in the presence of changes suggestive of osteomyelitis such as cortical erosion, active periosteal reaction, mixed lucency and sclerosis on the plain radiograph, treatment for presumptive osteomyelitis is recommended, preferably after obtaining appropriate specimens for culture with consideration of bone biopsy, if available.<sup>10</sup>

Accordingly, 83.0% of physicians considered the possibility of osteomyelitis in the present virtual patient scenario, while bone biopsy culture as chosen by 24.0% of physicians revealed normal findings, consistent with the lack of strong evidence to suggest that historical features strongly predict active osteomyelitis due to likelihood of false positive and false negative results.<sup>10</sup>

Among currently available imaging modalities, magnetic resonance imaging (MRI) is considered to provide the greatest accuracy for the detection of bone infection in the diabetic foot, while it is not available, indicated, or easy to justify in every case and not always necessary for diagnosing or

managing DFO.<sup>10,38</sup> Accordingly, while the likelihood of osteomyelitis was considered by majority of physicians in the presented case, none of them selected MRI for further imaging to clarify the diagnosis of osteomyelitis.

Unlike clinically uninfected wounds, prescribing antibiotic therapy is recommended for all infected wounds combined with appropriate wound care.<sup>10,39,40</sup> DFI was diagnosed accurately by 98.0% of physicians; most of physicians were against antibiotics prescriptions when ulcer is not yet infected, while only 71.0% considered the initiation of antibiotics.

Albeit no single drug or combination of agents appears to be superior to any others, since publication of the 2004 DFI guidelines, the FDA has approved 3 antibiotics (ertapenem, linezolid, and piperacillin-tazobactam) specifically for the treatment of complicated skin and skin structure infections including DFI.<sup>10</sup>

Isolation of antibiotic-resistant organisms, particularly *MRSA*, but also ESBL-producing gram-negative bacilli and highly resistant *P. aeruginosa* is considered an increasing problem with DFI in most settings.<sup>10</sup> Although the infection with these organisms requires specifically targeted antibiotic therapy, empiric coverage in all cases is considered to be not prudent, supported by demonstration of clinical resolution of DFIs from which *MRSA* or *P. aeruginosa* are cultured despite the

regimen not covering these organisms.<sup>10</sup> Accordingly, more than half of physicians in this study confirmed that it is not mandatory that treatment of all moderate to severe DFIs to cover *Pseudomonas* (67.0%), *Enterococci* (67.0%) or *MRSA* (52.0%).

Both ertapenem and levofloxacin are recommended for moderate or severe infections with *MSSA*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* and obligate anaerobes as probable pathogens.<sup>10</sup> Hence given the production of ESBL producing *K. pneumoniae* in deep tissue culture samples and *P. aeruginosa* in wound smear culture samples, ertapenem or levofloxacin seems appropriate regimens for starting broad-spectrum empiric antibiotic therapy, pending culture results and antibiotic susceptibility data in the present case scenario, while this approach was selected only by 62.0% of overall physicians.

Accordingly, our findings indicate that practice pattern of physicians for DFI should be improved in terms of more careful assessment of evidences for infection such as glycemic control, diabetes related complications, impaired wound healing as well as maladaptive behaviors as well as more appropriate selection of empirical antibiotic treatment in accordance with the inessentiality for the empiric coverage of highly resistant organisms such as *MRSA* and *P. aeruginosa* in all cases

The major limitation of the present study is the low response rates for questions regarding infection type, appropriate culture tests, principles of empiric antibiotherapy and treatment modalities, leading to large amount of missing data, particularly for the IAI case scenario. This seems to emphasize the importance of using a software program for virtual patient scenario studies that do not allow participants to proceed to the next step in the scenario presentation without completing the previous steps.

### **Conclusion**

Our findings indicate adherence to guidelines among physicians for selections regarding diagnostic work-up in complicated IAI, particularly considering the role of typical manifestations of disease and clinical relevance of laboratory investigations, while practice pattern of physicians for complicated IAI should be improved in terms of appropriate selection of empirical antibiotic treatment in accordance with local resistance profile. Considering DFI, adherence to guidelines among physicians should also be improved in terms of more careful assessment of risk factors for infection such as poor glycemic control, diabetes related complications, impaired wound healing as well as maladaptive behaviors and appropriate selection of empirical antibiotic treatment considering the necessity for coverage of highly resistant organisms. Given the

provision of feedback by experts on the adherence to guidelines in terms of selected diagnostic and therapeutic patterns in each case-scenario, our findings emphasize the potential benefit of scenario-base virtual patient programs to improve practice patterns and to help clinicians to transfer clinical reasoning skills gained in virtual settings into everyday clinical practice.

**Funding:** This study was supported by Merck Sharp & Dohme Limited (MSD) Turkey. Authors would like to thank to Cagla Ayhan, MD and Prof. Sule Oktay, MD., PhD from KAPPA Consultancy Training Research Ltd (Istanbul, Turkey) who provided editorial support funded by MSD Turkey.

**Declaration of interest:** Mehmet Gurlek, M.D. is a MSD employee. Prof. Oguz Karabay, M.D. declares that he has no conflict of interest.

### **REFERENCES**

1. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. J Chemother. 2009;21(Suppl 1):3-4.
2. Armstrong C. Updated guideline on diagnosis and treatment of intra-abdominal infections. Am Fam Phys. 2010;82:694-709.
3. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome

- of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274:968-974.
4. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37.
  5. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133-164.
  6. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol*. 2011;19:588-595.
  7. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a menace to our most vulnerable patients. *Cleve Clin J Med*. 2013;80:225-233.
  8. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380-1389.
  9. Uçkay I, Aragón-Sánchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *Int J Infect Dis*. 2015;40:81-91.
  10. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54:132-173.
  11. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7:153-164.
  12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
  13. Zingg M, Nicodeme JD, Uckay I, Ray A, Suva D. Lower limb amputation: indication, preoperative workup and complications. *Rev Med Suisse*. 2014;17:2409-2413.
  14. McKimm J, Jollie C, Cantillon P. ABC of learning and teaching: Web based learning. *BMJ*. 2003;326:870-873.

15. Maxwell S, Mucklow J. E-Learning initiatives to support prescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74: 621-631.
16. Zlotos L, Power A, Hill D, Chapman P. A Scenario-Based Virtual Patient Program to Support Substance Misuse Education. *Am J Pharm Educ.* 2016;80:48.
17. Cook DA, Erwin PJ, Triola MM. Computerized virtual patients in health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med.* 2010;85:1589-1602.
18. Makransky G, Bonde MT, Wulff JS, et al. Simulation based virtual learning environment in medical genetics counseling: an example of bridging the gap between theory and practice in medical education. *BMC Med Educ.* 2016;16:98.
19. Benedict N. Virtual patients and problem-based learning in advanced therapeutics. *Am J Pharm Educ.* 2010;74:143.
20. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3043-3046.
21. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:965-973.
22. Yellin AE, Heseltine PN, Berne TV, et al. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:303-307.
23. Bradley JS, Behrendt CE, Arrieta AC, et al. Convalescent phase outpatient parenteral anti-infective therapy for children with complicated appendicitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:19-24.
24. Lin WJ, Lo WT, Chu CC, Chu ML, Wang CC. Bacteriology and antibiotic susceptibility of community-acquired intra-abdominal infection in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:249-254.
25. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991;214:543-549.

26. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23:486-494.
27. Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Curr Diab Rep.* 2003; 3: 475-479.
28. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician.* 2002;66:1655-1662.
29. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39:885-910.
30. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213:305-312.
31. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia.* 2008;51:347-352.
32. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaa M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35:280-283.
33. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications.* 1999;13:254-263.
34. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections. *Am J Surg.* 2003;186:44-54.
35. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51:747-755.
36. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med.* 2000;17:74-77.
37. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA.* 1991;266:1246-1251.
38. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot

- osteomyelitis: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167:125-132.
39. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. Drugs. 2007;67:195-214.
40. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al; International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(Suppl 1):45-74.



**Table 1.** Evaluation of patient and diagnostic work-up – “Complicated Intra-abdominal Infection Case Scenario”

	Selected by physicians		Case Scenario findings
	n	%	
<b>BACKGROUND</b>			
Educational level	61	29.0	High school graduate
Job	142	68.0	Musician
Marital status	73	35.0	Married
Smoking status	92	44.0	Active smoker (20 packs-year)
Alcohol or substance use	109	52.0	Alcohol, occasionally
Family history	135	64.0	Father died of lung cancer, HT+DM in mother
Co-morbid disorders	180	86.0	Congenital visual impairment, total thyroidectomy (20 years ago), hypothyroidism with irregular levotiron use, HT for the last 6 years.
Concomitant medications	149	71.0	NSAIDs (last 6 months), Amlodipine (for 2 y), Levotiron (for 20 y)
High blood pressure	41	20.0	Yes
Varices	22	10.0	Yes
Thyroid dysfunction	23	11.0	Yes
Alteration in hair or nails	9	4.0	Hair loss, thinning eyebrows
Cold or heat intolerance	21	10.0	Cold intolerant
Sleep problem	9	4.0	Difficulty in waking up, daytime sleepiness
Medications during the febrile period	210	100.0	No medications, bed-rest for at least 2 weeks due to fatigue
Previous abdominal pain	164	78.0	Frequent abdominal pain due to constipation
History of recent disease(s)	156	74.0	Sore throat and fever, one month ago
Previous jaundice	80	38.0	Yes, hepatitis B carrier
Previous hepatitis	56	27.0	Yes, HbsAg positivity for years
Prior surgery	136	65.0	None
Previous blood transfusion	131	62.0	None
<b>TYPICAL MANIFESTATIONS</b>			
Current complaint(s)	183	87.0	Abdominal pain, loss of appetite, N/V and fever
Most painful region	13	6.0	Abdomen and thighs
Onset of current complaints	204	97.0	Previous admission to outpatient clinic with complaints of inability to defecate for 10 days, abdominal pain and abdominal distension and treated with manual evacuation of feces upon failure of enema. No complaints since 10 days until initiation of diffuse abdominal pain, loss of appetite, N/V 24 hours ago, leading to current emergency admission.
	77	37.0	Frequent abdominal pain due to constipation. Prior admission with long-term constipation 10 days ago. Abdominal pain on current admission was diffuse and very severe at onset, while severity decreased gradually, while accompanied with sweating and right shoulder pain. Pain even during breathing, reluctance to move abdominal region and palpation of abdomen
Current abdominal pain			
Frequency of complaints	173	82.0	Continuous
Factors affecting abdominal pain	79	38.0	Pain increases with movement, dizziness on standing up
Nausea	77	37.0	Yes
Alteration in appetite	76	36.0	Loss of appetite since abdominal pain
Change in bowel habits	90	43.0	Constipation for a long time
Palpitation	42	20.0	Rarely
<b>PHYSICAL EXAMINATION</b>			
Palpation- abdomen left	146	70.0	Widespread abdominal tenderness, defense+ rebound + GAR
Auscultation-abdomen	143	68.0	Absent bowel sounds in all four quadrants
Palpation- abdomen right	114	54.0	
Palpation- abdomen right lower quadrant	108	51.0	Widespread abdominal tenderness, defense+ rebound+GAR
Palpation- abdomen left lower quadrant	106	50.0	
Inspection- chest	88	42.0	Increased respiration rate
Inspection-face	78	37.0	Red face, pain expression
Inspection-tongue	68	32.0	Extreme dryness
Percussion- abdomen right lower quadrant	67	32.0	
Percussion- abdomen right	66	31.0	Tympanic sound
Percussion- abdomen left	65	31.0	
Functional- shoulder	63	30.0	Pain radiating to right shoulder
Percussion-abdomen left lower quadrant	62	30.0	Tympanic sound
Inspection-eye	59	28.0	Congenital vision impairment
Palpation- face	45	21.0	Red face, pain expression.
Palpation-rectal	10	5.0	Tender on palpation, fecal contamination, no blood or mass
Vitals-Pulse	39	19.0	105/min
Vitals-Blood pressure	39	19.0	90/60 mmHg
Vitals-body temperature	38	18.0	39.2°C
Vitals-respiration	34	16.0	25/min
Vitals-body weight	22	10.0	71 kg
Vitals-waist circumference	16	8.0	83 cm
Vitals-body mass index	15	7.0	24 kg/m <sup>2</sup>
<b>LABORATORY FINDINGS</b>			
	n	%	

<b>Systemic infection signs</b>			
Hemoglobin  11.7-16.1 g/dl	121	58.0	10.6
Hematocrit  35-47%	121	58.0	33
WBC  4.5-11 mm <sup>3</sup>	121	58.0	17.100
Neutrophils  41-73%	121	58.0	89
Peripheral smear	81	39.0	Toxic granulation
CRP	84	40.0	230
Procalcitonin	43	20.0	24
<b>Liver function tests</b>			
ALT  0 – 35 U/L	144	69.0	59
Amylase  60-180 U/L	136	65.0	120
AST  0 – 35 U/L	121	58.0	52
ALP  90-150 U/L	102	49.0	240
GGT	84	40.0	Normal
Direct bilirubin  0.0 – 0.2 mg/dL	56	27.0	0.3
Total bilirubin  0.3 – 1.2 mg/dL	40	19.0	1.4
LDH  0 – 248 U/L	39	19.0	300
<b>Renal function tests</b>			
BUN  7.9 – 21   mg/dL	106	50.0	22
Creatinine  0.81 – 1.44   mg/dL	97	46.0	2.0
Albumin	78	37.0	Normal
Urine analysis	69	33.0	Normal
<b>Endocrine functions</b>			
TSH  0.34 – 5.6 mU/L	62	30.0	5.4
Glucose  75 – 106 mg/dL	46	22.0	94
HbA1c  <6.0	29	14.0	9.9
OGTT -30 min	9	4.0	Normal
OGTT -60 min	8	4.0	Normal
OGTT -120 min  <200 mg/dL	4	2.0	240
<b>Culture tests</b>			
Urine culture and antibiotic sensitivity test	18	9.0	100.000 CFU/ml Klebsiella pneumoniae (ESBL +)
Automatized blood culture	15	7.0	Klebsiella pneumoniae (ESBL+) on each of 3samples
Stool culture and antibiotic sensitivity test	14	7.0	Normal
Gram staining microscopy	14	7.0	High leukocyte and erythrocyte count, abundance of gram (-) bacilli
Abscess culture and antibiotic sensitivity test	11	5.0	Normal
Respiratory secretions quantitative culture (ETA+NTA+BAL)	8	4.0	Normal
Wound, discharge culture and antibiotic sensitivity test	7	3.0	Normal
<b>Serology<sup>1</sup></b>	13.0	6.0	Negative
<b>Drug levels<sup>2</sup></b>	6	3.0	Normal
<b>DIAGNOSTIC IMAGING</b>			
	n	%	
Direct abdominal X-ray	131	62.0	Bilateral free gas under the diaphragm
Total abdominal USG	121	58.0	Intraabdominal free fluid
Posteroanterior chest XR	64	30.0	Gas
Upper abdominal CT	50	24.0	Free air in upper abdomen and diffuse free intraabdominal fluid
Abdominal CT in the standing position	49	23.0	Free air in abdomen, dense fecal mass in colon
Hepatobiliary USG	32	15.0	Normal
Renal USG	16	8.0	Normal
Lung perfusion scintigraphy	14	7.0	Normal
Urinary system USG	13	6.0	Normal
Foot XR	13	6.0	Normal
Upper abdominal USG	12	6.0	Intraabdominal free fluid

<sup>1</sup>Anti-HBc IgM, Anti-Adenovirus IgM, Anti-HBs, VDRL-RPR, Anti-HBc, Anti-Hbe, Anti- HAV IgM, Anti-CMV IgG, EBV-VCA IgM, Anti-HIV, Anti- HAV IgG, Anti-CMV IgM, Anti-HEV, Anti-HCV, HbsAg

<sup>2</sup>Phenytoin, phenobarbital, gentamycin, carbamazepine, lithium, methotrexate, salicylic acid, cyclosporine, tacrolimus, theophylline, valproic acid, vancomycin, EBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, DM: diabetes mellitus, GAR: Generalized abdominal rigidity, N/V: Nausea/ vomiting, HT: Hypertension. Positive findings for Case Scenario are written in italics

**Table 2.** Diagnosis and treatment- “Complicated Intra-abdominal Infection Case Scenario”

<b>Final diagnosis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Complicated intraabdominal infection secondary to spontaneous intestinal perforation	157	75.0	
Uncomplicated intraabdominal infection secondary to spontaneous intestinal perforation	45	21.0	
Complicated intraabdominal infection secondary to acute cholecystitis	22	10.0	
Intestinal perforation	16	8.0	
Pyelonephritis	7	3.0	
Acute appendicitis	5	2.0	
Gastrointestinal bleeding	4	2.0	
Uncomplicated intraabdominal infection secondary to acute appendicitis	4	2.0	
<b>Treatments selected by physicians</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
Ceftriaxone + Metronidazole+ Surgical intervention	32	37.6	15.0
Ertapenem + Surgical intervention	29	34.1	14.0
Ertapenem	9	10.6	4.0
Meropenem+ Surgical intervention	7	8.2	3.0
Ceftriaxone + Vancomycin+ Surgical intervention	3	3.5	1.0
Piperacillin/Tazobactam + Surgical intervention	2	2.4	1.0
Ceftriaxone	2	2.4	1.0
Ciprofloxacin + Amikacin + Surgical intervention	1	1.1	0.5
Missing data	125		
<b>Potential causative agent</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Escherichia coli	101	48.0	
Bacteroides fragilis	62	30.0	
Klebsiella spp.	37	18.0	
Enterococci	26	12.0	
Proteus spp.	21	10.0	
Bacteroides spp.	17	8.0	
Pseudomonas spp.	9	4.0	
Streptococci	8	4.0	
Clostridium spp.	5	2.0	
Peptostreptococcus spp.	4	2.0	
Fusobacterium spp.	3	1.0	
Candida spp.	2	1.0	
<b>Is this a hospital-acquired infection?</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
No	75	84.3	36.0
Yes	14	15.7	7.0
Missing data	121		
<b>Is it complicated?</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
Complicated	86	77.5	41.0
Uncomplicated	25	22.5	12.0
Missing data	99		
<b>Is stool culture necessary in this patient ?</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
No	54	69.2	26.0
Yes	24	30.8	11.0
Missing data	132		
<b>Is blood culture is mandatory in this patient?</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
Yes	71	68.9	34.0
No	32	31.1	15.0
Missing data	107		
<b>Empirical treatment of community-acquired infections should include enterococci (A-I) and candida species (B-II).</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
Yes	39	83.0	19.0
No	8	17.0	4.0
Missing data	163		
<b>Can quinolones be used everywhere in our country?</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>a</sup></b>	<b>%<sup>b</sup></b>
Yes	36	66.7	17.0
No, if quinolone-resistant E. coli ratio is below 10%, quinolones should not be included in the treatment (AII).	18	33.3	9.0
Missing data	56		

<sup>a</sup>excluding missing data, <sup>b</sup>in the overall population; Items appropriate for the present case or in accordance with guidelines are written in italics

**Table 3.** Evaluation of patient and diagnostic work-up- “Diabetic Foot Infection Case Scenario”

	Selected by physicians		Case Scenario findings
	n	%	
<b>PATIENT AS A WHOLE</b>			
Job	25	60.0	Grocer
Marital status	10	24.0	Married
Children	9	21.0	Four children
Educational status	13	31.0	Primary school graduate
Alcohol or substance use	24	57.0	Former alcohol use (for 15 years)
Smoking status	30	71.0	Active smoker (20 packs-year) since 20 years
Co-morbid disorders	36	86.0	Diabetes mellitus (for 12 years, Prostate disease, HT Amlodipine (5 mg/day, for the last 5 years)
Concomitant medications	37	88.0	Diabetic diet + irregular use of OADs (for the first 4 years) Regular use of OADs (for the last 8 years) Doxazosin (2-4 mg/day)
Glycemic control	22	52.0	Uncontrolled
Family history	25	60.0	Father died of heart failure, HT+DM in mother, DM in uncle
Recent diseases	29	69.0	Visual impairment, laser treatment twice
Psychological problems	3	7.0	Feeling unwell, preoccupied with death and diseases
HbA1c  <6.0%	20	48.0	12.2
Glucose  75 – 106 mg/dL	21	50.0	244
LDL-cholesterol  0 – 248 U/L	5	12.0	300
<b>AFFECTED FOOT</b>			
Current complaint	36	86.0	Progressively worse foot wound
Frequency of complaints	31	74.0	Sensation of tingling and cold in right foot for the last 2-3 y
Onset of current complaints	38	90.0	Callus on the right great toe for a year. Two months ago, mild skin rash appeared on the callus around the great toe nail, causing discomfort when wearing shoes along with cold feet and toes.
Inspection- foot	23	55.0	Significant wound
Palpation- foot	14	33.0	Significant wound
Functional-ankle	11	26.0	Red and tender
Foot plain radiograph	36	86.0	Focal soft tissue swelling, demineralization in periarticular region and periosteal reaction in distal IPJ of the great toe
Lower extremity arterial system Doppler USG	26	62.0	Normal
Lower extremity venous system Doppler USG	23	55.0	Normal
<b>WOUND INFECTION</b>			
	n	%	
<b>Classic signs of inflammation</b>			
Swelling in skin	6	14.0	Around the wound
Sensitive skin	6	14.0	Cold feet
Skin rash/redness	8	19.0	On foot
<b>Additional or secondary signs</b>			
Skin discoloration	4	10.0	Great toe
<b>Factors that increase the risk for DFI</b>			
Onset of open wound (ulceration)	40	95.0	Following simple unnoticed skin rash on right great toe, 1cm wide open wound occurred two months ago
Previous treatment	38	90.0	No significant benefit from previous medications (clarithromycin 2x1 + rifocin drops+ mupirocin ointment) Finally, wound started become black and malodorous
Frequency of complaints	31	74.0	Sensation of tingling and cold in right foot for the last 2-3 y
Limping on walks	16	38.0	Yes
Leg cramps	15	36.0	Yes
Edema	5	12.0	Leg edema
Previous vascular thrombosis	19	45.0	No
Stroke	3	7.0	No
Varices	13	31.0	Yes
<b>Laboratory findings</b>			
Deep tissue culture/ antibiotic sensitivity test	21	50.0	>100.000 CFU/ml Klebsiella pneumoniae (ESBL +)
Wound smear culture/antibiotic sensitivity test	20	48.0	>100.000 CFU/ml Pseudomonas aeruginosa and >100.000 CFU/ml Staphylococcus epidermidis
Bone biopsy culture	10	24.0	Normal
<b>SYSTEMIC SIGNS OF INFECTION</b>			
	n	%	
Concomitant fever	41	98.0	Yes, for the last two days
WBC   4.5-11 mm <sup>3</sup>	31	74.0	15.200
Hemoglobin  11.7-16.1 g/dL	31	74.0	12.6
Hematocrit   35-47%	31	74.0	33
Neutrophils  41-73%	31	74.0	89
CRP	20	48.0	Normal
Procalcitonin	14	33.0	Normal
Sedimentation rate (mm/h)	0	0.0	89
Creatinine	26	62.0	Normal
BUN   7.9 – 21 mg/dL	15	36.0	24
Urinalysis	17	40.0	Microalbuminuria

---

Uric acid	6	14.0	Normal
Sodium	10	24.0	Normal
Potassium	9	21.0	Normal
Phosphorus	2	5.0	Normal
Calcium	2	5.0	Normal
Chloride	2	5.0	Normal
Magnesium	2	5.0	Normal

---

Positive findings for Case Scenario are written in italics. DM: diabetes mellitus, HT: Hypertension, IPJ: Distal interphalangeal joint

**Table 4.** Diagnosis and treatment – “Diabetic Foot Infection Case Scenario”

<b>Final diagnosis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Diabetic foot infection	41	98.0
Erysipelas	1	2.0
<b>Treatments selected by physicians</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ertapenem	23	55.0
Levofloxacin	3	7.0
Missing data/other treatments	16	
<b>Do you consider initiation of antibiotic treatment?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yes	30	71.0
No	5	12.0
Missing data	7	
<b>Is osteomyelitis possible in this patient?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yes	35	83.0
No	5	12.0
Missing data	2	
<b>Do you prescribe antibiotic treatment when ulcer is not yet infected?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No	36	86.0
Yes	7	17.0
<b>Should treatment of all moderate to severe diabetic foot infections include/target Pseudomonas?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No	28	67.0
Yes	11	26.0
Missing data	3	
<b>Should treatment of all moderate to severe diabetic foot infections include/target Enterococci?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No	28	67.0
Yes	15	36.0
<b>Should treatment of all moderate to severe diabetic foot infections include/target MRSA?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No	22	52.0
Yes	12	29.0
Missing data	8	
<b>Is it appropriate to use topical antibiotics in this patient?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No	24	57.0
Yes, antibiotic ointments other than mupirocin	6	14.0
Yes, antiseptic solution	2	5.0
Missing data	10	

MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Items appropriate for the present case or in accordance with guidelines are written in italics

## Allerjik Rinite Benzeyen Semptomlara Sahip Hastaların İnhalan Allerjenlere Karşı Gösterdiği Duyarlılıkta Doğum Ayı Önemli Bir Faktör müdür?

Ahmet Hamdi KEPEKÇİ<sup>1</sup>, Cenk KİĞ<sup>2</sup>

### Öz

İstanbul'un Avrupa bölgesinde gerçekleştirilen retrospektif çalışma ile, allerjik rinit (AR) benzeri semptomları olan hastalarda görülen inhalan allerjen duyarlılığı ile kişilerin doğum ayları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. AR'ye benzeyen semptomlar gösteren 3460 hastaya deri prik test uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan allerjenler kökenlerine göre bitkiler, mantarlar, ev tozu akarları ve hayvan epiteli (kedi ve köpek) olmak üzere 4 ana kategoride gruplandırılmıştır. Sonuçlar inhalan allerjenler bakımından SPSS analiz yazılımı kullanılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 2302 hastanın (%66,5) yaygın inhalan allerjenlerden en az bir veya daha fazlasına karşı duyarlılık gösterdiği belirlendi. Polen duyarlılığı en yüksek oranda (%53,8) görülürken en az rastlanan duyarlılık (%21,7) hayvan epiteline karşı elde edildi. Haziran ve Temmuz ayında doğanların toz akarlarına karşı duyarlılık gösterme olasılığının arttığı ( $p<0,012$ ) buna karşılık, Ağustos ayında doğan bireylerin Quercus Robur'a karşı duyarlı olma olasılıklarının daha düşük olduğu ( $p<0,038$ ) bulundu. Yaz dönemlerinde doğan hastaların ev tozu akarlarına (HDM) karşı duyarlılık gösterme olasılığının yüksek olduğu görülmüştür. Ev tozu akarlarına karşı evlerde mücadele edilerek olabildiğince alt seviyede tutmak önemlidir. Bu kapsamda elde ettiğimiz bulgular, AR'ye benzeyen semptomlara sahip hastalar için kişiselleştirilmiş koruyucu sağlık hizmetlerinin planlanmasına katkı sunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Deri prick testi, allerjik rinit, inhalan allerjen, doğum ayı

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 15.10.2018

Kabul Tarihi: 28.12.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.470839

### Sorumlu Yazar

Ahmet Hamdi KEPEKÇİ

1: Audiometry, Health Occupation High-School, İstanbul Yeni Yüzyıl University, İstanbul, Turkey.

2: Department of Otolaryngology, Meltem Private Hospital, İstanbul, Turkey.

Tel: 0090 533 2040462

e-Mail:

ahmethamdi.kepekci@yeniyuzyil.edu.tr

## Is Month of Birth an Important Factor for Sensitization to Inhalant Allergens in Patients with Symptoms Similar to Allergic Rhinitis?

Ahmet Hamdi KEPEKÇİ<sup>1</sup>, Cenk KİĞ<sup>2</sup>

### Abstract

In this retrospective study, performed in the European region of İstanbul, it was aimed to investigate whether the birth month is a factor in inhalant allergen sensitivity in patients with symptoms similar to allergic rhinitis (AR). Skin prick test was applied to 3460 patients with symptoms similar to AR. The allergens used in the study were grouped according to their origin in four main categories: plants, fungi, house dust mites and animal epithelium (cat and dog). The results were retrospectively evaluated using SPSS analysis software. 2302 patients (66.5%) had at least one or more sensitization to the common inhalant allergens. Pollen sensitization was found to be the most common (53.8%) while sensitivity to the animal dander was the lowest (21.7%) among the individuals. Birth in June and July increased the risk for developing sensitization to the house dust mite ( $p<0.012$ ) whereas, birth in August was correlated with a lower risk of sensitization to Quercus Robur ( $p<0.038$ ). This study showed that individuals born in summer period can be at risk for developing HDM sensitizations. Thus, it is important to keep the house dust mites as low as possible by taking preventative measures in houses. Our findings may contribute to the planning of personalized preventive health care services for patients with AR-like symptoms.

**Keywords:** Skin prick test, allergic rhinitis, inhalant allergens, birth of month

### Article Info

Received: 15.10.2018

Accepted: 28.12.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.470839

### Corresponding Author

Ahmet Hamdi KEPEKÇİ

1: Audiometry, Health Occupation High-School, İstanbul Yeni Yüzyıl University, İstanbul, Turkey.

2: Department of Otolaryngology, Meltem Private Hospital, İstanbul, Turkey.

Tel: 0090 533 2040462

e-Mail:

ahmethamdi.kepekci@yeniyuzyil.edu.tr

<sup>1</sup> Meltem Hospital, Department of Otolaryngology and Yeni Yüzyıl University, Health Occupation High-School Audiometry, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup> Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, İstanbul/TURKEY

## INTRODUCTION

Allergic rhinitis (AR) is frequently affected by environmental factors.<sup>1</sup> AR is a heterogeneous

disorder with high prevalence and often can remain undiagnosed for a long time. It is characterized by the symptoms which are

similar to rhinitis such as sneezing, itching, nasal congestion, and rhinorrhea. The rapid onset and offset of the symptoms which are often associated with exposure to inhalant allergens are one of the most important characteristics of seasonal AR. Perennial AR is often more difficult to detect because of the overlapping symptoms of sinusitis, respiratory infections, and vasomotor rhinitis.

According to statistics from the World Health Organization (WHO), hundreds of millions of people in the world have rhinitis and it is estimated that 235 million people have asthma.<sup>2</sup> AR affects the quality of life and its' high prevalence raises concerns about the community health and socio-economic well-being.

Prevalence of allergic diseases varies depending on the diversity of the environmental allergens and the level of exposure to allergens. In recent years, the prevalence of allergic diseases has increased in both developed and developing countries. In industrialized countries, however, sensitivity to aeroallergens ranges between 25% to 50% of the whole population.<sup>3,4</sup> According to the literature, race, age, and geographical regions may affect the prevalence of AR in the communities and AR poses a health problem to the general public.

Sensitivity to allergens can be associated with a number of environmental factors such as climate, geography, lifestyle, and humidity. These variables are among the most common factors that affect the allergen response of

individuals to pollens, HDMs, fungi, and animal dander.<sup>5, 6</sup> Especially, in big and developing cities allergic reactions are amongst the major concerns. For example, when the rich biodiversity of Istanbul meets with poor hygiene conditions and the increasing number of environmental pollutants, the risk of developing allergic reactions is also expected to rise. Studies suggest that changes in the global climate and air pollution may contribute to the release and production of weed and tree pollens. Similarly, the rising temperatures also increase the growth rate of molds and fungi which are important allergens for people with rhinitis.<sup>7</sup> Skin prick test (SPT) is a commonly used method for testing allergen reactivity. This test basically includes the appropriate use of specific allergen extracts along with the positive and negative controls. Minimally invasive nature of its' application and relatively short time required for performing the test for multiple types of allergens at once make SPT a popular method. The most common inhalant allergens tested by SPT include animal dander, fungi (molds) dust mites such as *dermatophagoides*, and pollens.

The present study has been conducted with the data obtained from SPT applied to 3460 patients who visited an ENT clinic due to symptoms similar to AR. The SPT results were investigated for possible correlations in different groups according to the gender and month of



birth. We have also performed a correlation analysis for the coexistence of sensitizations.

## MATERIALS AND METHODS

### *Subjects*

We have collected retrospective data of patients who visited an ENT clinic in Istanbul between March 2008 and August 2015 and showed symptoms similar to AR. A total of 3460 patients (ages ranging between 5 months -77 years) who had symptoms similar to AR were included in the study. The diagnosis was made on the basis of the following criteria which are set according to the guidelines of "allergic rhinitis and its impact on asthma" (ARIA): physical examination findings included sneezing, nasal congestion, frequent and transparent watery runny nose, nasal itching and burning in the eyes.

The data used in this study were retrospectively analyzed in accordance with guidelines of the Ethics Committee of "Istanbul Eğitim ve Arastırma Hastanesi Klinik Arastirmalar Etik Kurulu" (Approval No. 12.18.2015/746).

### *Skin Prick Test (SPT)*

Patients with symptoms similar to AR using antihistamine medications, immune suppressive drugs, and antidepressants were excluded in the study. The tests were performed in compliance with the recommended method of prick testing based on the SPT-European standards.<sup>8</sup> Briefly, these criteria include the appropriate use of

specific allergen extracts, positive and negative controls. The interpretation of the test should be made in 15–20 minutes after application where a wheal size of 3 mm or greater in diameter is defined as a positive result.<sup>4,9</sup>

Allergens used in the study can roughly be grouped into 4 main categories according to their origins: pollens, fungi, house dust mites (HDMs) and animal dander (from cats and dogs). The types and origins of the allergens (Reinback, German Stallergenes S. A., France) were as follows: *Tree Pollen Mix, Olive, Poplar, Red Oak, Grass Pollen, Grain Pollen, Weed Pollen, Alternaria Alternate, Aspergillus Fumigatus, Dermatophagoides Farinae, Dermatophagoides Pteronyssinus, Dog and Cat Epithelium* (Table 1).

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows, Version 21.0 (SPSS Inc., USA). ANOVA and Tukey tests were performed for testing the correlation between the types of allergens and the month of birth. Statistical significance for the correlation between the allergens of fungal and plant origins was evaluated by Pearson correlation. The statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### *Allergen sensitization among the patients*

Analysis of the data obtained from SPTs revealed that out of the 3460 individuals with

symptoms similar to AR, 2302 patients (66.5%) had at least one or more sensitization to the common inhalant allergens while 1159 individuals of the patients (33.5%) showed no sensitization against the allergens tested in this study ([Figure 1](#)).

Next, we have checked the sensitization of allergens among the SPT positive patients. Sensitization to the pollens was found to be the most common (53.8%) and the sensitization to animal dander was the lowest (21.7%) among the individuals tested ([Figure 2](#)). Analysis of the SPT results, according to the month of birth revealed that birth in June and July was associated with an increased incidence of sensitization to the dust mite *D. farina* ( $p < 0.012$ ) and birth in August was associated with a lower risk of sensitization to *Quercus Robur* when compared to those born in the other months of the year ( $p < 0.038$ ) ([Table 1](#)). On the other hand sensitization to *Dermatophagoides farina* was the least common among the individuals born in February ([Table 1](#)).

## DISCUSSION

We demonstrated that more than half of the individuals with AR-like symptoms had at least one sensitization to the common inhalant allergens tested in this study. Because of its' rich flora, these allergens are present throughout the year in Istanbul and this may in part explain the high frequency of sensitizations against allergens of plant origin.<sup>10</sup> In parallel with this

hypothesis, airborne allergens such as pollens and fungal spores have also been suggested as the main cause of allergic respiratory problems in temperate countries.<sup>11</sup> Interestingly, geographic location and direction of winds may as well play a role in the spreading of certain types of plant originated allergens. Sensitization to pollens was also reported to be the most common allergen in the rural region of Bushehr, Iran.<sup>12</sup>

Animal-borne allergens in the home and workplace are of clinical importance. Allergens of animal origin include hair, dander, urine, and saliva of pets or wild animals. This may be related to the living arrangements and adaptation to life in big cities in which most apartments do not allow for a life together with animals or even pets in some cases. However, some studies suggest that in certain regions of the western society there is higher sensitivity to the cat and dog dander.<sup>13</sup> This variation can be explained by the fact that owning pets may be a more common practice in certain regions of societies. In accordance with this notion, among the most common aeroallergens, sensitivity to cat and dog litter has an important place in European and North American countries.<sup>1,14</sup> We found that animal dander was the least common cause of allergic reactions probably due to feeding a low number of domestic animals in our country ([Table 1](#)).

*Aspergillus sp.* is indoor fungi which are one of the most commonly seen fungal species and

they can even be isolated from dust mites. There may be more than 250.000 spores of indoor fungi per cubic meter of inhaled air.<sup>15</sup>

In this sense, we investigated the possible link between sensitivity to allergens and season of birth in our test group. In line with previous findings, our analysis of the data grouped according to the birth dates revealed that the month of the birth played a role in sensitivity to allergens.<sup>16,17</sup> While sensitization to HDM was least common among the individuals born in February ([Table 1](#)), birth in June and July was associated with an increased risk for sensitization to the dust mites ([Table 1](#)). Favorable changes in temperature and humidity required for the thriving of dust mites appear to coincide with this time period of the year.<sup>18</sup> Thus, these findings suggest a correlation between the month of birth and the risk of developing sensitization against house dust mites.

House dust allergens showed seasonal changes due to moisture levels, although the symptoms occur perennial. The seasonal pattern of mite sensitivity was shown.<sup>19</sup> In our study, sensitivity to mold was not affected by the birth month. Our results were consistent with previously reported studies.<sup>19-22</sup>

On the other hand, although some studies have not demonstrated the prevalence of pollen allergen after early exposure<sup>23,24</sup>, there are studies showing that children born in the pollen season between 3rd and 6th months increase the

risk of allergy to grass. Children born in the pollen season (between March and September) have shown an increased risk of pollen allergy (especially weed and tree pollen).<sup>22</sup>

On the other hand, individuals born in August had a lower risk of sensitization to *Quercus Robur* ([Table 1](#)). The *Quercus* pollens were reported to peak during the period from March to May.<sup>25</sup> The significant decrease in the number of *Quercus* pollen grains in Istanbul after this period of the year,<sup>25</sup> may in part explain the reduced risk for having sensitization to *Quercus Robur*.

In accordance with the previous studies,<sup>16,17</sup> our findings also strongly suggest the link between the sensitization to certain types of allergens and birth of month ( $p<0.05$ ) ([Table 1](#)).

This cross-sectional study performed in the European region of Istanbul represents the sensitivity profile of individuals with symptoms similar to AR. Data obtained from this retrospective analysis may be useful for tracking potential changes in the long-term sensitivity profile of patients with symptoms similar to AR. More importantly, we believe that our findings might be used implications for preventive health care services at designing living spaces, improving working conditions and refining environmental quality for sensitized individuals. Every individual in the study may not be born in Istanbul. This situation is the limitation of our study. We believe that these findings may contribute to the assessment of the types of

common inhalant allergens to be avoided in patients with symptoms similar to AR and thereby, developing an effective preventative health care plan especially for those residing in the European region of Istanbul.

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

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

**Ethics committee:** Protocol of this study was approved by ethics issue. The data were retrospectively analyzed in accordance with guidelines of the Ethics Committee of “Istanbul Eğitim ve Arastırma Hastanesi Klinik Arastirmalar Etik Kurulu” (Approval No. 12.18.2015/746).

## REFERENCES

1. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-9.
2. WHO. Asthma 2014. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Date of access: 20.07.2018
3. Dottorini M, Bruni B, Peccini F, et al. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clinical & Experimental Allergy.* 2007;37(2):188-96.
4. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):186-207.
5. Yasan H, Aynali G, Akkuş Ö, et al. Alerjik rinitten sorumlu alerjen profilinin değişimi ve semptomlarla korelasyonu. *KBB-Forum.* 2006.
6. Cingi C, Topuz B, Songu M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(5):600-6.
7. Dorner T, Lawrence K, Rieder A, Kunze M. Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first Austrian allergy report. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(11-12):235-42.
8. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test–European standards. *Clinical and translational allergy.* 2013;3(1):3.
9. Olivieri M, Verlato G, Corsico A, et al. Prevalence and features of allergic rhinitis in Italy. *Allergy.* 2002;57(7):600-6.
10. Kepeci AH, Kig C. Analysis of inhalant allergen sensitivity by age groups in

- patients from Istanbul. *Biomedical Research*. 2018;29(13):2841-5.
11. Kepekci AH, Koker MY. Comparison of allergen sensitization according to age and sex using skin prick test in patients with allergic rhinitis. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2018;27(7):5113-8.
  12. Farrokhi S, Gheybi MK, Movahed A, et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015;14(2):133-138.
  13. Zahradnik E, Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:76.
  14. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007;62(3):301-9.
  15. Żukiewicz-Sobczak WA. The role of fungi in allergic diseases. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii*. 2013;30(1):42-45.
  16. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, et al. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(4):307-13.
  17. Ramesh M, Cohen L, Kachirayan M, Rajan T. Relationship of date of birth and seasonal allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):AB32.
  18. Arlian LG. Water balance and humidity requirements of house dust mites. *Exp Appl Acarol*. 1992;16(1-2):15-35.
  19. Businco L, Cantani A, Farinella F, Businco E. Month of birth and grass pollen or mite sensitization in children with respiratory allergy: a significant relationship. *Clinical Experimental Allergy*. 1988;18(3):269-74.
  20. Carosso A, Ruffino C, Bugiani M. The effect of birth season on pollenosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1986;56(4):300-3.
  21. Cronier S, Kjellman NI. Predictors of atopic disease: cord blood IgE and month of birth. *Allergy*. 1986;41(1):68-70.
  22. Erel F, Karaayvaz M, Caliskaner Z, Ozanguc N. The allergen spectrum in Turkey and the relationships between allergens and age, sex, birth month, birthplace, blood groups and family history of atopy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(4):226-33.
  23. Korsgaard J, Dahl R. Sensitivity to house dust mite and grass pollen in adults: influence of the month of birth.

Clinical Experimental Allergy.

1983;13(6):529-36.

24. Björkstén F, Suoniemi I, Koski V.

Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen.

Clinical Experimental Allergy.

1980;10(5):585-91.

25. Celenk S, Bıçakçı A, Tamay Z, et al.

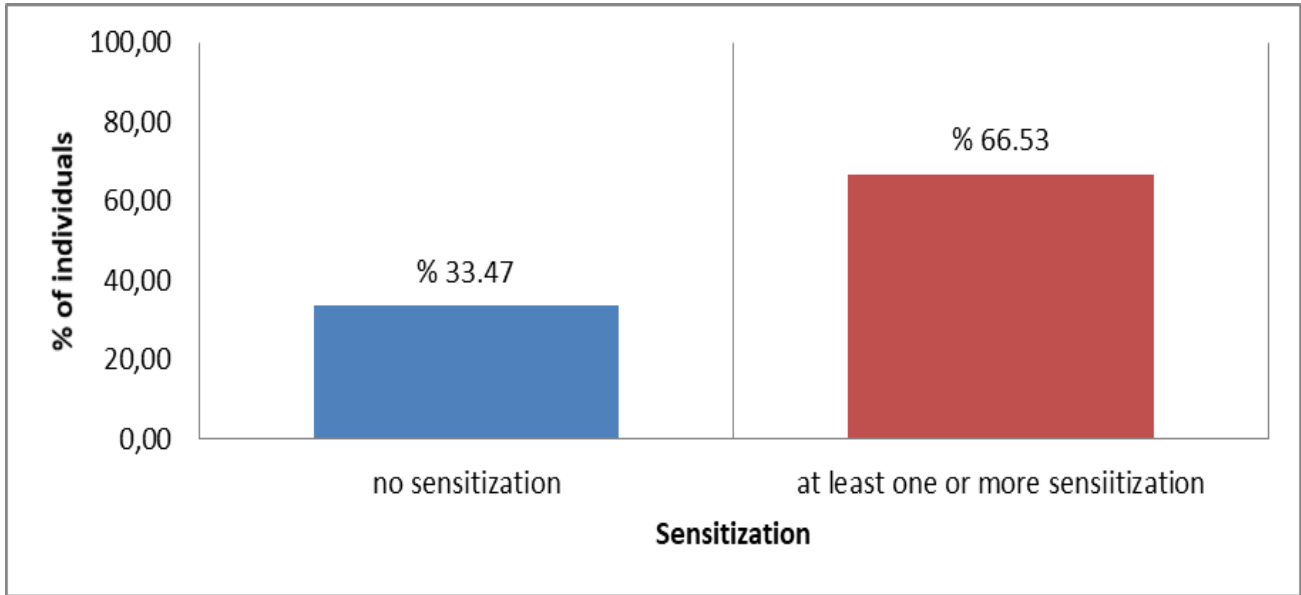
Airborne pollen in European and Asian parts of Istanbul. Environ Monit Assess.

2010;164(1-4):391-402.

**Table 1:** The percentage of sensitization to allergens in groups made according to the month of birth.

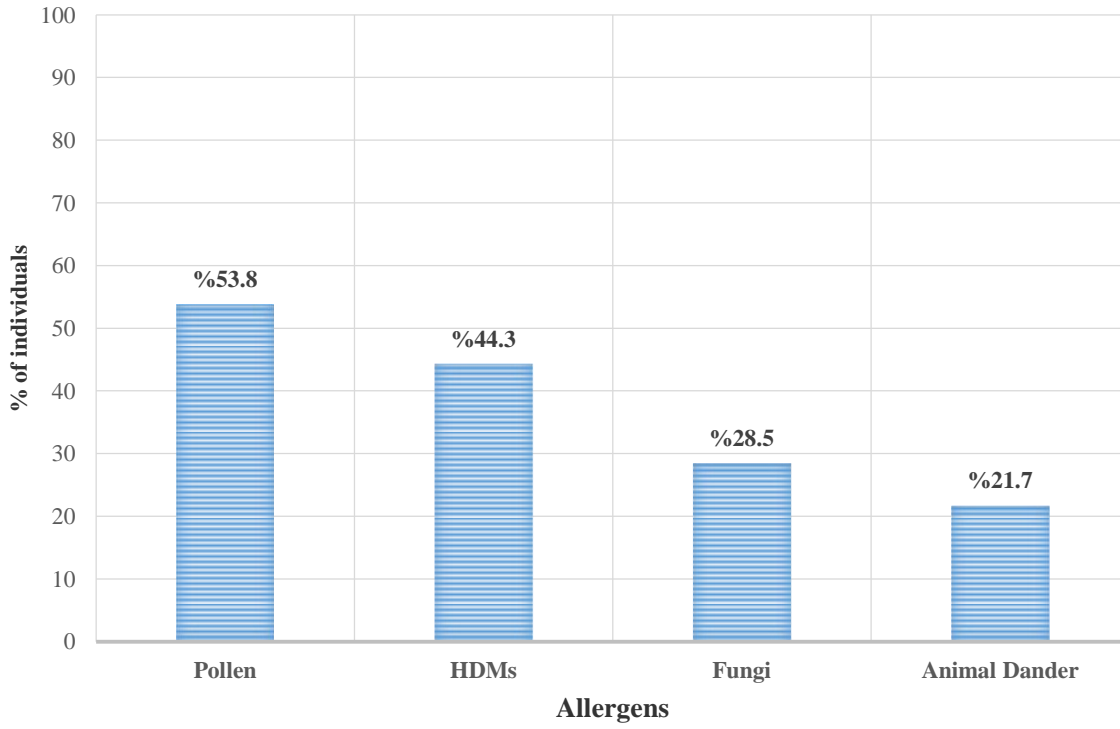
Allergen	Median range	Month of birth												P*
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<i>Trees Mix</i>	> Median	155	39	36	30	38	34	43	38	29	39	40	26	0.257
	<= Median	680	218	228	213	214	217	187	218	191	192	184	171	
<i>Olea Europea</i>	> Median	96	28	21	26	27	22	22	15	20	22	20	22	0.506
	<= Median	739	229	243	217	225	229	208	241	200	209	204	175	
<i>Populus Nigra</i>	> Median	80	23	16	22	22	17	17	13	16	15	13	11	0.449
	<= Median	755	234	248	221	230	234	213	243	204	216	211	186	
<i>Quercus Robur</i>	> Median	73	16	12	21	25	17	19	9	21	17	20	21	0.038*
	<= Median	762	241	252	222	227	234	211	247	199	214	204	176	
<i>Pollens IV</i>	> Median	127	30	30	23	33	38	37	38	30	29	26	37	0.159
	<= Median	708	227	234	220	219	213	193	218	190	202	198	160	
<i>Polens III</i>	> Median	94	23	29	19	28	24	31	31	19	25	16	22	0.464
	<= Median	741	234	235	224	224	227	199	225	201	206	208	175	
<i>Polens V</i>	> Median	91	29	15	29	32	29	25	20	26	23	22	23	0.219
	<= Median	744	228	249	214	220	222	205	236	194	208	202	174	
<i>Alternaria Alternata</i>	> Median	85	27	25	29	35	24	25	35	35	20	21	22	0.100
	<= Median	750	230	239	214	217	227	205	221	185	211	203	175	
<i>Aspergillus Fumigatus</i>	> Median	99	30	23	32	32	26	30	20	25	29	28	21	0.522
	<= Median	736	227	241	211	220	225	200	236	195	202	196	176	
<i>Dermatophagoides Farinae</i>	> Median	186	42	61	51	52	71	64	51	54	62	44	49	0.012*
	<= Median	649	215	203	192	200	180	166	205	166	169	180	148	
<i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>	> Median	164	46	58	47	45	49	54	56	47	42	40	44	0.718
	<= Median	671	211	206	196	207	202	176	200	173	189	184	153	
<i>Dog Epithelium</i>	> Median	58	16	26	13	21	20	18	14	19	20	17	17	0.555
	<= Median	777	241	238	230	231	231	212	242	201	211	207	180	
<i>Cat Epithelium</i>	> Median	91	22	34	26	19	31	21	24	20	24	20	20	0.882
	<= Median	744	235	230	217	233	220	209	232	200	207	204	177	

\*The distribution and statistical significance were analyzed by ANOVA and Tukey tests using SPSS. The significant associations were shown as bold characters (p<0.05).



**Figure 1.** Allergen sensitization among the patients with symptoms similar to AR. A total of 3460 patients with symptoms similar to AR were included. For SPT, a wheal  $\geq 3$  mm as compared to that of the negative control in diameter was considered positive.





**Figure 2:** The distribution of allergen sensitization among patients with AR-like symptoms. The distribution of sensitivity to four main categories of allergens among the patients was analyzed using SPSS.

## Hemşirelik Bölümü İntörn Öğrencilerin Merhamet Düzeyi ve Etkileyen Faktörler: Pilot Çalışma

[Ahmet SEVEN](#)<sup>1</sup>, [Sebahat Gökçe DOĞAN](#)<sup>2</sup>, [Ayşe KINIK](#)<sup>2</sup>, [Kübra TORAMAN](#)<sup>2</sup>, [Güler DAŞKIN](#)<sup>2</sup>, [Gonca Gül SEVİNEN](#)<sup>2</sup>, [Tuba DOĞRU](#)<sup>2</sup>

### Öz

Bu çalışma, hemşirelik bölümü intörn öğrencilerinin merhamet düzeyleri ve etkileyen faktörlerini belirlemek amacıyla, çalışmaya katılmayı kabul eden 46 hemşirelik intörn öğrencisiyle tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapıldı. Veriler sosyo-demografik özellikleri içeren soru formu ve Merhamet Ölçeği (MÖ) kullanılarak toplandı. Verilerin analizi bilgisayar ortamında; yüzdelik, ortalama, parametrik ve nonparametrik testler kullanılarak yapıldı. Yaş ortalaması 22,46±2,08 olan öğrencilerin %80,4'ü kadın, %58,7'si Süper/Anadolu Lisesi mezunu, %80,4'ü orta gelirli, %63'ü çocukluğunu ilde geçirmiş ve %82,6'sı çekirdek aile yapısına sahiptir. Öğrencilerin MÖ toplam puan ortalaması 4,07±0,54 olup, alt boyut puan ortalamalarının sırasıyla 4,08± 0,82 (sevecenlik), 4,11±0,68 (umursamazlık), 3,80±0,88 (paylaşımların bilincinde olma), 4,22±0,70 (bağlantısızlık), 3,96±0,77 (bilinçli farkındalık) ve 4,26±0,76 (ilişki kesme) olduğu görüldü. Çalışmada, kadınların erkeklere göre MÖ paylaşımların bilincinde olma alt boyutundan daha yüksek puan aldıkları belirlendi. Çocukluğunu il merkezinde geçirenlerin ve arkadaşlarının sorunlarını çözmeye aktif rol alanların merhamet düzeylerinin daha iyi olduğu saptandı (p<0,05). Çekirdek aile yapısına sahip olanların MÖ umursamazlık alt boyut puan ortalamalarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05). “Anne eğitim düzeyi” değişkeni ile MÖ toplam, sevecenlik, umursamazlık ve ilişki kesme puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (p<0,05). Çalışmada hemşirelik intörn öğrencilerinin merhamet düzeylerinin yüksek olduğu; cinsiyet, aile yapısı, çocukluğunu geçirdiği yer, arkadaşlarının sorunlarını çözmeye aktif rol alma ve anne eğitim durumlarının öğrencilerin merhamet düzeylerini etkilediği görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Hemşirelik, intörn, merhamet, öğrenci

## Compassion Levels of the Intern Students of Nursing and the Influencing Factors: Pilot Study

[Ahmet SEVEN](#)<sup>1</sup>, [Sebahat Gökçe DOĞAN](#)<sup>2</sup>, [Ayşe KINIK](#)<sup>2</sup>, [Kübra TORAMAN](#)<sup>2</sup>, [Güler DAŞKIN](#)<sup>2</sup>, [Gonca Gül SEVİNEN](#)<sup>2</sup>, [Tuba DOĞRU](#)<sup>2</sup>

### Abstract

This research aims to determine the compassion levels of intern students of nursing and the influencing factors. It is a descriptive population research, which has been conducted with the participation of 46 student nurse interns. The data have been collected through the questionnaire that covers socio-demographic features and Compassion Scale (CS). Of the students, whose average of age is 22.46±2.08, 80.4% are female, 58.7% are Anatolian High School graduate, 80.4% have middle income, 63% were grown up in a city and 82.6% have nuclear family. The average of total CS scores of the students is 4.07±0.54 and the sub-dimension average scores are respectively; 4.08±0.82 (kindness), 4.11±0.68 (indifference), 3.80±0.88 (consciously sharing), 4.22±0.70 (separation), 3.96±0.77 (conscious awareness) and 4.26±0.76 (disengagement). In the research, females have higher scores than males in sub-dimension of being aware of CS sharings. It has been detected that the ones who were grown up in city centers and who take an active role in solving their friends' problems have higher compassion levels (p<0.05). The ones who live in a nuclear family, statistically have higher average scores in sub-dimension of indifference (p<0.05). A significant difference has been detected between the variable of “mother's level of education” and the average of total scores of CS kindness, indifference, and disengagement (p<0.05). It has been determined that intern students of nurse have high compassion levels; gender, family structure, place where they grew up, taking active role in solving their friends' problems and mothers' level of education are effective on the compassion levels of the students.

**Key words:** Nursing, intern, compassion, student

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 28.03.2019

Kabul Tarihi: 11.04.2019

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.546027

### Sorumlu Yazar

Ahmet SEVEN  
Sakarya University, School of Health  
Sciences, Sakarya, Turkey  
Tel: +905055858404  
e-Mail: aseven@sakarya.edu.tr

### Article Info

Received: 28.03.2019

Accepted: 11.04.2019

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.546027

### Corresponding Author

Ahmet SEVEN  
Sakarya University, School of Health  
Sciences, Sakarya, Turkey  
Tel: +905055858404  
e-Mail: aseven@sakarya.edu.tr

<sup>1</sup> Sakarya University Faculty of Health Sciences, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Sakarya University Institute of Health Science, Sakarya, Turkey

<https://orcid.org/0000-0002-2599-1918>; <https://orcid.org/0000-0002-5682-3925>; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2137>; <https://orcid.org/0000-0002-2862-0792>; <https://orcid.org/0000-0002-1911-9883>; <https://orcid.org/0000-0002-4578-4924>; <https://orcid.org/0000-0001-5052-0141>

## INTRODUCTION

According to Turkish Language Society, the definition of compassion is; *“feeling upset or merciful for a bad situation someone else or another living being encounters”*.<sup>1</sup> With another definition, compassion is the sense of awareness to eliminate the distress and pain of others, when witnessed.<sup>2</sup>

Compassion has several different definitions and it is likely to be often confused with different concepts like sympathy and empathy and sometimes used interchangeably.<sup>3</sup> Especially the concepts of compassion and empathy are often being used interchangeably.<sup>4</sup> While there is sharing of senses, putting oneself in someone else's shoes and understanding in the concept of empathy; compassion is about understanding the other and acting accordingly.<sup>5</sup>

Compassion is an innate sense for everybody. The senses of showing compassion for others, caring for them and helping them are available in everybody in different levels.<sup>6</sup> Health professionals, especially nurses who are responsible for *“preserving and developing the health and welfare of the individual, family and society and planning, organizing, practicing and evaluating the services for the recovery during illnesses”*, have the higher level of compassion and compassion is the foundation of the profession. Understanding the condition of the patients, relieving their pain and distress during patient care, are only possible by approaching the patient with compassion.<sup>7</sup> Nurses can provide quality and professional

service for patients by approaching them with the sense of compassion during care.<sup>8</sup>

During the treatment and patient care, the health professionals who spend the most time with patients are nurses and they are the first person patients/patient relatives consult in the case of a problem. Therefore, compassion the nurses' show for the patients is significantly effective on the treatment and caring process of the patients.<sup>9</sup> In this regard, it has been aimed in this research to determine the levels of compassion and the effecting factors of the intern students of the nursing department, who will start their profession soon.

## MATERIAL AND METHODS

The descriptive research was conducted between February-March 2018 with the authorization of the institution. Without sample choice, 46 student nurse interns who voluntarily accepted to participate in the research have set the sample group. Data have been collected through the questionnaire that covers the socio-demographic characteristics and five point likert type Compassion Scale (CS) which was developed by Pommier in 2010 and the Turkish validity and reliability of which was provided by Akdeniz and Deniz in 2016 and consists of 24 items and 6 sub-dimensions (kindness, indifference, consciously sharing, separation, conscious awareness and disengagement).<sup>3</sup> While calculating the scores of the scale, the

items in the sub-dimensions of indifference, separation and disengagement are being inverted. With the average of all the sub-dimension scores, the total scale score is being calculated. The more the score of the scale, the more the level of compassion is.

The data have been analyzed through SPSS (IBM SPSS Statistics 20) package software on computer. In the interpretation of the data, percentage, average, frequency tables and descriptive statistics have been used. In the comparison of two independent groups' evaluation values, Mann-Whitney U test and in the comparison of independent three or more group's scale values, Kruskal Wallis H test have been used.

## RESULTS

80.4% of the students, whose average age is  $22.46 \pm 2.08$ , are female, 58.7% of them are Super/Anatolian High School graduate, 91.3% of them are unemployed, 80.4% of them have middle income, 63% of them were grown up in a city and 82.6% of them have nuclear family. The education levels of their mothers (41.3%) and fathers (34.8%) are primary school. 32.6% of the students have taken care of one of their relatives for a long period of time. 60.9% of the participants have stated that the person who takes the most active role in the solution of the family problems is their mother, most of them are taking an active role in the solution of the

problems among their friends (84.4%) and 21.7% of them are carrying the burden of their family ([Table 1](#)).

The total CS score average of the students is  $4.07 \pm 0.54$  (Min-Max; 2.62-4.88), their sub-dimension score averages are respectively  $4.08 \pm 0.82$  (kindness),  $4.11 \pm 0.68$  (indifference),  $3.80 \pm 0.88$  (consciously sharing),  $4.22 \pm 0.70$  (separation),  $3.96 \pm 0.77$  (conscious awareness) and  $4.26 \pm 0.76$  (disengagement) ([Table 2](#)).

The variables of age, high school of graduation, employment status, income status, father's level of education, taking care of a close relative for a long period of time, feeling of carrying the burden of the whole family and the person who takes the most active role in the solution of the family problems, have been detected not to effect the CS total and sub-dimension scores ( $p > 0.05$ ) ([Table 3](#)). Between the variables of "the place where they grew up" and "taking an active role in solving the problems of their friends" and CS separation sub-dimension score averages, there have been detected statistically significant differences and the compassion levels of the ones who grew up in a city center and take an active role in solving the problems of their friends are found out to be higher ( $p < 0.05$ ). It has been found out that there is a significant difference between the variable of "mother's level of education" and the total CS average scores of kindness, indifference and disengagement; the ones whose mothers' level

of education is high school, have higher level of CS of indifference ( $p<0.05$ ) ([Table 3](#)).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Compassion is the primary professional value for health professionals, especially nurses.<sup>10</sup> A quality nursery care for patients and increasing the quality of their lives is only possible with a compassionate approach to the patients.<sup>8</sup> The level of compassion of the nurses has an important part in good care.

In a research of level of compassion, conducted with 227 nurses working in a university hospital, the compassion levels of the nurses found out to be mid-level.<sup>8</sup> In the research conducted by Polat and Erdem, the level of compassion of health professionals, especially the nurses have been found out to be high.<sup>7</sup> As a result of another research which was carried out with the participation of 494 nursing students, the CS averages have been found out to be  $(4.19\pm 0.44)$  high.<sup>11</sup> In the present research, the average score of compassion scale of the student nurse interns have been found out to be  $4.07\pm 0.54$ . In line with the literature, in our research, the level of compassion of nursing students are high ([Table 2](#)).

In the research, it has been found out that gender affects the compassion levels of the students and females have higher compassion levels (in CS sharing sub-dimension) than males ([Table 3](#)). In this study, similar to the previous

research, it has been detected that females have higher CS score averages than males.<sup>7</sup> Similarly, in a research carried out by Çingöl et al, females have higher average of CS scores than males.<sup>11</sup> We consider that, as most of the nurses are female and as females are more emotionally sensitive and compassionate than males, females have higher levels of compassion.

It has been found out that there is a statistically significant difference between the variables of “where they grew up” and “taking an active role in solving their friends’ problems” and CS separation sub-dimension average scores; the ones who grew up in a city center and the ones who take an active role in solving their friends’ problems have higher levels of compassion ( $p<0.05$ ) ([Table 3](#)). It is possible to say that sensitivity of the students increase when they help someone and thus, as they take part in solving other people’s problems, their level of compassion is high in our research.

Individuals who grew up in a crowded family, generally suffer from emotional deprivation in crowd and this might affect their level of compassion.<sup>12</sup> In the research, a significant difference has been detected between the variable of “family structure” and CS indifference sub-dimension average scores ( $p<0.05$ ) and the ones who have a nuclear family, have higher score averages ([Table 3](#)). Related to the fact that individuals who have

nuclear families get more attention, their level of compassion might be considered to be higher.

In the research, it has been detected that the ones whose mothers have higher level of education have higher score averages of compassion scale scores (Table 3). In the research of Arkan et al, it has been determined that education affects the level of compassion. In the family environment where the basic education starts, it is possible to say, especially for the individuals who grow up by spending more time with their mothers that, the higher the mother's level of education, the higher the level of compassion.<sup>8</sup>

As a result, according to the findings of the research, the level of compassion of student nurse interns are high; age, family structure, where they grew up, taking an active role in solving their friends' problems and the education level of their mothers affect the compassion levels of the students. For more efficient results, it is suggested to carry out researches with more samples.

## REFERENCES

1. Türk Dil Kurumu, merhamet, [http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com\\_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5c8aadf68f0b99.63806650](http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5c8aadf68f0b99.63806650) Erişim Tarihi: 27.03.2019.
2. Maben J, Cornwell J, Sweeney K. In praise of compassion. *Journal Res Nurs.* 2010;15(1);9-14.
3. Akdeniz S, Deniz ME. Merhamet ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenirlik çalışması. *The Journal of Happiness & Well-Being.* 2016;4(1):50-61.
4. Pommier EA. The compassion scale. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences.* 2011;72,1174.
5. Way D, Tracy SJ. Conceptualizing compassion as recognizing, relating and (re) acting: A qualitative study of compassionate communication at hospice. *Communication Monograph.* 2012;79(3);292-315.
6. Gök A. Merhamet Etmenin Dayanılmaz Ağırlığı: Hemşirelerde Merhamet Yorgunluğu. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi.* 2015;20 (2),299-313.
7. Polat FN, Erdem R. Merhamet Yorgunluğu Düzeyinin Çalışma Yaşam Kalitesi İle İlişkisi: Sağlık Profesyonelleri Örneği. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2017;1(26): 291-312.
8. Arkan B, Yılmaz D, Düzgün F. Determination of Compassion Levels of Nurses Working at a University Hospital. *J Relig Health.* 2019. Doi:

<https://doi.org/10.1007/s10943-019-00786-x>.

9. Kara D. Hemşirelerin Merhamet Yorgunluklarının ve Öz Anlayışlarının İncelenmesi. Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Danışman: Ebru Akgün Çıtak. 2018; İstanbul.
10. Bray L, O'Brien MR, Kirton J, Zubairu K, Christiansen A. The role of professional education in developing compassionate practitioners: A mixed methods study exploring the perceptions of health professionals and pre-registration students. *Nurse Education Today*. 2014;34:480-486. Doi: 10.1016/j.nedt.2013.06.017
11. Çingöl N, Çelebi E, Zengin S, Karakaş M. Bir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Merhamet Düzeylerinin İncelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2018;21:61-67.
12. Aktaş AM. Aile İçi Şiddet Kadının ve Çocuğun Korunması. 1. Basım. Ankara: 2006, Elma Yayınevi.

**Table 1.** Frequency and percent results of the demographic characteristics of the student.

Characteristics	f	%
<b>Age</b>		
22 years old and lower	31	67.4
23 years old and over	15	32.6
<b>Gender</b>		
Women	37	80.4
Men	9	19.6
<b>Education Level</b>		
High school	9	19.6
Anatolian High School	27	58.7
Health Vocational High School	10	21.7
<b>Working Status</b>		
Yes	4	8.7
No	42	91.3
<b>Income status</b>		
Bad	5	10.9
Middle	37	80.4
Good	4	8.7
<b>Where he spent his childhood</b>		
Village	6	13.0
Town	11	23.9
City	29	63.0
<b>Family structure</b>		
Nucleus	38	82.6
Large	7	15.2
Broken	1	2.2
<b>Mother education status</b>		
Illiterate	3	6.5
Literate	2	4.3
Primary school	19	41.3
Middle School	9	19.6
High school	8	17.4
Undergraduate and above	5	10.9
<b>Father education status</b>		
Illiterate	3	6.5
Literate	2	4.3
Primary school	16	34.8
Middle School	7	15.2
High school	13	28.3
Undergraduate and above	5	10.9
<b>Caring close relative for a long time</b>		
Yes	15	32.6
No	31	67.4
<b>The most active person in solving family problems</b>		
Mother	28	60.9
Father	9	19.6
Brother	2	4.3
Him/herself	7	15.2
<b>Active role of friends in solving problems</b>		
Yes	39	84.8
No	7	15.2
<b>The situation of thinking that the family carries the burden</b>		
Yes	10	21.7
No	36	78.3



**Table 2.** Distribution of nurses' overall scores of compassion score and subscale.

Compassion Score and subscale	M±SD	Median	Min-Max Point
<b>Total Compassion Score</b>	4.07±0.54	4.12	2.62-4.88
Kindness	4.08± 0.82	4.12	1.50-5
Indifference	4.11±0.68	4.25	2.25-5
Consciously sharing	3.80±0.88	3.87	2.50-5
Separation	4.22±0.70	4.50	2.25-5
Conscious awareness	3.96±0.77	4.00	2-5
Disengagement	4.26±0.76	4.50	1.50-5

**Table 3.** Overall scores of compassion score and subscale according to socio-demographic characteristics.

Characteristics	Total Compassion Score	Kindness	Indifference	Consciously sharing	Separation	Conscious awareness	Disengagement
<b>Age</b>							
22 years old and lower	22.60	22.69	22.31	24.27	23.35	22.79	22.56
23 years old and over	25.37	25.17	25.97	21.90	23.80	24.97	25.43
	z=-0.657 p=0.511	z=-0.591 p=0.554	z=-0.875 p=0.381	z=-0.566 p=0.571	z=-0.107 p=0.915	z=-0.519 p=0.604	z=-0.691 p=0.490
<b>Gender</b>							
Women	25.35	24.58	23.66	25.45	25.38	24.91	24.50
Men	15.89	19.06	22.83	15.50	15.78	17.72	19.39
	z=-1.899 p=0.058	z=-1.118 p=0.264	z=-0.168 p=0.867	z=-2.007 <b>p=0.045*</b>	z=-1.947 p=0.051	z=-1.449 p=0.147	z=-1.899 p=0.058
<b>Working Status</b>							
Yes	16.38	17.38	15.38	15.75	19.62	23.25	14.50
No	24.18	24.08	24.27	24.24	23.87	23.52	24.36
	z=-1.112 p=0.266	z=-0.964 p=0.335	z=-1.279 p=0.201	z=-1.217 p=0.224	z=-0.611 p=0.541	z=-0.039 p=0.969	z=-1.427 p=0.154
<b>Caring close relative for a long time</b>							
Yes	23.73	24.53	24.30	22.37	20.07	26.10	23.67
No	23.39	23.00	23.11	24.05	25.16	22.24	23.42
	z=-0.082 p=0.935	z=-0.366 p=0.714	z=-0.284 p=0.776	z=-0.401 p=0.688	z=-1.221 p=0.222	z=-0.920 p=0.358	z=-0.060 p=0.952
<b>Active role of friends in solving problems</b>							
Yes	25.19	25.12	24.83	23.27	25.15	24.55	25.29
No	14.07	14.50	16.07	24.79	14.29	17.64	13.50
	z=-2.021 <b>p=0.043*</b>	z=-1.944 p=0.052	z=-1.606 p=0.108	z=-0.277 p=0.782	z=-1.996 <b>p=0.046*</b>	z=-1.262 p=0.207	z=-2.177 <b>p=0.029*</b>
<b>The situation of thinking that the family carries the burden</b>							
Yes	25,10	23.30	24.90	23.40	23.95	17.75	27.80
No	23.06	23.56	23.11	23.53	23.38	25.10	22.31
	z=-0.427 p=0.670	z=-1.155 p=0.248	z=-1.546 p=0.122	z=-0.121 p=0.904	z=-0.027 p=0.979	z=-0.375 p=0.707	z=-0.054 p=0.957
<b>Education Level</b>							
High school	23.50	21.55	23.67	25.17	23.67	21.78	24.33
Anatolian High School	24.43	24.50	24.17	24.11	24.67	24.15	24.50
Health vocational high School	21.00	24.48	19.95	20.35	20.20	23.30	20.05
	x <sup>2</sup> =0.476 p=0.788	x <sup>2</sup> =0.910 p=0.634	x <sup>2</sup> =0.284 p=0.867	x <sup>2</sup> =0.755 p=0.685	x <sup>2</sup> =0.829 p=0.661	x <sup>2</sup> =0.216 p=0.898	x <sup>2</sup> =0.874 p=0.646
<b>Income status</b>							
Bad	19.20	19.80	13.50	21.60	18.00	26.90	18.50
Middle	24.41	24.31	24.80	25.03	23.81	23.59	24.19
Good	20.50	20.62	24.00	11.75	27.50	18.38	23.38
	x <sup>2</sup> =0.883 p=0.643	x <sup>2</sup> =0.711 p=0.701	x <sup>2</sup> =3.187 p=0.203	x <sup>2</sup> =3.693 p=0.158	x <sup>2</sup> =1.244 p=0.537	x <sup>2</sup> =0.917 p=0.632	x <sup>2</sup> =0.819 p=0.664
<b>Where he spent his childhood</b>							
Village	14.00	16.42	20.83	18.25	11.50	18.92	14.75
Town	21.68	26.45	20.36	19.55	22.23	22.50	23.77
City	26.16	23.84	25.24	26.09	26.47	24.83	25.21
	x <sup>2</sup> =4.352 p=0.113	x <sup>2</sup> =2.263 p=0.322	x <sup>2</sup> =1.351 p=0.509	x <sup>2</sup> =2.989 p=0.224	x <sup>2</sup> =6.461 <b>p=0.040*</b>	x <sup>2</sup> =1.058 p=0.589	x <sup>2</sup> =3.127 p=0.209

<b>Family structure</b>							
Nucleus	24.59	23.97	25.59	23.84	24.67	22.86	25.33
Large	20.50	23.57	15.14	22.57	20.21	27.79	16.57
Broken	3.00	5.00	2.50	17.00	2.00	18.00	2.50
	$x^2=2.941$ p=0.230	$x^2=1.982$ p=0.371	$x^2=6.203$ p=0.045*	$x^2=0.297$ p=0.862	$x^2=3.353$ p=0.187	$x^2=0.982$ p=0.612	$x^2=5.190$ p=0.075
<b>The most active person in solving family problems</b>							
Mother	21.71	21.29	20.68	23.36	24.05	22.11	21.05
Father	26.00	25.78	21.78	30.89	20.28	27.28	24.22
Brother	29.00	27.75	38.50	20.00	27.25	28.75	24.75
Him/herself	25.86	28.21	32.71	15.57	24.36	22.71	32.00
	$x^2=1.363$ p=0.714	$x^2=1.123$ p=0.547	$x^2=7.321$ p=0.062	$x^2=5.380$ p=0.146	$x^2=0.769$ p=0.857	$x^2=1.362$ p=0.715	$x^2=3.910$ p=0.271
<b>Mother education status</b>							
Illiterate	12.83	10.50	17.33	27.83	14.33	18.33	11.00
Literate	21.25	25.50	11.00	12.50	21.50	30.50	21.25
Primary school	28.63	30.32	24.63	26.47	25.63	28.39	28.74
Middle School	27.78	24.39	28.44	29.06	24.83	23.11	24.50
High school	22.12	18.12	31.12	16.81	30.19	18.69	26.50
Undergraduate and above	5.80	11.60	6.80	14.70	8.60	13.60	5.40
	$x^2=14.453$ p=0.013*	$x^2=13.246$ p=0.021*	$x^2=14.318$ p=0.014*	$x^2=8.376$ p=0.137	$x^2=10.402$ p=0.065	$x^2=7.364$ p=0.195	$x^2=15.608$ p=0.008**
<b>Father education status</b>							
Illiterate	21.83	14.17	26.33	31.17	23.83	21.83	18.33
Literate	21.25	25.50	11.00	12.50	21.50	30.50	21.25
Primary school	28.81	28.62	26.56	28.19	24.09	27.59	29.56
Middle School	18.29	18.93	17.00	25.57	23.07	20.29	14.43
High school	21.15	21.58	25.77	18.08	23.19	20.35	22.77
Undergraduate and above	21.80	23.30	20.20	19.50	23.60	21.30	22.70
	$x^2=4.152$ p=0.528	$x^2=4.996$ p=0.416	$x^2=5.114$ p=0.402	$x^2=7.100$ p=0.213	$x^2=0.094$ p=1.000	$x^2=3.375$ p=0.642	$x^2=7.259$ p=0.202

z: Man Whitney U, \*p<.05,  $x^2$ :Kruskall Wallis H test \*p<.05, \*\*p<.01

## Hiperbilirubinemi ile Takip Edilen Bebeklerin Değerlendirilmesi

Hülya SANER ÖZTÜRK<sup>1</sup>

### Öz

Bu çalışmada amaç yenidoğan ünitesine indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan term bebeklerin klinik ve demografik özellikleri, indirekt hiperbilirubinemi nedenleri ve total bilirubin düzeylerine etki eden risk faktörlerinin araştırılması ve bölgemiz açısından tekrar gözden geçirilmesidir. Çalışmamızda Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında hiperbilirubinemi ön tanısıyla servisimize yatırılan 447 yenidoğan incelenmiştir. Hastaların takip ve tedavisi Amerikan Pediatri Akademisi' nin (APA) tanı ve tedavi önerilerine göre yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Bebekler demografik olarak incelendiğinde yenidoğan ünitesine hiperbilirubinemi nedeniyle yatan bebeklerin %41,8 i ailenin yaşayan ilk bebeğidir. Hiperbilirubinemi ile birlikte hipernatremi görülme oranı %26,2, patolojik tartı kaybı ise %28,9 oranında görülmektedir. Çalışmamızda ele alınan bebeklerin %55,7 si (249) erkek, %44,3 ü (198) kızdır. Erkek /kız oranı 1,25 bulunmuştur. Yenidoğan ünitesine yatan bebeklerin %58,2 si normal spontan doğum (NSD) ile dünyaya gelmiştir. Etiyolojik faktör olarak en sık nedeni bilinmeyen fizyolojik sarılık %36 (n:159) görülürken; hemolitik sarılık %30,8 (n:136) , polisitemi %13 (n:58), geç anne sütü sarılığı %8,3 (n:37), üriner sistem enfeksiyonu %6,3 (n:28), hipotiroidi %5,8 (n:26), diabetik anne bebeği % 4,3 (n:19), sepsis %3,8 (n:17), sefal hematoma %2,9 (n:13), caput succadeneum %2,2 (n:10), glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği %2 (n:9) oranında görülmüştür. Bebeklerin % 99,8'ine (n:440) fototerapi uygulanırken, kan değişimi tedavisi uygulanan bebek oranı %1,6 (n:7) bulunmuştur. Fototerapi süresi 1 gün ile 15 gün arasında değişmekte olup ortalama fototerapi süresi 2,18±1,37 gündür. Bebeklerin taburculuk süreleri 1 gün ile 20 gün arasında değişmekte olup ortalaması 4,12±2,97 gündür. Sarılık yenidoğan döneminde görülen sık ve önemli sorunlardan birisidir. Bebeklerin çoğunluğunda selim bir seyir görülürken küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylere çıkmakta ve nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarılık, yenidoğan, hiperbilirubinemi, hipernatremi

## Evalaution of Babies with Hyperbilirubinemia

Hülya SANER ÖZTÜRK<sup>1</sup>

### Abstract

This study aims clinical and demographic characteristics of hospitalized term newborns with indirect hyperbilirubinemia diagnosed in the neonatal unit, indirect hyperbilirubinemia causes and investigate the risk factors affecting the total bilirubin level and our region is the revised terms. In our study, 447 newborns who were admitted to our department with the diagnosis of hyperbilirubinemia between January 2010 and January 2012 were examined. Follow-up and treatment of patients were made according to the American Academy of Pediatrics (APA) diagnosis and treatment recommendations. The study was conducted retrospectively. The baby is the first child living in the family 41.8 % of babies admitted to the neonatal unit when we examined demographic. Hyperbilirubinemia incidence of hypernatremia with 26.2% and the pathological weight loss is observed by 28.9%. In our study, 55.7% (n:249) of the babies were male and 44.3% (n:198) were female. Male / female ratio of 1:25 has been found. Newborn baby lying in the unit to 58.2% have normal spontaneous delivery (NSD) was born with. The most common cause is known when physiological Jaundice as an etiologic factor in 36% (n:159), while; hemolytic Jaundice 30.8% (n:136), polycythemia 13% (n:58), pass into breast milk jaundice was 8.3% (n:37), urinary tract infection 6.3% (n:28), hypothyroidism was 5.8% (n:26), diabetic mother is 4.3% (n:9), sepsis 3.8% (n:17) Cephalo haematoma 2.9% (n:13), caput succadene % 2.2 (n: 10), glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency 2% (n: 9). While 99.8% (n: 440) of the infants were treated with phototherapy, the rate of infant who received blood exchange treatment was 1.6% (n: 7). Phototherapy period ranges from 1 day to 15 days and 2.18 ± 1.37 in average duration of phototherapy day. The average discharge time of the baby ranged from 20 days to 1 day 12.04 ± 2.97 days. Jaundice is one of the most common and important problems seen in newborn period. While the majority of infants being a benign hyperbilirubinemia in a small part in high level and neurotoxic effects may occur.

**Keywords:** Jaundice, newborn, hyperbilirubinemia, hypernatremia

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:11.09.2018

Kabul Tarihi:26.10.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458911

### Sorumlu Yazar

Hülya SANER ÖZTÜRK

Doğuyaka Mah. 1219 Sok. No:3

Begonya Park 2 Sitesi Ablok/Daire :3

Muratpaşa/ ANTALYA

Tel: 05336628841

e.Mail: hulya-saner@ hotmail.com

### Article Info

Received:11.09.2018

Accepted:26.10.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458911

### Corresponding Author

Hülya SANER ÖZTÜRK

Doğuyaka Mah. 1219 Sok. No:3

Begonya Park 2 Sitesi Ablok/Daire :3

Muratpaşa/ ANTALYA

Tel: 05336628841

e.Mail: hulya-saner@ hotmail.com

<sup>1</sup> Antalya Atatürk Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Antalya.

## GİRİŞ

İndirekt hiperbilirubinemi (İHB) yenidoğan döneminin en sık görülen problemlerinden biridir.<sup>1,2</sup> Terimde doğan bebeklerin %30-50, prematürelerin ise %60-80 kadarı yaşamın ilk günlerinde bu sorunu yaşamaktadır. İHB çoğu yenidoğanda fizyolojik olarak ortaya çıkar. Gözle fark edilen İHB, hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olan bilirubinin, erişkin serumda 2mg/dl, yenidoğanda 5-7 mg/dl (damarsal dağılım özelliği nedeniyle) üzerine çıkıp cilt ve sklerayı sarıya boyaması ile oluşur.<sup>3,4,5</sup> Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre yenidoğanlarda ortaya çıkan hiperbilirubineminin şiddet ve süresi; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, besleme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişmektedir. Artmış bilirubin üretimi, hepatik alımın yetersiz olması, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış enterohepatik sirkülasyon yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır.<sup>3,6</sup> Sarılık genellikle geçici bir durum olup tedavi gerektirecek yüksekliğe erişmese bile, yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk hafta içerisinde hastaneye yatışların en sık nedenidir. Erken oluşan şiddetli hiperbilirubinemi genellikle bilirubin yapımının artması, geç oluşan tip ise genellikle bilirubin yapımının atılımının azalmasıyla ilgilidir. Ciddi

İHBsi olan yenidoğanların bilirubin ensefalopatisi riski nedeniyle acil tedavi edilmeleri gerekmektedir. Olguların çoğunda fototerapi yeterli olmakta, bazı olgularda kan değişimi gibi daha ileri tedavi yöntemleri gerekebilmektedir.

Bu çalışmada hiperbilirubinemi nedeni ile yatırılan sağlıklı term bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri, indirekt hiperbilirubinemi açısından günümüz risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu sorunun bölgemizdeki durumunun gözden geçirilmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, yatırılarak tedavi edilen gebelik yaşı 34 hafta ve üzerinde olan 447 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğan incelendi. Çalışmada 2010-2012 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YDYBÜ) yatan bebekler retrospektif olarak değerlendirilmiş olup çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde doğan; günlük takip sırasında hiperbilirubinemisi tespit edilip yatırılan bebekler, sağlam çocuk polikliniği izlemlerinde sarılık tespit edilip yatırılan bebekler, hiperbilirubinemi nedeniyle hastanemize sevk edilen hiperbilirubinemili bebekler, acil

polikliniğimizde sarılığı tespit edilen hastalar dâhil edildi. Olguların ailelerinden yatış sırasında aydınlatılmış hasta onam formları okutularak onam alındı. 34 haftanın altındaki prematüre bebekler, asfiksi, konjenital kalp hastalığı, konjenital anomalili bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmada hastalar değerlendirilirken gün, cinsiyet, kontüzyonel yaş, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatış anındaki ağırlığı, yatış anındaki bilirubini, çıkış anındaki bilirubini, kan grubu uyumu-uygunsuzlukları ve hastada hiperbilirubinemiye neden olabilecek risk faktörleri geriye dönük olarak taranarak değerlendirildi. Beş bebek eksik veri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Gebelik haftası (GH) son adet tarihine göre ve/veya obstetrik yansınım ölçümüne göre saptandı. Yaşamının ilk 24 saati içindeki yenidoğanlar Türk Neonatoloji Derneği'nin tanı ve tedavi protokollerine göre "New Ballard" skorlaması ile kontrol edildi. Doğum haftaları kontrol edildi. Yenidoğan servisine İHB nedeniyle kabul edilen her hastadan kuru biyokimya tüplerine alınan venöz kan örnekleri ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında, total ve direkt bilirubin düzeyi ölçüldü. Hastaların yatışlarında ve takiplerinde total serum bilirubin düzeyleri, hemogramları, retikülosit sayıları, periferik kan yaymaları, direkt/indirekt coombs testleri, anne ve bebek kan grupları, hastaların idrar tahlilleri ve idrar kültürleri, tiroksin (T4), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, c-reaktif protein (CRP), idrarda redükten madde ve glukoz 6-fosfat

dehidrojenaz (G6PD) düzeyleri rutin olarak tedavi gören her hastada incelendi. Annenin kan grubu 0 bebeğin kan grubu A veya B olup direkt coombs testi pozitif saptanan ya da test negatifken kan yaymasında hemoliz bulguları, belirgin sferositoz veya hematokrit düşüşü olan yenidoğanlar AB0 uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Anne kan grubu Rh negatif, bebek kan grubu Rh pozitif olan yenidoğanlar Rh uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Anne sütüyle beslenmede sorun yaşamış ve yaşamının ilk haftasında fizyolojik kayıptan fazla (%10 un üzerinde) ağırlık kaybı olmuş yenidoğanlar erken anne sütü sarılığı olarak değerlendirildi, bu olgular serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testlerindeki anormallikler açısından gözden geçirildi. Doğumu takiben kilo alımı yeterli olan fizik ve laboratuvar bulgularının indirekt hiperbilirubinemi dışında normal olduğu, sadece anne sütü ile beslenmiş yenidoğanlarda başka bir neden bulunmadığında indirekt hiperbilirubinemi sebebi olarak geç anne sütü sarılığı olabileceği düşünüldü. Uzamış sarılığı olan (14 günden daha uzun süren hiperbilirubinemili olgular) yenidoğanların metabolik hastalık açısından ileri incelemeleri yapıldı. Katater ile alınan idrar kültüründe >10000cfu/ml üremesi kültür pozitif olarak kabul edildi, hastalara idrar yolu enfeksiyonu tanısı konuldu.

Fototerapi ve kan değişimi Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerinde bildirilen total

serum bilirubin (TSB) değerlerine göre uygulandı.

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS), Power Analysis and Sample Size (2007&PASS), 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YDYBÜ) izlenen toplam 447 olgu üzerinde yapılmıştır. Bebeklerin %55,7'si erkek (n:249) ve %44,3'ü (n:198) kız idi. Bebeklerin annelerinin yaşları 14 ile 46 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş  $29,19 \pm 5,41$ 'dir. Gebelik sayıları incelendiğinde; annelerin %41,8'inin bir gebeliği (n:187), %27,1'inin iki gebeliği (n:121), %18,6'sının üç gebeliği (n:83), %8,5'inin dört gebeliği (n:38) ve %4'ünün beş ve daha üzeri sayıda gebeliği (n:18) olduğu görülmektedir.

Olguların %41,8'i (n:187) sezaryen doğum yaparken; %58,2'si (n:260) normal doğum yapmıştır. Bebeklerin beslenme şekilleri incelendiğinde; %92,2'sinin sadece anne sütü ile beslendiği görülürken (n:412); %6'sının anne sütü ve mama (n:27); %1,8'inin ise sadece mama (n:8) ile beslendiği görülmektedir (**Grafik 1**). Bebeklerin doğum kiloları 1980g ile 5400g arasında değişmekte olup ortalama  $3224,90 \pm 520,84$ g'dır. Bebeklerin doğum kiloları sınıflandırıldığında; %7,6'sı 2500g altı (n:34); %86,8'i 2500-4000g arası (n:388) ve %5,6'sı 4000g (n:25) üzeridir. Bebeklerin yatış kiloları 1750g ile 5000g arasında olup ortalama  $3020,52 \pm 512,58$ g'dır. Tartı kaybını yüzde olarak değerlendirdiğimizde ise; 0 ile 32 arasında değişmekte olup ortalama  $5,93 \pm 5,22$ 'dir. Tartıdaki kilo kaybı %10'un altında olan bebek oranı %81 iken (n:362), kilo kaybı %10 ve üzerinde olan bebek oranı %19 (n:85) olarak görülmektedir. Hipernatremi bebeklerin %26,2'sinde (n:117) saptanmıştır (**Tablo 1**). Gestasyon yaşları 34 hafta ile 43 hafta arasında değişmekte olup ortalama gestasyon yaşı  $38,23 \pm 1,68$  haftadır. Gestasyon haftaları sınıflandırıldığında; bebeklerin %16,6'sının 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında (n:74); %63,1'inin 37 hafta ile 39 hafta 6 gün arasında (n:388) ve %20,4'ünün 40 hafta ve üzerinde (n:91) olduğu görülmektedir. Bebeklerin gestasyon haftalarına göre ağırlık persantil dağılımları incelendiğinde; %3,4'ünün düşük doğum ağırlıklı (small for gestational age, SGA)

(n:15), %5,8'inin doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla (large for gestational Age, LGA) (n:26) ve %90,8'inin doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (appropriate for gestational Age, AGA) (n:406) olduğu görülmektedir.

Etiyolojik faktör olarak en sık nedeni bilinmeyen fizyolojik sarılık %36 (n:159) görülürken; hemolitik sarılık %31,2 (n:136) , polisitemi %13 (n:58), geç anne sütü sarılığı %8,3 (n:37), üriner sistem enfeksiyonu %6,3 (n:28), hipotiroidi %5,8 (n:26), diabetik anne bebeği % 4,3 (n:19), sepsis %3,8 (n:17), sefal hematoma %2,9 (n:13), caput succadaneum %2,2 (n:10), glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği %2 (n:9) oranında görülmüştür. Hemolitik sarılıkları kendi aralarında sınıflandırdığımızda AB0 uygunsuzluğu %16,5 (n:72), Rh uyumsuzluğu % 6,7 (n:28), AB0 ve Rh uyumsuzluğu % 6,3 (n:28), minör kan grup uygunsuzluğu %1,7 (n:8) oranında görülmüştür. Doğum kilolarına göre olguların yatıştaki ve çıkışlarındaki total serum bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Cinsiyetlere göre olguların yatıştaki ve çıkışlarındaki total serum bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Normal doğum ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki total serum bilirubin düzeyleri, sezaryen ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki total serum bilirubin düzeylerinden istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Olguların yatıştaki ve çıkışlarındaki bilirubin düzeyleri

gebelik haftalarına göre de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Doğum kilolarına göre sarılık başlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Gestasyon haftalarına göre sarılık başlama süreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ) 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğan bebeklerin sarılık başlama süreleri  $81,72\pm 48,95$  saat iken ( $p<0,05$ ), 37 hafta ve 39 hafta 6 gün arasında doğan bebeklerin sarılık başlama süreleri  $87,43\pm 45,43$  saat, 40 haftanın üzerinde doğan bebeklerin sarılık başlama süreleri  $99,31\pm 41,92$  saat olarak ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. İkinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ )

Hemolitik sarılık gelişen olguların sarılık başlama süresi  $68,56\pm 47,48$  saat olarak tespit edilirken hemolitik sarılık olmayan olgularda sarılık başlama süresi  $98,37\pm 41,55$  saat olarak bulunmuştur. Hemolitik sarılık gelişen olgularda sarılık başlama süresi istatistiksel olarak düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Hemolitik sarılık gelişen olguların yatış TSB değerleri  $18,03\pm 4,09$ mg/dl iken hemolitik sarılık görülmeyen olgularda  $19,94\pm 3,15$ mg/dl bulunmuştur. Hemolitik sarılık görülen olguların yatış total serum bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ( $p<0,01$ ). (Grafik 2). Bu iki grup fototerapi süreleri açısından incelendiğinde hemolitik sarılık görülen olgularda fototerapi süreleri  $2,41\pm 1,43$  saat iken, Hemolitik sarılık



olmayan olgularda  $2,06 \pm 1,32$  saat bulunmuştur. Hemolitik sarılık gelişen olgularda fototerapi süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p < 0,05$ ) (Grafik 3). Hemolitik sarılık görülen olgularda taburculuk süresi  $4,94 \pm 3,48$  gün iken Hemolitik sarılık görülmeyen olgularda  $3,70 \pm 2,58$  gün bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p < 0,01$ ). Hemolitik sarılık görülen olgularda %3,3 (n:5) oranında kan değişimi tedavisi uygulanırken Hemolitik sarılık görülmeyen olgularda %2 (n:2) oranında kan değişimi tedavisi uygulanmıştır. Kan değişimi tedavisi uygulanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ )

Bebeklerin %99,8'ine (n:440) fototerapi uygulanırken, kan değişimi tedavisi uygulanan bebek oranı %1,6 (n:7) bulunmuştur. Fototerapi süresi 1 gün ile 15 gün arasında değişmekte olup ortalama fototerapi süresi  $2,18 \pm 1,37$  gündür. Bebeklerin taburculuk süreleri 1 gün ile 20 gün arasında değişmekte olup ortalaması  $4,12 \pm 2,97$  gündür.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Sarılık yenidoğan döneminde görülen sık ve önemli sorunlardan birisidir. Yenidoğan döneminde miadında doğan, yenidoğanların %50-75' inde sarılık görülmektedir.<sup>1,2</sup> Ancak bu bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve bunun sonucunda da nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir.<sup>3-5</sup> Bu nedenle bütün sarılık olgularına aynı önem ve ciddiyetle

yaklaşılmalıdır. İndirekt hiperbilirubinemi; normal doğumun, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve annenin kadın doğum-bebek izlem ünitesinden erken taburcu olması nedeni ile sık görülmekte ve izlemi zorlaşmaktadır.

Yaşamın ilk günlerinde görülen indirekt hiperbilirubinemi yüksekliği bebekte birçok etiyolojik faktör ile oluşmakta ve bu riskli bebekler için hayati önem taşımaktadır. Gebelik haftası 35 hafta ve daha büyük yenidoğan bebekler için risk faktörleri olarak kan grubu uyumsuzluğu, G6PD eksikliği, polisitemi, sefal hematoma, diyabetik anne bebeği, aşırı tartı kaybı, anne sütüyle beslenme, erkek cinsiyet, rakım, fototerapi almış kardeş öyküsü, trizomi 21, oksitosin indüksiyonu gösterilmektedir.<sup>6-8</sup>

Çalışmamızda 447 bebek ele alındı. Bu bebeklerin %55,7 si erkek (n=249) , %44,3 ü (n=198) kız idi. Hiperbilirubinemi için erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>3-</sup>

<sup>7</sup> Literatürde bu oran 1 ila 1,5 arasında değişmektedir. Alaaddin ve ark. erkek cinsiyetini %55 ile Kılıç ve ark. %55, Narlı ve ark. %55,8 bulurken, Özkaya ve ark. erkek/kız oranını 61/39 olarak bildirmişlerdir.<sup>5-7</sup> Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1,25 bulunmuştur. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Cinsiyetlerine göre yatış bilirubin seviyeleri karşılaştırıldığında; bebeklerin yatıştaki ve çıkışlarındaki total serum bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak

literatürde erkek bebeklerin yatış serum bilirubin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.<sup>9,10</sup>

Yapılan çalışmalarda normal spontan doğum (NSD) ile doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri, sezaryenle doğanlara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>11-14</sup> NSD sırasında gelişen travma (uzamış travay ve vakum ekstraksiyonu gibi yöntemler uygulanan bebekler) sarılık için risk faktörü oluşturmaktadır. Normal doğum sırasında oluşan travma ve komplikasyonlar hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da olguların % 41,8'i (n=187) sezaryen doğum ile %58,2'si (n=260) NSD ile dünyaya gelmiştir. Total bilirubin seviyeleri ele alındığında ise NSD ile dünyaya gelen bebeklerin yatış total bilirubin seviyeleri sezaryen ile dünyaya gelen bebeklerden yüksek bulunmuştur.

Gebelik sayısı arttıkça annenin beslenme ile tecrübesi artacağı ve beslenme daha etkili olacağı için hiperbilirubinemi insidansı azalmaktadır.<sup>15,16</sup> Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da incelenen bebeklerin %59,9 u annenin yaşayan ilk bebeğidir.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda ünitemize yatan bebeklerin %41,8'i ilk gebelikten dünyaya gelmiştir. Gebelik sayısı arttıkça annenin tecrübesi artacağı ve beslenme daha etkili olacağı için hiperbilirubinemi insidansı azalmaktadır. Bu sonuçlar da uygun ve etkili emzirme danışmanlığının önemini vurgulamaktadır.<sup>17</sup>

Literatürde düşük doğum ağırlığının (DDA) sarılık etiolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.<sup>18-22</sup> Bircan ve ark sarılıklı bebeklerde DDA'nı %2,4 olarak bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Ancak bizim çalışmamızda doğum kilosu ile hiperbilirubinemi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bunun nedenini çalışmaya alınan sağlıklı prematüre bebeklerin değerlendirilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Prematüre bebeklerde bilirubin artışı term bebeklere göre daha erken, daha uzun sürede ve genellikle daha yüksek düzeylerde olur. Preterm doğum fizyolojik sarılığın süresini ve şiddetini arttırabilir. Pretermelerde eritrosit kitlesi fazla, eritrosit yaşam süresi kısa olmasından dolayı artmış bilirubin yüküne karşılık karaciğerdeki üridil-difosfoglukroniltransferaz (UDP-GT) ekspresyonundaki gecikme nedeniyle bilirubin klirensi azalmıştır.<sup>3</sup> Çalışmamızda gestasyon haftası ile hiperbilirubinemi gelişme süresinde anlamlı ilişki saptanmıştır, 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğan bebeklerin sarılık başlama süreleri diğer haftalardan düşük bulunmuştur.

Patolojik tartı kaybı, yenidoğan bebekte hiperbilirubinemi için bir risk faktörüdür. Patolojik düzeyde tartı kaybı, bebeğin yeterli beslenmediğini ve enterohepatik döngünün arttığını gösterir. Yetersiz beslenen yenidoğan bebeklerde mekonyum çıkışının azalması sarılığın artmasına neden olmaktadır. Bu patolojik tartı kaybına çoğunlukla hipernatremi de eşlik etmektedir. Salas ve ark. nın yaptıkları

çalışmada yenidoğanlarda tartı kaybının fazla olması ile hiperbilirubinemi arasında kuvvetli ilişki olduğu tespit edilmiştir.<sup>23</sup> Çalışmamızda %10 üzerinde tartı kaybı %28,9 bebekte, hipernatremi ise bebeklerin %26,2'sinde bulunmuştur. Okan ve ark patolojik tartı kaybını %11,1, Çayönü ve ark. %8 oranında tespit etmişlerdir. Bu değerler bizim çalışmamızdan düşüktür.<sup>24,25</sup> Niestijl ve ark. nın çalışmasında hiperbilirubinemi gelişmesini önlemek için fizyolojik ağırlık kaybı olan bebeklerde anne sütü ile sık beslemelerini ve patolojik ağırlık kaybı olanlarda ise anne sütüne ek olarak mama desteği önermişlerdir.<sup>26</sup> Bizim çalışmamızda bebeklerin beslenme şekilleri incelendiğinde; %92,2 oranında sadece anne sütü (AS), % 6 oranında anne sütü ve mama, %1,8 oranında ise sadece mama kullanımı vardır. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki patolojik tartı kaybı oranının yüksek olmasını açıklamaktadır (**Grafik 1**). Anne sütüyle beslenme yetersiz olabilmesi ve kalori eksikliğinden dolayı hiperbilirubinemi için risk faktörüdür.

İndirekt hiperbilirubineminin en sık rastlanan sebepleri kan grubu uyumsuzluklarına bağlı hemolitik hastalıklardır. Bizim çalışmamızda en sık rastlanan nedenlerinden birisi olan AB0 uyumsuzluğu vakalarımızın %22,8'inde görülmüştür. AB0 uyumsuzluğu oranlarını, Bolat ve ark. %29,2 Bircan ve arkadaşları %24,1, Ünal ve arkadaşları %14,8 Guaran ve arkadaşları %10, Vitrinel ve arkadaşları %33,4, Polat ve arkadaşları %31,6 olarak tespit

etmişlerdir.<sup>20,29-33</sup> Rh uyumsuzluğu ise bizim çalışmamızda %13 oranında görülmekteydi. Bu oran, Bolat ve ark çalışmalarında %6,4, Alaaddin ve ark. Çalışmalarında %8,75, Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında %10, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmalarında %8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmalarında %8 bulunmuştur.<sup>7,20,29-31,33</sup> AB0+Rh

uygunsuzluğunun birlikte görülme oranı %6,3 idi. Alaaddin ve ark. %6,4 Rh, %2,5 AB0+Rh uyumsuzluğu; Kılıç ve ark.%7,9 Rh, %2,9 AB0+Rh uyumsuzluğu; Narlı ve ark.%13,2 Rh, %10,4 AB0+Rh uyumsuzluğu; Özkaya ve ark. %9,6 Rh, %4,8 AB0+Rh uyumsuzluğu saptamışlardır.<sup>5,22,32</sup> Bizim çalışmamızda ayrıca %1,7 oranında minör kan grubu uyumsuzluğu görülmüştür. Literatürde bu oran %3 idi.<sup>34</sup>

Rh uyumsuzluğu zaman içerisinde modern jinekolojik yaklaşımlar sonucunda azalmaktadır. ABO uyumsuzluğu hala önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir. Hayatın ilk 24 saati bebek izleminde çok büyük önem taşımaktadır. Anne ve bebek kan grupları belirlenmeli, transkütan ve serum bilirubin düzeyleri takip edilmeli, patolojik seviyedeki indirekt hiperbilirubinemili olgular gözleme alınarak tedavi edilmelidir.

G6PD eksikliği özellikle Akdeniz bölgesinde sık görülen, genellikle 24. saatten sonra ve 72 saatten önce İHB 'ye neden olan bir enzim defektidir. Fototerapi alan ve ya fototerapi ye iyi cevap vermeyen, aile hikayesi ve ya

etnik/coğrafik kökeni (Akdeniz, Orta doğu, Arap yarımadası, Afrika, Güneydoğu Asya) G6PD eksikliği düşündürülen olgularda enzim düzeyi ölçülmelidir.<sup>35</sup> Bir çalışmada kernikterus gelişen 61 olgunun 19'un da (%31,5), hiperbilirubinemi nedeninin G6PD eksikliği olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ülkemiz de Marmara Bölgesinde sarılıklı yeni doğanlarda G6PD eksikliği %3,8, Çukurova Bölgesinde de %8,3 olarak bildirilmiştir.<sup>36</sup> Atay, Bozkurt, İpek tarafından 624 hastada yapılan bir çalışma da 24 hastada %3,85 G6PD eksikliği tespit edilmiştir.<sup>37</sup> Bu çalışmada İHB nedeni olarak 9 hastada %2 oranında G6PD yüksekliği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda G6PD oranın diğer çalışma oranlarına göre düşük bulunmuştur.<sup>37</sup>

Hipotiroidi ülkemizde yenidoğan döneminde tarama programı içerisinde yer almaktadır. Hipotiroidi yaygın, birçok komplikasyonu bulunan aynı zamanda kolay tedavi edilebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda ele aldığımız 447 bebekten 26'sında hipotiroidi saptanmıştır. Ülkemizde hipotiroidi sıklığı yapılan çalışmalarda indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisinde %1,2 ile %3,9 gibi farklı oranlarda saptanmıştır.<sup>37</sup> Bizim çalışmamızda bu oran %5,8 olarak bulunmuştur.

Sepsis bilirubin ensefalopatisi için önemli bir risk faktörüdür. Bazı vakalarda bilirubin yüksekliği sepsisin ilk ve tek bulgusu olabilmektedir.<sup>38</sup> Çalışmamızda %3,8 olguda sepsis tespit edilmiştir. Ülkemizde Kılıç ve ark.

140 vakanın 38'inde %12,8 oranında sepsis, 2'sinde akciğer enfeksiyonu, 17'sinde omfalit tespit etmişlerdir.<sup>6</sup> Tekinalp ve ark. %7,2 oranında sepsis, omfalit, pnömoni tespit etmişlerdir.<sup>39</sup> Çalışmamızda üniteye direkt sepsis tanısıyla yatırılıp sonradan sararan olgular çalışma dışı bırakılmış olup, indirekt hiperbilirubinemi tetkik nedeniyle yatırılan 35 hafta ve üstü olguların çalışma kapsamına dahil edilmiş olması nedeniyle sepsis oranı düşük olabilir.

Üriner sistem enfeksiyonu 2 ayın altındaki, ateşli bebeklerde %5-15 prevalansına sahip, yaygın klinik bir sorundur. Yılmaz ve ark. nın çalışmasında 667 uzamış sarılıklı yenidoğan da %9,9 sıklıkla üriner enfeksiyonun sarılık nedeni olduğu bildirilmiştir.<sup>40</sup> Bilgen ve ark %7,8, Ünal ve ark ise %1 oranında üriner enfeksiyon saptamışlardır.<sup>17,40</sup> Bizim olgularımızda 28 bebekte %6,3 idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Bu bebeklerde idrar kültürü kateterizasyon ile alınıp enfeksiyon tespit edilen bebeklerde ultrasonografi yapıp risk faktörü olan bebekler çocuk nefrolojisiyle beraber takip edilmiştir.

Geç anne sütü sarılığı 3-5 günden sonra yavaş artan hiperbilirubinemi ile karakterize olup anne sütündeki bazı maddelerle ilişkilidir. Bilirubin yüksekliği 2-3 hafta, bazen 2-3 ay sürer, sonra yavaş yavaş azalarak bir kaç ay içinde normale döner. Bebeklerde hemoliz bulgusu ve ya hastalık belirtisine rastlanmaz. Tanı diğer patolojik nedenler ekarte edilerek konur.<sup>13,42</sup>

Çalışmamızda da geç anne sütü sarılığı %8,3 oranında bulunmuştur

Çalışmamızda, hemolitik sarılık gelişen olguların sarılık başlama süresi ve yatış bilirubin düzeyleri anlamı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. Hemolitik sarılığı olan bebeklerde yatış bilirubinlerinin daha düşük saptanması bu bebeklerin bilirubin düzeylerinin sık aralıklarla takip edilmesine daha erken ve düşük seviyelerde yatışlarının yapılmasına ve fototerapi tedavilerine başlanmasına bağlamaktayız (Grafik 2).

Hemolitik sarılık görülen olgularda fototerapi süreleri daha yüksek bulunmuştur. Hemolitik sarılığı olmayan bebeklerde fototerapi süresi  $2,06 \pm 1,32$  gün iken hemolitik sarılığı olan bebeklerde  $2,41 \pm 1,43$  gündür (Tablo 2). Ayrıca hemolitik sarılığı olan bebeklerde kan değişimi oranı da anlamlı düzeyde yüksektir (Grafik 3).

Ünitemizde yatıp tedavi alan bebeklerin %100'üne fototerapi uygulanmıştır. Fototerapi ile ilgili komplikasyonlar; deri döküntüleri, diyare şeklinde olmuştur, diğer komplikasyonlar gelişmemiştir. Ağır hiperbilirubinemi ile seyreden nörotoksositeye yol açabilecek hiperbilirubinemi seviyelerinde AAP önerisine göre kan değişimi uygulanmıştır. Çalışmamızdaki 447 olgudan ancak 7 sine kan değişimi yapılmıştır. Bu olguların büyük bir kısmını dış merkezlerden ünitemize refere edilen bebekler oluşturmaktadır. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür.<sup>22,30,42</sup> Bizim ünitemizdeki kan

değişimi oranının düşük olması bebeklerin risk faktörlerinin erken zamanda belirlenerek sık aralıklarla kontrole çağırılarak uygun tedavi protokollerinin izlenmesine bağlamaktayız.

Sonuç olarak; çalışmamızda en sık etyolojik nedenler olarak anne sütü sarılığı, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis, hemolitik nedenler ve konjenital hipotiroidi saptanmıştır. ABO uygunsuzluğu hala önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir. Modern perinatoloji çalışmaları ile birlikte önemli risk faktörü olan Rh uygunsuzluğunun eskiye göre azalma görülmektedir. Sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin %94,1'inin doğumunun bir sağlık kuruluşunda olduğu düşünüldüğünde, hastaneden taburcu edilen bebeklerin hiperbilirubinemi gelişmesi yetersiz izlemlerinin olduğunu düşündürmektedir. Yenidoğan bebekler term ve sağlıklı olsalar bile, taburcu olmadan önce hiperbilirubinemi açısından risk etmenleri değerlendirilmeli, risk etmenleri taşıyan bebekler daha yakın takip edilmelidir. Ciddi hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisinin hiperbilirubinemiye bağlı hasarların ortaya çıkmasını önleyeceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Oran O, Gurakan B. Bilirubin Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16:667- 669.
2. Suskan E, Öcal G, Berk R. Yenidoğan hiperbilirubinemisinde Fototerapi. Çocuk Hastalıkları Dergisi. 1986;1(1):24-28.

3. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Neyzi O. Ertuğrul T. (ed) 3.baskı. 2002;p.402-421
4. American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infants 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.
5. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz I. The evaluation of indirect hyperbilirubinemia cases in newborn Period. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2005;14(1):20-5.
6. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen I, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve sub grup (Kell, c,e) uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi. 2000;35:30-5.
7. Yorulmaz A, Yücel M, Sert S, Özdem S, İstanbullu H.A. Yenidoğan Ünitesine sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve risk faktörlerinin araştırılması. Journal of Contemporary Medicine. 2018;8(1):7-13.
8. Kliegman RM. Nelson pediatrics. In: Ambalavanan N, editor. Jaundice and hyperbilirubinemia in newborn. Philadelphia: 2011;p.603.
9. Chou S.C. , Palmer R.H. , Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. Pediatrics. 2003;112:1264-1273.
10. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM. et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. Pediatrics. 1999; 104:1198-1203.
11. Jaundice MJ. Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn (fifth ed). In: Avery G, Fletcher M.A. MacDonald M.G. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p.765-820.
12. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1995;96:727-729.
13. Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. Jaundice Lippincott Co. 2000,197-206.
14. Ding G, Zhang S, Yao DQ, et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. Chin Med J. 2001;114(4):344-7.
15. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed, Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2006;p.1419-65.
16. Kültürsay N, Çalkavur indirekt hiperbilirubinemi nedenler ve tanı. Güncel Pediatri. 2006;2:21-5.
17. Ünal S, Eker S. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2008;17(4):223-9

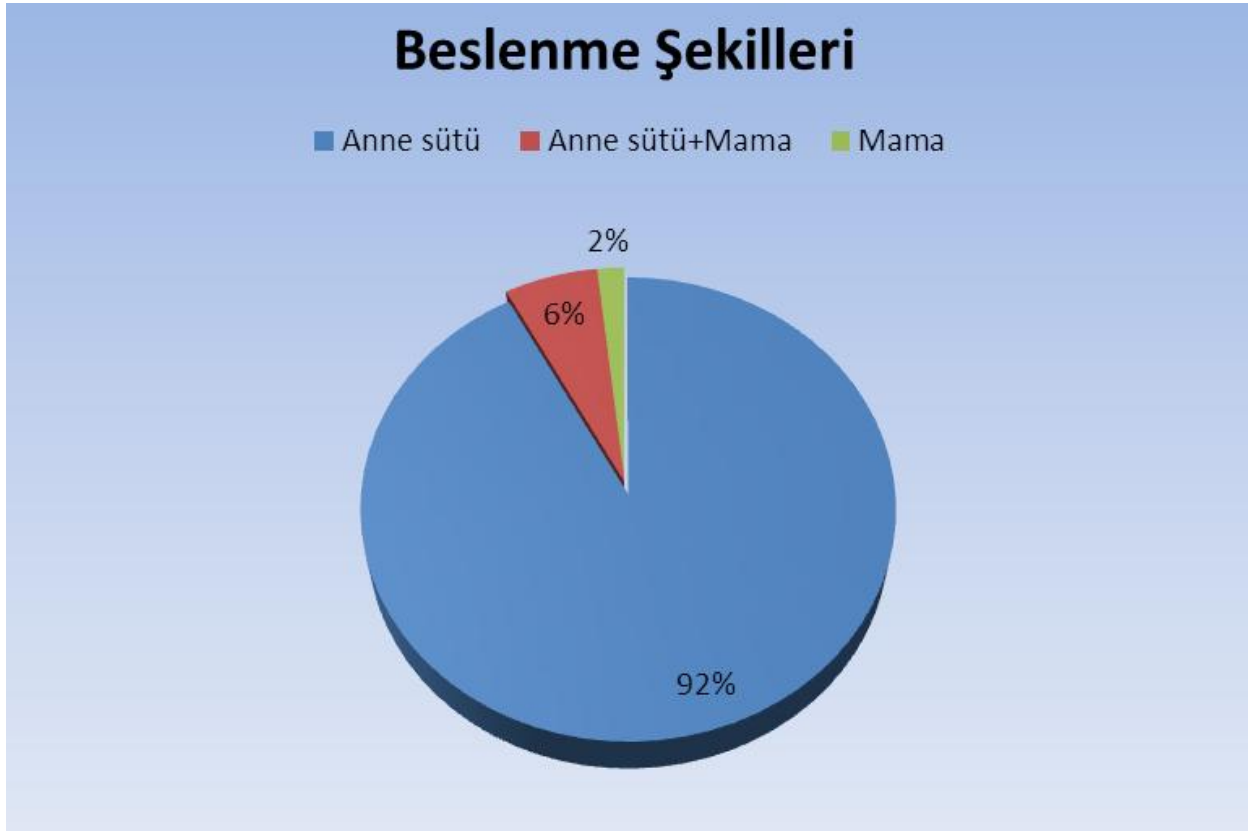
18. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term Neonate. *Pediatrics*. 1984;73:520-525
19. Gale R, Seidman DS, Dolberg S. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1990;10:82-6.
20. Guaran RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88,000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obstetrics and Gynaecology*. 1992;3:186-192.
21. Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia, *Med Assoc Thai*. 1993;76:424-8.
22. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi*. 1984;2:109-118,
23. Salas AA, Salazar J, Burgoa CV, De-Villegas CA, Quevedo V, Soliz A. Significant weight loss in breast fed term infants readmitted for hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr*. 2009;9(1):82.
24. Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhuğlu A. Hyperbilirubinemia risk factors and frequency of healthy term infants. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2006;15(4):144-50.
25. Çayönü N, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Güran Ö, Nuhuğlu A. İndirect hyperbilirubinemia changes of new born babies in the last decade. *ŞEEAH Tıp Bülteni*. 2011;45(3):85-93.
26. Niestijl AL, Sauer PJ. Breastfeeding during the first few days after birth: sometimes insufficient. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:504-5.
27. Gartner LM, Kwang SL, Kenan WJ. Effect of photo therapy on albumin binding of bilirubin. *Pediatrics*. 1985;75:401-6.
28. No authors listed. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1994;94:558-65.
29. Vitrinel A, Yavrucu S, Raif AO. 1987-1990 yılları arasında kliniğimizde izlenen yenidoğan sarılıkları. *Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi*. 1992;32:81-83.
30. Polat A, Öktem F, Koç H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatr*. 1993;2,26-30.
31. Rooney JG, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn infant. *American Journal of Disease of Childhood*. 1971;122:39-42.
32. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Pediatrics*. 2001;108:763-765.

33. Dağoğlu T, Ovalı F. Yenidoğan Sarılıkları. Ed: Dağoğlu T. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2000; p.441-7.
34. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi. 2002;p.402-420.
35. Chou RH, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. Pediatrics. 2003;112:1264-73.
36. Büyükokuyan ME, Süleyman H. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. Türkiye Klinikleri J MedSci. 2001;21:415-9.
37. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. J Trop Pediatr. 2006;52:56-8.
38. Lascari AD. 'Early' breast-feeding jaundice: clinical significance. J Pediatr. 1986;108:156-158.
39. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit S. Yenidoğan döneminde uzamış sarılık. 82 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1996;39:441-8.
40. Yılmaz H, Öz E, Kibar AE, Peltek N, Kara N, Ünal Kızılateş S, et al. Evaluating Babies With Extended Jaundice For Urinary Tract Infection. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2007;16:25-32.
41. Bilgen H, Özek E, Unver T, Bıyıklı N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. Turk J Pediatr. 2006;48:51-5.
42. Ünal S, Eker S. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr; 2008;17(4):223-9



**Tablo 1.** Bebeklere İlişkin Bilgilerin Dağılımı

			<b>Ort±SD</b>	<b>Min-Max</b>
Doğum Kilosu (gr)			3224,90±520,84	(1980-5400)
Yatış Kilosu(gr)			3022,52±512,58	(1750-5000)
Tartı Kaybı %			5,93±5,22	(0-32)
Gestasyon Yaşı (hf)			38,23±1,68	(34-43)
Fototerapi Süresi (gün)			2,18±1,37	(1-15)
Taburculuk süresi (gün)			4,12±2,97	(1-20)
		<b>n</b>	<b>%</b>	
Doğum Kilosu	<2500 g	34	7,6	
	2500-4000 g	388	86,8	
	≥4000 g	25	5,6	
Tartıdaki Kilo kaybı	<% 10	362	81,0	
	≥%10	85	19,0	
Hipernatremi	Evet	117	26,2	
	Hayır	330	73,8	
Gestasyon Haftası	34-36 6/7	74	16,6	
	37-39 6/7	282	63,1	
	≥40	91	20,4	
Cinsiyet	Erkek	249	55,7	



**Grafik 1.** Bebeklerin beslenme şekillerinin değerlendirilmesi

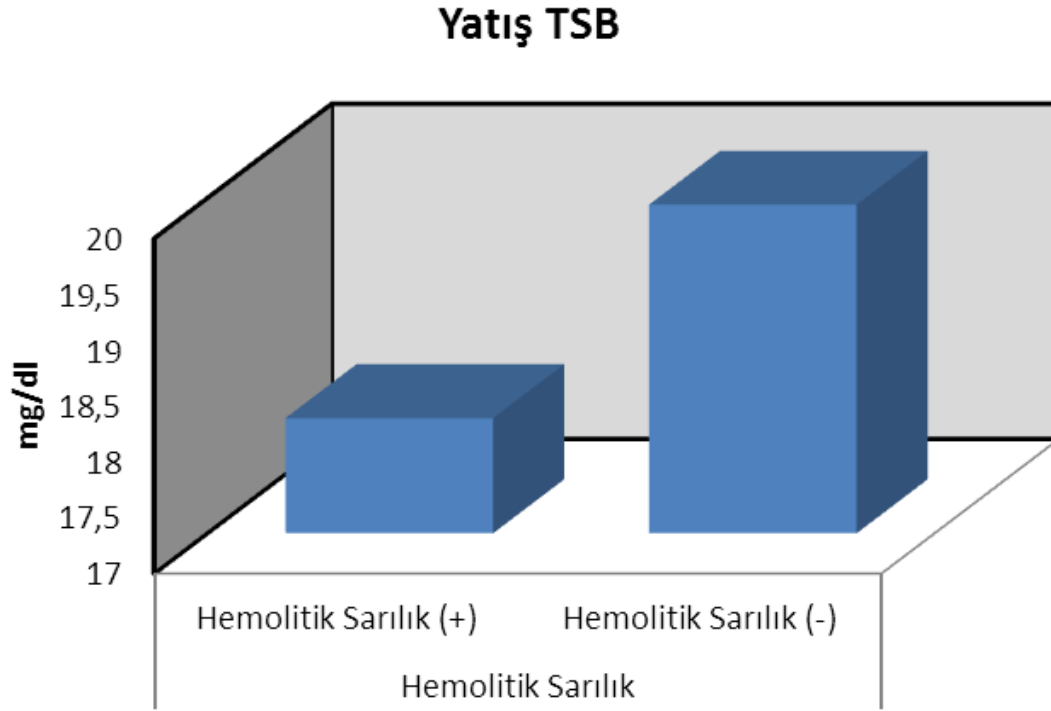
**Tablo 2.** Hemolitik Sarılık durumuna göre değerlendirmeler

		Hemolitik Sarılık		P
		Hemolitik Sarılık (+) Ort±SD	Hemolitik Sarılık (-) Ort±SD	
Yatış TSB		18,03±4,09	19,94±3,15	0,001**
Fototerapi Süresi		2,41±1,43	2,06±1,32	0,011*
+Taburcu (Medyan)	süresi	4,94±3,48 (4)	3,70±2,58 (3)	0,001**

*Student t test +Mann Whitney U test*  
\**p*<0,05 \*\**p*<0,01

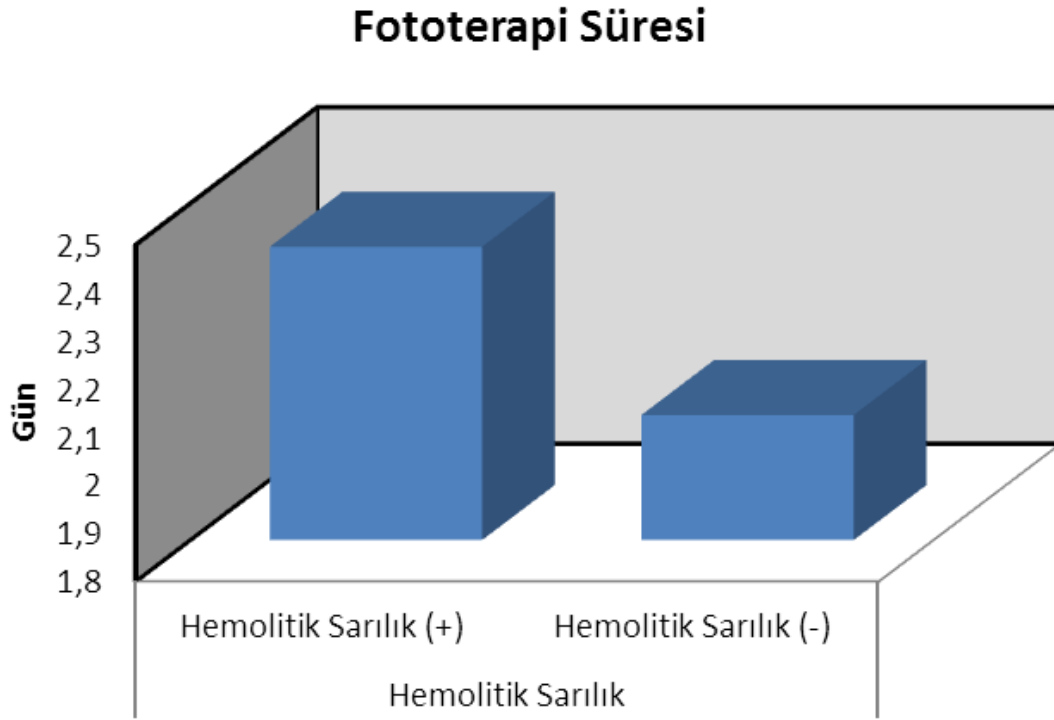
		Hemolitik Sarılık		P
		Hemolitik Sarılık (+) n (%)	Hemolitik Sarılık (-) n (%)	
EXCHANGE	Evet	5 (%3,3)	2 (%0,7)	<b>0,035*</b>
	Hayır	147 (%96,7)	293 (%99,3)	

*Fisher's Exact test* \**p*<0,05



**Grafik 2.** Hemolitik sarılık görülen olgularda yatış TSB düzeyleri

\*Hemolitik sarılık görülen olguların yatış total serum bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak düşüktür ( $p<0.01$ ).



**Grafik 3.** Hemolitik sarılık görülen ve görülmeyen olgularda fototerapi süresinin karşılaştırılması  
*\*Hemolitik sarılık görülen olguların fototerapi süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0.05$ ).*

## Pakistan, Karaçi'deki Kadınlar Arasında Meme Kanseri Taraması Uygulaması ve Bilgi Tutumu

Erum KHAN<sup>1</sup>, Abdullah BIN KHALID<sup>1</sup>, Adina ANWAR<sup>1</sup>, Nadia SAFEER<sup>1</sup>

### Öz

Kadınlarda meme kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Meme kanseri, dünya genelinde ve Pakistan'da ikinci ölüm nedenidir. Meme kanseri, önlenabilir kanserlerden birisidir. Kendi kendine meme muayenesi erken tarama için çok kolay bir araçtır, ancak meme kanseri ile ilgili farkındalık eksikliği meme kanserinin erken evre tanısında büyük bir engeldir. Araştırmanın amacı, Karaçi'de (Pakistan) Kadınlarda Meme Kanseri taraması ile ilgili bilgi, tutum ve uygulamayı değerlendirmektir. Bu araştırma Karaçi genel popülasyonunda meme kanserinin taranması hakkındaki bilgi, tutum ve pratiği değerlendirmek üzere tasarlanmış kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü 336 gönüllü kadın bireyden oluşmuştur. Anket meme kanser bilgisi ile ilgili 10 soru, kadınların tutumu hakkında 3 soru ve meme kanserinin taranmasıyla ilgili 4 sorudan oluşmaktadır. 336 katılımcıdan % 94'ü (n = 316) evli olan kadınlar ve % 6'sı (n = 20) ya dul idi. Bilindiği kadarıyla, ailede % 31,3'ünde meme kanseri öyküsü vardı ve % 83,2'inde hiçbir aile yoktu. "Kendi Kendine Meme Muayenesi yapıyor musunuz?" sorusuna yanıt veren kadınların çoğunluğu % 72'si kendi kendine meme muayenesini uygulamazken, % 28'i uygulamıştı. Çalışmamız, kadınların meme kanseri taraması açısından yetersiz bilgi, tutum ve uygulama sergilediklerini ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi, meme kanseri

## Knowledge Attitude and Practice Regarding Screening of Breast Cancer Among Women in Karachi, Pakistan

Erum KHAN<sup>1</sup>, Abdullah BIN KHALID<sup>1</sup>, Adina ANWAR<sup>1</sup>, Nadia SAFEER<sup>1</sup>

### Abstract

Breast cancer in women is a major health burden both in developed and developing countries. Breast cancer leads second cause of death in worldwide and as well as in Pakistan. A breast cancer is one of the preventable cancers of the body. Self-breast examination is a very easy tool for early screening but lack of awareness regarding breast cancer is a major hurdle in breast cancer diagnosis at an early stage. The aim of the study is to assess the knowledge, attitude and practice regarding screening of Breast Cancer among Women in Karachi, Pakistan. Study type is cross sectional study and designed to assess the knowledge, attitude and practice about the screening of breast cancer in general population of Karachi. The sample size of this study consisted of 336 volunteer female individuals. The questionnaire contained 10 questions pertaining to knowledge of breast cancer, 3 questions about of attitude of females and 4 questions about screening of breast cancer. Out of 336 participants 94% (n=316) females which were married and 6% (n=20) others were widow. As far as the knowledge was concerned there was family history of breast cancer in 31.3% females and no family history 83.2% patients. Responding to the question about "do you practice SBE (Self Breast examination)" majority of females 72% were in proper practice of SBE while 28% females were not in proper practice. In conclusion, findings showed that the level of awareness of breast cancer i.e. knowledge of about breast cancer alarming signs, risk factors, screening program and breast self-examination were very inadequate.

**Keywords:** Breast self- examination, clinical-breast examination, breast cancer

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:30.10.2018

Kabul Tarihi:15.12.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.476021

### Sorumlu Yazar

Erum KHAN  
B240 Block 9 PIA Housing Society  
Gulistan-e-Johar Karachi  
Tel: 02199261464 - 03412126110  
E-mail: [erumk5577@gmail.com](mailto:erumk5577@gmail.com)

### Article Info

Received:30.10.2018

Accepted:15.12.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.476021

### Corresponding Author

Erum KHAN  
B240 Block 9 PIA Housing Society  
Gulistan-e-Johar Karachi  
Tel: 02199261464 - 03412126110  
E-mail: [erumk5577@gmail.com](mailto:erumk5577@gmail.com)

<sup>1</sup> Dow University of Health Sciences, Karachi. Pakistan

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer found worldwide.<sup>1</sup> It is estimated that more than one million women are diagnosed with

breast cancer annually, and more than 410,000 will die from the disease.<sup>2</sup> Pakistan ranks the highest in the list of reported breast cancers in Asia. It is reported that one in every nine

Pakistani women is suffer from breast cancer incidence rate is high in Asia<sup>3,4</sup>. The statistics show that 51.7 is the age standardized incidence rate found in Pakistan. The rise in the incidence is quiet similar to the western countries.<sup>5</sup> WHO recommended that the regular screening and mortality rate of breast cancer among women may be reduced by up to one third. This can be done with help of screening mammography through early detection. Breast self-examination (BSE) and clinical breast examination (CBE) are other screening methods that are often encouraged.<sup>6</sup> American cancer society recommend that women should get regular screening mammography by their health care professionals for early detection of breast cancer, about the age of 20 to 30 years women get screening every 3 year and annually screening for age of 40s women and older than.<sup>7</sup> The majority of women who have breast cancer were diagnosed in advanced stage which in turn is directly proportional to dismal survival.<sup>8</sup>

One of the most important strategies for early detection reducing breast cancer mortality rate is through using screening tools such as, breast self-examination BSE, clinical breast examination CBE and mammography.<sup>9</sup> BSE is considered to be a simple, cheap, quick, noninvasive, safe intervention. This could be a useful measure for early identification of breast cancer in poor resources countries

where, availability is less to better screening methods. The ratio was found to be 78%.<sup>10</sup> The easiest and noninvasive tools that help in early detection is periodic self-breast examination as well as mammography.

Study from Pakistan reported that a huge number of the participants had limited knowledge and poor practices regarding breast cancer screening.<sup>11</sup> Some organizations recommend that women 20 years and older should identify the normal appearance of their breast without any using other examination techniques. Breast self-awareness is necessary for woman to report any changes in their breast to their primary physician.<sup>12,13</sup> This may be that at a mass level woman may be unaware of this method of screening, may lack the true interpretation of the results or unavailability of mammography in certain areas.

Breast cancer detected at an early stage has very good outcomes as compared to detection at later stages. Studies have shown that breast cancer is among one of those cancers where screening can detect it at an early symptomatic stage or even at asymptomatic stage. It is ironic that even with these easy and less costly tools many of the breast cancers are diagnosed at later stages. The causative factors for late detection of breast cancer includes lack of awareness, presence of stigma, fear about pain during screening test and fear about the disease, shortage of screening test and infrastructure, low literacy, and low-income

levels.<sup>14,15</sup> Further, information seeing signs of breast cancer and screening methods have been insufficient.<sup>9</sup> Therefore, women need to have adequate education regarding breast cancer awareness and identify the breast symptoms in early stage. American cancer society study reported that lack of knowledge about the symptoms and risk of breast cancer are related to delay presentation that is one of the main reason of late detection.<sup>16</sup> Lack of knowledge about initial symptoms of breast cancer or poor access to screening facilities are mainly responsible for late rather than early diagnosis.<sup>13</sup> Breast self-awareness is necessary for woman regards any changes in their breast and report to their primary physician.<sup>14,15</sup> While, women age of 50 to 74 years should get a consistently screening mammography.<sup>17</sup> Mortality rate of breast cancer is rapidly increasing in developing countries due to lack of knowledge and its practice. It observed that most of the women who are not well educated are unaware of early detection some women who are educated but not receiving screening mammography due to her shyness. There are many literature published on this topic but there is still lacking in the women.

The aim of this study was to discover the knowledge, attitude and practice regarding screening of breast cancer in women of Karachi.

## **MATERIAL & METHOD**

### ***Study Design and Study Setting***

A cross sectional study designed to assess the knowledge, attitude and practice about the screening of breast cancer in general population of Karachi. The duration of study was December 2015 to December 2016. The target population was the general population of Karachi. In this study the females were chosen because we assume that the overall Knowledge regarding breast cancer along with different disease was insufficient.

Another important reason chosen women is the age factor because 20 to 60 years women more effected with the disease of breast cancer. Screening methods for early detection especially Breast Self-Examination is recommended after 20 years of age. The degree of knowledge within this high educated group indicates what level of knowledge that could be expected in the general lower educated group.

This study was conducted on voluntary persons in certain places from District Malir, District Central and District East Karachi, Pakistan.

### ***Sampling method and Sample size***

Non-probability, convenience sampling method was used. The voluntary participants were informed about the questionnaire according to the Declaration of Helsinki and were given an appropriate knowledge about the aim of this study. A sample size of 336 general population of Karachi was used which was calculated by assuming 50% prevalence for knowledge and practice about screening of



breast cancer, with a confidence level of 95% and 5% sample error.

All married females above the age of 20 to 60 years were interviewed after the informed consent form was signed as an agreement to join the study without any coercion.

Un-married females who were less than 20 or greater than 60 years were excluded.

### **Method Data Collection**

At first the aim of the study was to inform towards the targeted females was invited to participate and to complete the questionnaire.

An informed consent was taken to those who agree to participate in the planned study.

A validate questionnaire taken from previous research was used<sup>18</sup>. The questionnaire contained 10 questions pertaining to Knowledge of Breast cancers 3 questions about of Attitude of females and 4 questions about screening of breast cancer.

Regarding Knowledge of breast cancer those participants whose 60% of answers at least were correct were classified as having adequate knowledge and vice versa.

Regarding attitude, the participants who could answer at least 2 questions correctly were classified as "Positive attitude".

Regarding practice, the participants who could answer at least 3 questions correctly were classified as "good practice".

### **Knowledge, Attitude and Practice variables**

The **knowledge of the participants** were assess by questions regarding "family history",

"incidence of breast cancer", "risk factors", "sign and symptoms", "diagnostic methods", "at what age SBE should be started, how to perform BSE", "know how often SBE should be done", "how often CBE should be done until a women should reach 40 years", "recommended age for mammography examination should be started".

The **attitude of the participants** were asses by questions regarding "breast cancer occur more commonly in old women" , "breast cancer is curable disease", "long time survival rate is rare".

The **practice of the participants** were assess by questions regarding "do you practice BSE", "how often you practice BSE", "at what age started practicing BSE", "have you ever done CBE".

### **Statistical Analysis**

Data was analyzed by SPSS (Statistical package for the social sciences). Demographic characteristics were simply present in frequency and Pearson Chi Square Test and Fisher Exact Test were used to compare the qualitative variables and quantitative variables.

## **RESULTS**

The total number of questionnaires was 336. Out of 336 participants 94% (n=316) females which were married and 6% (n=20) were either SEPARATE, WIDOW) as shown in demographic [table 1](#).

There was family history of breast cancer in 31.3% females and no family history 83.2% patients. The responses of the participants to different questions related to knowledge, attitude and practice are as follows. Further respond of the questions as shown in Knowledge [table 2](#).

The Attitude of the participant were shown in ([Figure 1](#)) whereas:

- Do you believe that breast cancer occur more commonly in old women there were 79% of female said yes with positive attitude response while other 21% negative attitude.
- Do you think breast cancer is curable diseases female 58.9% assume that it is curable disease while other 41.1% female were not.
- Do you think long time survival (more than five year) is rare (due to breast cancer). 40.8% females think that may be breast cancer patients survive more than five years along with disease while 58.9% majority said it's rare to survive more than five years along with disease.

In response to the question of practice “**do you practice SBE (Self Breast examination)**” majority of females 72% were in bad practice of SBE while 28% females were in good practice. Authors asked to the females that **how often they practice of BSE** and majority of them said **once in a month**, 63.7% while others **once in 3 month**, 13.7% Not very

**often**, 11.8% **never in a year**, 6.9% **more than 1 quarter year**, 3.9% has least frequency. **What age they started practicing SBE** majority said should be started **< 25 of age** or **25-30**, 34.0% has same frequency another way said **at the age of 30-35** 17.0% or **>35 of age** females 15.0% shown in ([Figure 2](#)).

According to the female with high frequency 80.0% they **have ever done breast examination by medical officer** and 20.0% females with least frequency. If they said yes their **frequency of examination** females 51.4% went for clinical breast examination (CBE), 31.4% went 1-3 time, while 10.0% females **3-5 times**, only 1.4% females). If they said not their frequency of **reluctant to participate in CBE** majority 40.0% **No sign symptoms**, **extra time** 4.6%, **Fear of outcome** 20.4%, **too young to practice** 4.2%, **no 1 recommended** 29.2%. **Concern about extra money** had lowest frequency 1.5%. Why females neglect the practice of Self Breast examination (SBE) there are some reasons as shown in below [table 3](#).

## DISCUSSION and CONCLUSION

The aim of this study to assess the knowledge, attitude and practice regarding breast cancer.

Women with family history or a previous breast problem over estimated their level of risk factor increased. This study shows that

inappropriate to appropriate knowledge about breast cancer among the females, knowledge about symptoms was appropriate while, sixty eight percent females had inappropriate knowledge about risk factor of breast cancer. Moreover, forty eight percent had knowledge about diagnostic methods. Most of the female had low awareness in knowledge's questions in general population. Age, education level, and first child at late age significantly increases the risk of breast cancer in knowledge level.<sup>18</sup>

Positive family history and previous history of breast problem also major risk factors in knowledge level.

In the purposed study female knowledge level assessed. It seems to be young women more knowledgeable about the sign symptoms of breast cancer and risk factors than the older women.

May be the older women suffer different disease in same time so they did not diagnose the etiology of breast cancer.<sup>19</sup>

Mortality of breast cancer is rapidly increasing in developing countries due to lack of knowledge and practice. It was observed that most of the women who were primary educated those were unaware for early detection some women who were highly ducated but not receiving screening mammography due to her shyness.

Worldwide, thousands of women now have the chance to live a normal life after receiving

successful treatment because they fight against breast cancer. Awareness programs give an idea about the knowledge, attitude and practice regarding breast cancer. It will also help to refocus our future to think how they would be deal this fast growing problem in coming days.<sup>20</sup>

Believe and misconception vary with several factors, such as ethnicity, age, education and socio-economic status, Religion and culture are two important factors that also should count for different attitudes. It has been documented that younger women shows more positive attitude towards health education and screening.

Most of females scare about breast cancer. This misconception or disbelieve led them not to go to their physician. Therefore, most of the patients detect in advance stages.

The proposed study will help to create a health care and awareness program.<sup>21</sup>

Breast self-examination is cheap and simple methods for early detection of breast cancer. BSE reduce the mortality rate and has improved the early detection. BSE performed a great role in awareness program and initia screening especially in low income resources countries. BSE practice found increase in highly educated and well established families. Age is also important role for BSE. Young women do more practice rather than older women.

Mammography is the most effective screening method for early detection. Screening mammography is an important for those who cannot detect through BSE.<sup>22</sup>

According to the global summit panel of early breast cancer detection, Breast cancer awareness program for women. Breast self-examination is a feasible choice for those countries which has low resources.

To fight against breast cancer we need to construct national policy. That will focus on awareness and improvement of women health seeking behavior.<sup>23</sup> The aim of this study will give an idea about the knowledge, attitude and practice regarding breast cancer in population and how will deal this rapidly growing problem in upcoming days.

This study also has several limitations. The sample of the study population includes female in Karachi. Hence, the results of the study cannot be generalized to the entire population of Karachi.

This study shows that there was a lack of knowledge and practice in women regarding BSE. It was found that the majority of the participants had inappropriate knowledge with adverse attitude and improper practice in Breast Self-Examination. Discrepancy was observed regarding appropriated schedule for BSE while majority of participants were not practicing BSE.

There is an urgent need to educate masses about breast cancer screening tools the most convenient being BSE.

## REFERENCES

1. Steven S. Coughlin, Donatus U. Ekwueme, Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiology*. 2009;33(5):315-8.
2. Talley CH, Yang L, Williams KP. Breast cancer screening paved with good intentions: Asian Pacific Journal Prevention. 2016;18. Doi: 10.1007/s10903-016-0355-9.
3. Noreen M, Murad S, Furqan M, et al (). Knowledge and awareness about breast cancer and its early symptoms among medical and non-medical students of Southern Punjab, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prevention*. 2015;16:979-84. Doi: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.3.97>
4. Gilani SI, Khurram M, Mazhar T, Mir ST, Ali S, Tariq S, et al. Knowledge, attitude and practice of a Pakistani female cohort towards breast cancer. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:205-8.
5. Sohail S, Alam SN. Breast cancer in Pakistan - awareness and early detection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007;17:711-2.
6. Lam WW, Chan CP, Chan CF, Mak CC, Chan CF, Chong KW, et al. Factors affecting the palpability of breast lesion by

- self-examination. Singapore Med J. 2008;49:228-32.
7. Ibrahim NA, Oludara MA: Socio demographic factors and reasons associated with delay in breast cancer presentation: A study in Nigerian women. *Breast*. 2012;21:416-418.
8. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. *JAMA*. 2015; 314:1615-34.
9. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, et al. Reason for late-stage breast cancer: Absence of screening or detection, or breakdown in follow-up? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1518-27.
10. Karayut O, Ozmen D, Cetinkaya AC. Awareness of breast cancer risk factors and practice of breast self examination among high school students in Turkey. *BMC Public Health*. 2008;8:359. Doi: 10.1186/1471-2458-8-359.
11. Olajide TO, Uguro AO, Habeebo MO, et al. Awareness and practice of breast screening and its impact on early detection and presentation among breast cancer patients attending a clinic in Lagos, Nigeria, Nigar *J Clin Pract*. 2014;17:802-7.
12. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):27-41.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer. <http://www.ahrq.gov/clinic/USpsth/uspsthbrca.htm>. Accessed: August 14, 2011.
14. Agarwal G, Ramakant P. Breast cancer care in India: The current scenario and the challenges for the future. *Breast Care (Basel)*. 2008;3:21-7.
15. Coughlin SS, Thompson TD, Hall HI, Logan P, Uhler RJ. Breast and cervical carcinoma screening practices among women in rural and nonrural areas of the United States, 1998-1999. *Cancer*. 2002;94:2801-12.
16. Wardle J, Robb K, Vernon S, Waller J. American Psychological Association. 2015;70(2):119.20133. Doi: <http://dx.doi.org/10.1037>.
17. Bhurgri Y, Bhurgri A, Nishter S, Ahmed A, Usman A, Pervez S, et al. Pakistan country profile of cancer and cancer control 1995-2004. *J Pak Med Assoc*. 2006;56:124-30.
18. Mia MS. Knowledge, Attitude and Practice Regarding Breast Cancer Among Medical Students of Bangladesh: A Protocol Study. Master thesis in Public health. 2007.
19. Luyeye MG, Postema S, Marchal G, et al. From the set-up of a screening program of breast cancer patients to the identification

- of the first BRCA mutation in the DR Congo. BMC Public Health. 2014;14:759.
20. David B. Thomas, Dao Li Gao, Roberta M Ray, et al. Self-randomized trial of breast self-examination in shanghai: Final results. JNCI J Natl Cancer Inst. 2002;94:1445-57.
21. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? Oncologist. 2003;8:326-34.
22. Amr SS, Ahmed H, Ibrahim AS, Mohamed R. Trends in breast cancer incidence rates by age and stage at diagnosis in Gharbiah, Egypt, over 10 years (1999-2008). J Cancer Epidemiol. 2013. Doi: 10.1155/2013/916394.
23. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, et al. Breast cancer in Iran: need for greater women awareness of warning signs and effective screening methods. Asia Pac Fam Med. 2008;7(1):6. Doi: 10.1186/1447-056X-7-6.
24. Elmore JG, Nakano CY, Linden HM, et al. Racial inequities in the timing of breast cancer detection, diagnosis, and initiation of treatment. Med Care. 2005;43(2):141-8.

**Table 1.** Demographic profile of participants.

<b>Age</b>	
20-30	101 (31.1 %)*
31-40	117(34.8%)
41-50	83(24.7%)
51-60	35(10.4%)
<b>Education level</b>	
No Education	21(6.2%)
Primary Education	80(23.8%)
Secondary Education	100(29.8%)
Higher Education	135(40.2%)
<b>Religion</b>	
Muslim	287(85.4%)
Hindu	14(4.2%)
Christian	35(10.4%)
<b>Marital Status</b>	
Married	316(94%)
Others(SEPARATE, WIDOW)	20(6%)
<b>Country of Birth</b>	
Pakistan	331(98.5%)
Other	5(1.5%)

\* Percentage and number of subjects

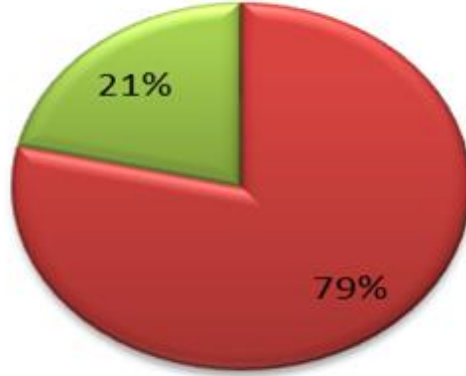
**Table 2.** Knowledge level of participants on breast cancer.

	N	Inappropriate knowledge	Appropriate knowledge
Knowledge of risk factor	100%	68.8%	31.2%
Knowledge of diagnostic methods	100%	51.5%	48.5%
Knowledge of sign & symptoms	100%	48.8%	51.2%
How to perform SBE (Self Breast Examination)?	100%	64.0%	36.0%
Do you know at what age SBE should be started?	100%	65.2%	34.8%
Do you know recommended age for mammography examination to start?	100%	87.5%	12.5%
If you develop breast lump when will you fast to see a doctor?	100%	49.1%	50.9%
Do you know how often SBE should be done?	100%	82.4%	17.6%
Do you know how often CBE (clinical breast Examination) should be done until a women should reach 40 years?	100%	64.9%	35.1%



### Do you believe that breast cancer occur more commonly in old women?

■ Negative Attitude    ■ Positive Attitude



**Figure 1.** Attitudes and behavior of participants on breast cancer.

**Do you practice SBE ( self breast examination)?**



**Figure 2.** Breast self-examination skills of the participants.

**Table 3.** The reason why the participants did not participate in breast examination.

<b>Reason for no practice</b>	<b>I don't have breast problem &amp; to frequent to practice &amp; I don't think I should &amp; I don't feel comfortable doing this</b>	<b>I don't know how to do that &amp; I don't think it is necessary &amp; carelessness &amp; unsure about its benefits.</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
	Age of 20-30	15(46.9%)		
31-40	12(48%)	13(52%)	25	
41-50	9(39.1%)	14(60.9%)	23	
51-60	3(29.1%)	10(76.9%)	13	

## Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı Alan Olgularda Nazal Kanül ile Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisinin Klinik Sonuçları

Eren GÜZELOĞLU<sup>1</sup>, Nagihan AKAY<sup>1</sup>, Şirin GÜVEN<sup>1</sup>

### Öz

Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen tedavisinin alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla, tedavi edilen olguların klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesinde 01/06/2017 - 01/08/2018 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan 195 olgu mevcut olup, olgulardan 26'sına nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi uygulandı. Olguların, tedavinin 0, 1, 4, 8, 12, 24. saatlerindeki dakika solunum sayısı(DSS), nabız ve pulseoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonları (SpO2) değerlerine, hasta dosyalarından ve kayıtlardan geriye dönük olarak ulaşıldı. Çalışma %26,9'u (n=7) kız, %73,1'i (n=19) erkek olmak üzere toplam 26 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 2 ile 96 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 10,23±18,15 ve medyanı 6 aydır. Olguların %73,1'ine (n=19) pnömoni, %26,9'una (n=7) ise bronşiolit tanısı konulmuştur. Olguların nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinde kalış süreleri 24 ile 240 saat arasında değişmekte olup, ortalaması 83,08±52,24 ve medyanı 72 saattir. Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,01). Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki kalp atım sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,01). Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki oksijen saturasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,01). Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi, yaşamsal bulgularda kısa süre içerisinde düzelme sağlamakla beraber, tedaviye bağlı yan etkilerin nadir görülmesi nedeniyle; alt solunum yolu enfeksiyonu olan olgularda, bu tedavinin kullanımının etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Pnömoni, bronşiolit, yüksek akımlı nazal kanül oksijenizasyon tedavisi, solunum sayısı, kalp atım sayısı

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 09.09.2018

Kabul Tarihi: 04.12.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458346

### Sorumlu Yazar

Eren GÜZELOĞLU

TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehir

Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim

Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Kliniği

Tel: 05326602370

e-Mail: dr.erenguzeloglu@gmail.com

## Clinical Outcomes of High Flow Nasal Cannula Oxygenation Therapy in Patients with Lower Respiratory Tract Infection

Eren GÜZELOĞLU<sup>1</sup>, Nagihan AKAY<sup>1</sup>, Şirin GÜVEN<sup>1</sup>

### Abstract

A retrospective clinical study was conducted to evaluate the safety and efficacy of clinical outcomes in patients treated with high-flow nasal cannula oxygenation within one year in our clinic. In Sancaktepe Educational Research Hospital, there were 195 cases with lower respiratory tract infection diagnosis between 01/06/2017 - 01/08/2018 and high flow nasal cannula oxygenation treatment was applied to 26 cases. Values of 0, 1, 4, 8, 12, 24 hours were obtained from patients' files and records retrospectively in cases of respiratory rate, heart rate, oxygensaturation (SpO2). The study consisted of 26 cases (26.9%) (n = 7) and 73.1% (n = 19) men. The ages of the cases ranged from 2 to 96 months with a mean of 10.23± 18.15 and a median of 6 months. Pneumonia was diagnosed in 73.1% (n = 19) and bronchiolitis in 26.9% (n = 7) of the cases. High-flow nasal cannula oxygenation therapy residence times ranged from 24 to 240 hours with a mean of 83.08 ± 52.24 and a median of 72 hours. There was a statistically significant difference (p<0.01) between the pre-treatment and post-treatment 1. hour, 4. hour, 8. hour, 12. hour and 24 hour respiratory rates of the cases. There was a statistically significant difference (p<0.01) between the pre-treatment and post-treatment 1. hour, 4. hour, 8. hour, 12. hour and 24 hour heart rates of the cases. There was a statistically significant difference (p<0.01) between the pre-treatment and post-treatment 1. hour, 4. hour, 8. hour, 12. hour and 24 hour oxygen saturation levels of the cases. High-flow nasal cannula oxygenation therapy provides in a short time improvement in vital signs, but side effects due to treatment are rare; it was thought that the use of this treatment was effective and reliable in cases with lower respiratory tract infection.

**Keywords:** Pneumonia, bronchiolitis, high flow nasal cannula oxygenation therapy, respiratory rate, heart rate

### Article Info

Received: 09.09.2018

Accepted: 04.12.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458346

### Corresponding Author

Eren GÜZELOĞLU

TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehir

Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim

Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Kliniği

Tel: 05326602370

e-Mail: dr.erenguzeloglu@gmail.com

<sup>1</sup> TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

## GİRİŞ

Akut bronşiyolit (AB) iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltılı “wheezing”, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocukların %10-20’sinde görülebilir. Pnömoni sıklıkla bakteriler ve viruslar gibi infeksiyöz ya da infeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyondur.<sup>1</sup> Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur. Pnömonide antibiyotik tedavisi öncelikli tedavi olmakla beraber destek tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>2</sup> Bronşiyolit ve pnömoni tanılı ileri solunum yetmezliği olan olgularda non-invazif ventilasyon, mekanik ventilasyon uygulamaları gerekebilmektedir. Son dönemde yüksek akımlı nazal kanül oksijenizasyon tedavisi de kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1,2</sup> Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan olgularda hastanede yatış süresini, mortalite ve morbiditeyi azalttığına yönelik klinik çalışmalar mevcuttur. Nazal kanül ile

yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi, bir non-invazif ventilasyon yöntemi olup; yüksek akım tanımlaması  $\geq 2L/dk$  akım hızında verilen oksijen tedavileri için kullanılmaktadır. Kullanılan kanül boyutuna hastanın yaş ve vücut ağırlığına göre akım hızı 70 L/dk ya kadar arttırılabilir.<sup>3-7</sup> Kliniğimizde son bir yılda takip ettiğimiz olgularımızdaki nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi; klinik sonuçlarının etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, retrospektif klinik bir çalışma yapıldı.

## MATERYAL VE METOT

Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesinde 01/06/2017-01/08/2018 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan 195 olgu mevcut olup, olgulardan 26’sına nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi uygulandı. Olguların ateş, dakika solunum sayısı(DSS), nabız, oksijen saturasyonları (SpO2) 0, 1, 4, 8,12, 24. saat değerleri, hasta dosyalarından ve kayıtlardan geriye dönük olarak ulaşıldı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi’nden Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye)

programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin iki grup arası değerlendirmelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin iki grup arası değerlendirmelerinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlayan niceliksel ölçümlerin değerlendirilmesinde Friedman testi kullanıldı. Farklılığa neden olan ölçümün değerlendirilmesinde ise Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde Fisher Tam Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma %26,9'u (n=7) kız, %73,1'i (n=19) erkek olmak üzere toplam 26 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 2 ile 96 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $10,23 \pm 18,15$  ve medyanı 6 aydır. Olguların %73,1'ine (n=19) pnömoni, %26,9'una (n=7) ise bronşiyolit tanısı konulmuştur. Olguların nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi kalış süreleri 24 ile 240 saat arasında değişmekte olup, ortalaması  $83,08 \pm 52,24$  ve medyanı 72 saattir. Olgulara nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi, akım 2lt/kg/dk'dan olacak şekilde uygulanmıştır.

Olguların %23,1'inde (n=6) Seftriakson, %11,5'inde (n=3) Oseltamivir, %7,7'sinde (n=2) Vankomisin, %38,5'inde (n=10) Klaritromisin, %15,4'ünde (n=4) Sefotaksim, %69,2'sinde (n=18) Sulbaktam- Ampisilin, %11,5'inde (n=3) Ampisilin, %3,8'inde (n=1) Piperasilin-tazobaktam ve %3,8'inde (n=1) Meropenem antibiyotiklerinin kullanıldığı saptandı. Olguların vücut sıcaklıklarının 37,3 ile 38,9 derece arasında değişmekte olup, ortalamasının  $37,93 \pm 0,48$  ve medyanının 38 derece olduğu saptandı (Tablo 1).

Olguların %26,9'unda (n=7) ise komorbidite (Astım, Parapnömonik efüzyon, Down sendromu, Serebral Palsi, Konjenital Kalp Hastalığı vb.) görüldüğü saptandı. Olguların %4'ünde (n=4) klinik düzelleme sağlanamaması ve eşlik eden komorbidite olması nedeniyle, olgular çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edildi. Bir olguya parapnömonik efüzyon nedeniyle torasentez işlemi uygulandı. Torasentez işlemi sonrasında, olguda pnömotoraks gelişti. Pnömotoraks nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin komplikasyonu olarak düşünülmedi.

Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,01$ ). Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki kalp atım sayıları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ). Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki oksijen saturasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ; [Tablo 2](#)).

Tanı gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki solunum sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ; [Tablo 3](#)).

*Pnömoni tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

*Bronşiyolit tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

Tanı gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki kalp atım sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

*Pnömoni tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki kalp atım sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

*Bronşiyolit tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve

24.saatteki kalp atım sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

Tanı gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki oksijen saturasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

*Pnömoni tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki oksijen saturasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

*Bronşiyolit tanısı alanlarda*; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatteki oksijen saturasyon (%) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ).

Çalışmamızdaki tüm olguların nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinde, ilk 24 saat içerisindeki kalp tepe atımı (nabız/dk), solunum sayısı (DSS) anlamlı düşüş gösterirken, Oksijen saturasyonu (yukarıdaki paragrafta bu terim farklı yazılmıştır.) ( $SpO_2$ ) anlamlı oranda yükseliş göstermiştir ([Şekil 1](#)).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Solunum sıkıntısı ile takip edilen pnömoni ve bronşiolitli olguların klinik izleminde; nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ) gibi yaşamsal bulgular önemli bir yer tutmaktadır.<sup>1-2</sup> Konvansiyonel oksijen

tedavileri ile bu bulgularda her zaman düzelme görülmemektedir. Özellikle alt solunum yolu hastalıklarında ventilasyonu ve oksijenizasyonu daha iyi sağlayabilmek için nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatüre bakıldığında; nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin solunum sıkıntısı ve/veya yetmezliği olan olgularda mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttığı görülmektedir.<sup>3-8</sup>

Çalışmamızda nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi uygulanan tüm olgular; nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu değerleri ile izlenmiştir. Tedavinin 1. saatinden itibaren tüm yaşamsal bulguların, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde değişiklik olduğu görülmektedir. 1, 4, 8, 12, 24. saatlerdeki bulgular bir önceki değerle veya tedavi öncesi ile değerlerle kıyaslandığında anlamlı değişiklik saptanmıştır. Pnömoni ve bronşiolitli olguların özellikle tedavinin 12. saatinde solunum sayısı, nabız ve saturasyon değerlerinin normale geldiği ve istatistiksel olarak da 12. saat ve 24. saat değerlerinin daha anlamlı olduğu görülmektedir.

Söğütü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, çalışmamızla benzer olarak yaşamsal bulguların tedavinin 1. saatinden itibaren, tedavi öncesine göre anlamlı saptandığı ve en yüksek ortalama SPO<sub>2</sub> değerine 24. saatte ulaştığı görülmektedir. Benzer şekilde

olguların tedavi başlangıcından sonraki yaşamsal bulgularının ortalama değerlerinin de iki tanı grubu arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır.<sup>3</sup>

Ergül ve arkadaşlarının akut bronşiolitli olgular üzerinde yaptığı çalışmada, nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi uygulanan olguların maske ile oksijen uygulanan olgulara göre daha kısa süre oksijen tedavisi aldığını göstermişlerdir.<sup>5</sup>

Heikkilä ve arkadaşlarının bronşiolitli infantlar üzerinde yaptığı çalışmada da, nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin, endotrakeal entübasyon gereksinimini ve yoğun bakımda yatış süresini azalttığı gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Konca ve arkadaşlarının yayınladığı olgu sunumunda, nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisine bağlı Pnömotoraks geliştiği belirtilmiştir.<sup>9</sup> Kliniğimizde tedavi esnasında pnömotoraks gelişen tek olgu mevcut olup, bu olguda da torasentez işlemi sonrasında pnömotoraks geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca iki olgumuz tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edilmiştir. Bu durumun da nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin etkin olmamasından ziyade, olguların eşlik eden komorbid hastalıkları sebebi ile olduğu düşünülmüştür.



Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisi, alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda yaşamsal bulgularda özellikle ilk 24 saat içerisinde anlamlı düzelme sağlamıştır. Non- invaziv bir yöntem olması ve tedaviye bağlı yan etkilerin nadir görülmesi nedeniyle; nazal kanül ile yüksek akımlı oksijenizasyon tedavisinin, çocuklarda etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, et al. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Turk Thorac J. 2009;10(1):1-7.
2. Kocabaş E, Ersöz D, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D, Uyan A, Güler N, Haliloğlu M, Alabaz D. Türk Toraks Derneği Çocuklarda toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Turk Thorac J. 2009;10(3):1-24.
3. Söğütü Y, Biçer S, Kurt G, et al. Alt Solunum Yolu Hastalığı Olan Çocuklarda Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijenasyon Tedavisinin Yaşamsal Bulgular Üzerindeki Sonuçları. J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2016;3:121-30
4. Franklin D, Schibler A, et al. Nasal High-flow Therapy in Infants and Children. Paediatr Respirol Crit Care Med. 2018;2:2-6.
5. Ergül AB, Çalışkan E. Using a high flow nasal cannula provides superior results to OxyMask delivery in moderate to severe bronchiolitis: a randomized controlled study. Eur J Pediatr. 2018;177(8):1299-1307.
6. Weiler T, Kamerkar A, Hotz J, et al. The Relationship between High Flow Nasal Cannula Flow Rate and Effort of Breathing in Children. J Pediatr. 2017;189:66-71.
7. Mikalsen IB, Davis P, et al. High flow nasal cannula in children: literature review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;12;24:93.
8. Coletti KD, Bakdure DN, et al. High-Flow Nasal Cannula Utilization in Pediatric Critical Care. Respir Care. 2017;62(8):1023-1029.
9. Konca Ç, Apaydın H, et al. Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijenasyon Tedavisine Bağlı Pnömotoraks Olgusu. J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2017;4:80-83
10. Heikkilä P, Sokuri P, et al. Using high-flow nasal cannulas for infants with bronchiolitis admitted to paediatric wards is safe and feasible. Acta Paediatr. 2018; 107(11):1971-1976.

**Tablo 1.** Pnömoni ve bronşiyolit olgularına ilişkin demografik özellikler.

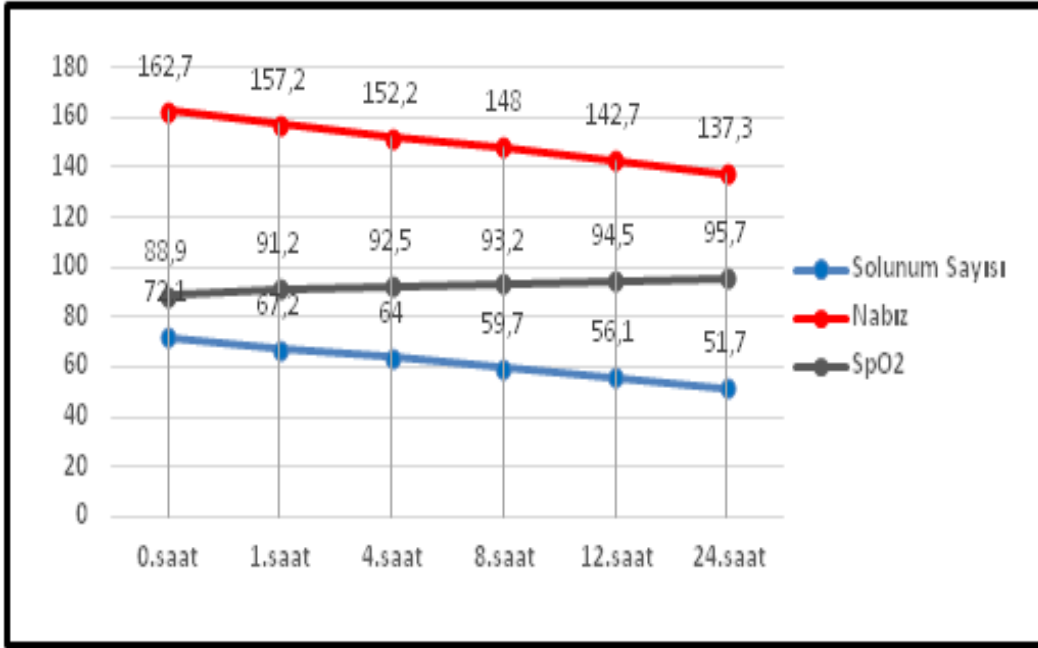
Demografik Özellikler		Pnömoni	Bronşiyolit	Toplam	$\chi^2$	P
		(n=19)	(n=7)	(n=26)		
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kız	4 (%21,1)	3 (%42,9)	7 (%26,9)	1,236	0,340
	Erkek	15 (%78,9)	4 (%57,1)	19 (%73,1)		
Yaş	0-6 ay	10 (%52,6)	5 (%71,4)	15 (%57,7)	0,740	0,658
	> 6 ay	9 (%47,4)	2 (%28,6)	11 (%42,3)		
Nazal kanül tedavisinde kalış süresi	<72 saat	7 (%36,8)	2 (%28,6)	9 (%34,6)	0,155	1,000
	≥72 saat	12 (%63,2)	5 (%71,4)	17 (%65,4)		
Kullanılan antibiyotikler	Seftriakson	6 (%31,6)	0 (%0)	6 (%23,1)	2,874	0,146
	Oseltamivir	3 (%15,8)	0 (%0)	3 (%11,5)	1,249	0,540
	Vankomisin	2 (%10,5)	0 (%0)	2 (%7,7)	0,798	1,000
	Klaritromisin	6 (%31,6)	4 (%57,1)	10 (%38,5)	1,412	0,369
	Sefotaksim	4 (%21,1)	0 (%0)	4 (%15,4)	1,742	0,546
	SulbaktamAmpisilin	12 (%63,2)	6 (%85,7)	18 (%69,2)	1,222	0,375
	Ampisilin	3 (%15,8)	0 (%0)	3 (%11,5)	1,249	0,540
	Piperasilin-tazobaktam	1 (%5,3)	0 (%0)	1 (%3,8)	0,383	1,000
	Klindamisin	1 (%5,3)	0 (%0)	1 (%3,8)	0,383	1,000
	Meropenem	1 (%5,3)	0 (%0)	1 (%3,8)	0,383	1,000
Vücut sıcaklığı	<38 °C	8 (%42,1)	5 (%71,4)	13 (%50)	1,759	0,378
	≥ 38 °C	11 (%57,9)	2 (%28,6)	13 (%50)		
Komorbidite	Var	6 (%31,6)	1 (%14,3)	7 (%26,9)	0,778	0,629
	Yok	13 (%68,4)	6 (%85,7)	19 (%73,1)		

$\chi^2$ : Fisher Tam Ki-Kare Testi

**Tablo 2.** Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki yaşamsal bulgularının değerlendirilmesi.

Ölçüm Zamanı	Dakikadaki solunum	Dakikadaki kalp atım	Oksijen Satürasyonu
	sayısı	sayısı	(%)
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)
<b>Tedavi Öncesi</b>	72,08±9,98 (70)	162,73±11,19 (161)	88,85±1,49 (89)
<b>Tedavi Sonrası 1.saat</b>	67,23±8,59 (66)	157,15±10,33 (157,5)	91,15±1,35 (91)
<b>Tedavi Sonrası 4.saat</b>	64,00±8,78 (63)	152,23±10,12 (152)	92,54±1,56 (93)
<b>Tedavi Sonrası8.saat</b>	59,69±8,44 (60)	147,96±9,62 (148)	93,23±1,56 (93,5)
<b>Tedavi Sonrası12.saat</b>	56,12±8,60 (57)	142,69±10,21 (142)	94,54±1,42 (95)
<b>Tedavi Sonrası 24.saat</b>	51,73±8,72 (50)	137,31±11,08 (137)	95,65±1,6 (95,5)
$\chi^2$	<b>117,222</b>	<b>107,236</b>	<b>118,828</b>
<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>

$\chi^2$ : Friedman Testi \*\*p<0,01



Şekil 1. Tüm Olguların Yaşamsal Bulgu Değişimleri.

**Tablo 3.** Olguların tanı gruplarına göredavi öncesi ve tedavi sırasındaki yaşamsal bulgularının değerlendirilmesi.

Yaşamsal Bulgular	Ölçüm Zamanı	Pnömoni (n=19)		Bronşiyolit (n=7)	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Z	P
Dakikadaki solunum sayısı	Tedavi öncesi	72,00±10,48 (74)	72,29±9,27 (70)	-0,319	0,750
	Tedavi sonrası 1.saat	67,21±8,93 (66)	67,29±8,26 (66)	-0,290	0,772
	Tedavi sonrası 4.saat	63,95±9,09 (62)	64,14±8,57 (64)	-0,116	0,908
	Tedavi sonrası 8.saat	59,32±8,60 (60)	60,71±8,58 (60)	-0,436	0,663
	Tedavi sonrası 12.saat	55,79±8,99 (54)	57,00±8,06 (58)	-0,349	0,727
	Tedavi sonrası 24.saat	51,84±9,31 (50)	51,43±7,55 (52)	-0,145	0,884
	$\chi^2$	<b>82,515</b>	<b>35,000</b>		
	P	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>		
Dakikadaki kalp atım sayısı	Tedavi öncesi	160,89±12,28 (160)	167,71±5,47 (168)	-1,566	0,117
	Tedavi sonrası 1.saat	155,63±11,26 (156)	161,29±6,07 (160)	-1,419	0,156
	Tedavi sonrası 4.saat	150,42±10,65 (150)	157,14±6,94 (157)	-1,536	0,125
	Tedavi sonrası 8.saat	146,58±10,29 (146)	151,71±6,78 (150)	-1,274	0,203
	Tedavi sonrası 12.saat	141,00±10,65 (140)	147,29±7,76 (146)	-1,248	0,212
	Tedavi sonrası 24.saat	136,16±12,08 (136)	140,43±7,61 (140)	-1,047	0,295
	$\chi^2$	<b>72,798</b>	<b>35,000</b>		
	P	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>		
Oksijen Satürasyonu (%)	Tedavi öncesi	88,74±1,56 (89)	89,14±1,35 (89)	-0,533	0,594
	Tedavi sonrası 1.saat	91,16±1,42 (91)	91,14±1,21 (92)	-0,242	0,809
	Tedavi sonrası 4.saat	92,68±1,57 (93)	92,14±1,57 (93)	-0,519	0,603
	Tedavi sonrası 8.saat	93,16±1,38 (93)	93,43±2,07 (94)	-0,709	0,478
	Tedavi sonrası 12.saat	94,53±1,26 (94)	94,57±1,90 (95)	-0,474	0,635
	Tedavi sonrası 24.saat	95,63±1,50 (95)	95,71±1,98 (96)	-0,265	0,791
	$\chi^2$	<b>85,023</b>	<b>34,331</b>		
	P	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>		

Z: Mann Whitney U Testi  $\chi^2$ : Friedman Testi \*\*p<0,01

## Multipl Skleroz Hastalarında Metilprednizolon ve İnterferon Tedavisinin Kan Vitamin B12, Folik Asit ve Homosistein Düzeyleri Üzerine Etkisi

[Mesrure KOSEOGLU](#)<sup>1</sup>, [Ipek MIDI](#)<sup>2</sup>, [Tulay CEVLIK](#)<sup>3</sup>, [Serkan OZBEN](#)<sup>4\*</sup>, [Goncagul Haklar](#)<sup>3</sup>, [Dilek INCE GUNAL](#)<sup>2</sup>

### Öz

Multipl Skleroz (MS) hastalığının seyrinde ve tedavi sürecinde homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerindeki değişiklikler bildirilmiş ancak tam mekanizması aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda, akut atak ile başvuran hastalarda yüksek doz metilprednizolon tedavisi öncesinde, sonrasında ve interferon-β tedavisi sonrasında serum B12, folik asit ve homosistein düzeylerindeki değişiklikler incelenmiştir. Çalışmaya 1 yıl içinde akut atak ile başvuran, klinik kesin MS tanısı konarak takip edilen 31 hasta (8 erkek, 23 kadın) ve 10 kontrol olgusu dahil edildi. 20 hasta akut atak ile başvurdu 7 gün süreyle 1000 mg/gün metilprednizolon uygulandı. 27 hastaya interferon-β tedavisi başlandı. Yüksek doz steroid tedavi sonrası 1. ay düzeyleri ve interferon-β tedavisi alan hastaların 3. ay sonundaki serum vitamin B12, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri ölçülerek kontrol grubu ve tedavisi öncesi düzeyleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubuna göre MS hastalarının bazal B12 değerleri daha önceki bulgularla tutarlı olarak daha düşüktü. Hem metilprednizolon, hem de interferon-β tedavisi sonrası B12 ve folik asit değerlerinde yükselme saptandı ancak sadece metilprednizolon tedavisi sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda saptanan metilprednizolon sonrası yükselen B12 ve folik asit düzeyleri ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan homosistein düzeylerindeki düşme eğilimi farklı tartışmalar yaratmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, metilprednizolon, interferon-β, vitamin B12, folik asit, homosistein

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 22.10.2018

Kabul Tarihi: 29.10.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.472020

### Sorumlu Yazar

Serkan OZBEN

Department of Neurology, Antalya  
Training and Research Hospital,  
Antalya, Turkey

Tel: +90 242 249 4400,

e-Mail: serkanozben@yahoo.com

## Effect of Methylprednisolone and Interferon Treatment on Blood Vitamin B12, Folic Acid and Homocysteine Levels in Patients with Multiple Sclerosis

[Mesrure KOSEOGLU](#)<sup>1</sup>, [Ipek MIDI](#)<sup>2</sup>, [Tulay CEVLIK](#)<sup>3</sup>, [Serkan OZBEN](#)<sup>4\*</sup>, [Goncagul Haklar](#)<sup>3</sup>, [Dilek INCE GUNAL](#)<sup>2</sup>

### Abstract

Changes in blood homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels have been reported during multiple sclerosis (MS) and treatment period; however, the exact mechanism has not been enlightened. We investigated the changes of serum B12, folic acid, and plasma homocysteine levels before and after high-dose IV methylprednisolone treatment and after interferon-β treatment in patients admitted with an acute attack of MS. 31 patients followed for clinically definite MS (8 male, 23 female) and 10 control individuals were included in the study. 20 patients were admitted with an acute attack and were administered 1000 mg/day methylprednisolone for 7 days. 27 patients started interferon-β treatment. Serum B12, folic acid, and plasma Homocysteine levels measured before and after the 1 month after high dose steroid treatment and after 3-month interferon-β treatment were compared with pre-treatment levels and healthy controls. Baseline B12 levels were lower in patients with MS than in healthy controls, which is consistent with previous findings. Both methylprednisolone and interferon-β treatments increased serum B12 and folic acid levels compared with baseline; however, only the increase following methylprednisolone treatment was statistically significant. In our study, elevated B12 and folic acid levels and decreasing of homocysteine levels without reaching statistical significance following methylprednisolone have caused different debates.

**Keywords:** Multiple sclerosis, methylprednisolone, interferon-beta, vitamin B12, folic acid, homocysteine

### Article Info

Received: 22.10.2018

Accepted: 29.10.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.472020

### Corresponding Author

Serkan OZBEN

Department of Neurology, Antalya  
Training and Research Hospital,  
Antalya, Turkey

Tel: +90 242 249 4400,

e-Mail: serkanozben@yahoo.com

<sup>1</sup> Department of Neurology, Bakirkoy Psychiatry and Neurology Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Department of Neurology, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Department of Neurology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic central nervous system (CNS) disorder. It is thought to be caused by a combination of autoimmune mechanisms and complex interactions between genetic and environmental factors and is characterized by inflammation, demyelination, and axonal injury.<sup>1</sup>

The relationship between MS and vitamin B12 was first investigated more than 40 years ago; however, because of subsequent, primarily cross-sectional case-control, studies and methodological difficulties, the relationship is not well understood. The initial studies examined only vitamin B12 levels, whereas more recent studies have investigated vitamin B12 in conjunction with homocysteine (Hcy) levels in blood and cerebrospinal fluid.<sup>2-6</sup>

MS and vitamin B12 deficiency have some common pathophysiological features, such as inflammation and neurodegeneration. Furthermore, similarities in the clinical manifestation and magnetic resonance imaging (MRI) findings of the conditions make differential diagnosis difficult. Low or decreased serum and CSF vitamin B12 levels have been reported in patients with MS; however, other studies found an increase in plasma Hcy levels with no decrease in vitamin B12.<sup>7-12</sup>

Recent studies have investigated the role of Hcy metabolism dysfunction in the

pathogenesis of MS as well as the relationships among vitamin B12, folic acid, and Hcy levels and treatment with high-dose MP, immunomodulatory agents, and immunosuppressive agents.<sup>11</sup>

We assessed the changes in serum vitamin B12, folic acid, and plasma Hcy levels before and after acute treatment with high-dose IV methylprednisolone (MP) and following maintenance treatment with interferon-beta (INF- $\beta$ ).

## MATERIALS AND METHODS

Patients ( $n = 31$ , age range, 18–49 years) admitted to the Department of Neurology, Medical Faculty of Marmara University (MFMU) over a 1-year period with a definitive diagnosis of relapsing–remitting MS (RRMS) according to the McDonald Diagnostic Criteria were included in the study.<sup>13</sup> The study protocol was approved by the Marmara University Medical Faculty Ethics Committee (B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-285) and written consent was obtained from all patients. The patients were compared with age- and sex-matched healthy control subjects.

Exclusion criteria included: previous immunomodulatory therapy; replacement therapy with vitamin B12 and/or folic acid; presence of other diseases that may have affected vitamin B12, folic acid and/or Hcy levels (*i.e.*, gastrointestinal disorders, renal

failure, gout, diabetes mellitus, hypothyroidism, rheumatoid arthritis, systemic lupus, psoriasis, HIV/AIDS, cancer); use of medications that increase Hcy levels (antiepileptics, levodopa, antihyperlipidemics, diuretic antihypertensives, cyclosporine, erythropoietin, isoniazid, lithium, methotrexate, neuroleptics, nitroglycerin, nitrous oxide, oral antidiabetics, oral contraceptives, sulphasalazine, theophylline, trimethoprim); and chronic high alcohol consumption.

Physical and neurological examinations were administered to patients that met the inclusion criteria who were first-time visitors to our clinic. All patients underwent routine blood tests and tests for differential diagnosis (*i.e.*, complete blood count, liver function test, renal function test, thyroid function test, lipid profile, antinuclear antibody, anticardiolipin IgG and IgM, thrombosis panel, syphilis, HIV and brucella serology). Lumbar puncture and MRI (cranial and, if needed, spinal) were also performed and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were calculated.<sup>13</sup>

Patients with clinical symptoms lasting more than 24 h received MP 1000 mg/day IV for 7 days, followed by maintenance therapy with immunomodulatory agents (Interferon beta-1a [Avonex, Rebif], Interferon beta-1b [Betaferon]) as indicated clinically.

A venous blood sample (10 cc) was obtained from the forearm of all patients between 8 and

10 am after overnight fasting and was analyzed in the Marmara University Medical Faculty biochemistry laboratory for the following parameters:

**a)** serum vitamin B12, folic acid, and plasma Hcy levels before and 7–10 days after steroid treatment. ( $n = 20$  patients)

**b)** serum vitamin B12, folic acid, and plasma Hcy levels 3 months following INF- $\beta$  treatment ( $n = 16$ )

**c)** serum vitamin B12, folic acid, and plasma Hcy levels before and 3 months after INF- $\beta$  treatment in patients receiving immunomodulatory therapy alone ( $n = 11$ )

#### ***Homocysteine measurements***

Blood samples were collected into standard test tubes with EDTA to measure total plasma Hcy (tHcy). Samples were initially stored at 2–80°C and centrifuged within 30 min. The plasma was separated and stored at -80°C until analysis at the end of the study.

Plasma contains several forms of Hcy. In healthy subjects, 1–2% of Hcy is in the free reduced form (HcySH), and 10–30% is in the low-molecular-weight disulfide form, homocysteine disulfide (HcySSHcy), or mixed with other low-molecular-weight thiols such as cysteine and glutathione (HcySSR), whereas 70–80% of plasma Hcy is bound to proteins with disulfide bonds (HcyS-protein). In biological samples, tHcy refers to all Hcy forms. Thus, Hcy measurement techniques follow a strategy that involves the reduction of



all disulfide forms to free thiol derivatives and precipitation of the proteins present in the sample matrix.<sup>14</sup>

We measured plasma Hcy levels using the gold standard high performance liquid chromatography (HPLC) method.

### ***Vitamin B12 and folic acid measurements***

Blood samples for vitamin B12 and folate were collected into empty tubes, centrifuged within 30 min of withdrawal, and kept at -80°C until assayed. Serum vitamin B12 and folate levels were measured using electrochemiluminescence (ECLIA) using an Elecsys 2010 modular analytics E170 immunochemistry analyzer. Normal adult ranges set at the Biochemistry Laboratory of Marmara University Medical Faculty were taken as the reference values as follows: Hcy 5–14 µmol/L, vitamin B12 191–663 pg/mL, folic acid 3.1–17.5 ng/mL (7.0–39.7 nmol/L).

### ***Statistical analyses***

All data analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results are expressed as means ± standard deviation. Paired *t*-tests and non-parametric Wilcoxon signed-rank tests were used for comparisons. A *p*-value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

## **RESULTS**

A total of 31 patients with RRMS between the ages of 18 and 49 (8 male, 23 female) were

included in the study. Of the 31 patients, 20 were admitted with an acute attack and were administered MP (1000 mg/day IV) for 7 days. Of those, 16 subsequently received maintenance immunomodulatory therapy (Avonex, *n* = 6; Rebif, *n* = 5; Betaferon, *n* = 5). The remaining 4 patients did not receive maintenance therapy for the following reasons: one patient refused treatment, one had no health insurance and could not afford the cost of the treatment, and the clinical course was benign in two patients. Eleven patients did not have an acute attack but were considered suitable for immunomodulatory therapy. Patient demographic are shown in (Table 1). Serum vitamin B12 levels were significantly lower in patients with MS prior to MP treatment ( $342.73 \pm 116.27$  pg/mL) than in healthy control subjects ( $502.89 \pm 191.78$  pg/mL; *p* < 0.001). However, baseline serum folic acid and plasma Hcy levels were not significantly different between groups.

Pre- and post- IVMP-treatment levels of serum vitamin B12 and folic acid are shown in (Table 2). Post-treatment vitamin B12 and folic acid levels were significantly higher than pre-treatment values (*p* < 0.05), whereas no significant difference was found between pre- and post-treatment plasma Hcy levels (*p* > 0.05).

Patients who received INF-β maintenance therapy following acute MP treatment showed an increase in vitamin B12 levels at the end of

the 3-month treatment period compared with pre-MP treatment values. However, the difference did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ); (Table 3). Compared with pre-MP treatment values, vitamin B12 levels increased after both MP and INF- $\beta$  treatments; however, the increase in vitamin B12 after MP treatment was significant ( $p < 0.009$ ), whereas that following INF- $\beta$  treatment was not ( $p = 0.232$ ); (Figure 1).

We found no significant differences pre-and post- INF- $\beta$  treatment regarding plasma Hcy or serum vitamin B12 and folic acid levels in patients who did not receive MP but met the criteria for INF- $\beta$  treatment ( $p > 0.05$ ); (Table 4).

## DISCUSSION

Our results indicate a significant increase in serum vitamin B12 levels and a non-significant decrease in plasma Hcy levels in patients following a 7-day treatment regimen of IV MP following an acute attack of MS. Serum vitamin B12 levels showed a slight, but non-significant increase following maintenance treatment with INF- $\beta$  for 3 months, and no change in plasma Hcy levels.

Early investigations reported decreased levels of vitamin B12 in patients with MS compared with healthy controls, and subsequent studies of vitamin B12 and Hcy levels revealed an increase in Hcy and a decrease in vitamin B12 in serum and CSF.<sup>9-16</sup> Recent studies have

examined the role of dysfunctional Hcy metabolism in the pathogenesis of MS, whereas others, such as our study, focused on the effect of MS treatment on vitamin B12, folic acid, and Hcy levels.<sup>9,10,17</sup> However, few researchers have investigated this relationship. In 1993, Frequin *et al.* reported a significant decrease in CSF vitamin B12 levels, and a tendency toward reduced serum levels, in patients with MS receiving high-dose MP treatment.<sup>11</sup>

Our finding of increased serum vitamin B12 and a non-significant decrease in plasma Hcy levels following high-dose MP treatment may reflect an acute effect of the steroid on vitamin B12 metabolism. It may be that the steroid increases vitamin B12 absorption, thus suppressing enzymatic processes in which vitamin B12 acts as a co-factor. Alternatively, the steroid may prevent the breakdown of vitamin B12. Furthermore, high-dose steroid treatment may inhibit the production of autoantibodies against intrinsic factor or parietal cells and, therefore, increase the absorption of vitamin B12, leading to an increase in serum levels of the vitamin. Acute high-dose MP treatment has been shown to suppress inflammation and delay repair mechanisms, reducing availability of vitamin B12 for the repair process during the acute period. Thus, it is possible that acute corticosteroid treatment increases serum vitamin B12 levels.

Our finding that INF- $\beta$  treatment alone did not change vitamin B12 levels supports the theory that the increase in vitamin B12 levels was induced by the steroids. Moreover, the fact that a 3-month treatment regimen with INF- $\beta$  did not significantly increase vitamin B12 levels over those generated by acute MP treatment further supports a steroid-mediated mechanism. Our small sample size may account for the non-significant change in Hcy levels.

INF- $\beta$  or immunosuppressive treatment in MS causes a shift from Th1 toward the Th2 immune response.<sup>18-21</sup> A shift toward the Th2 immune profile is associated with an increased risk of humoral immunity, which may increase predisposition to antibody-mediated autoimmune diseases. An increase in antinuclear, antismooth muscle, and other autoantibody levels and an increased risk of subacute thyroiditis and Graves' disease have been reported in patients receiving IFN- $\beta$ .<sup>22-26</sup> Furthermore, the Th2 autoimmune disorder results in the development of autoantibodies specific for parietal cells or intrinsic factor causing pernicious anemia, which is associated with vitamin B12 deficiency.<sup>21</sup>

In a recent study, Miller *et al.* reported a significant decrease in serum vitamin B12 levels in patients with MS treated with IFN- $\beta$ .<sup>27</sup> However, rather than the induction of autoantibodies, the authors attributed the decrease to the suppression of the

inflammatory processes together with increased repair process associated with vitamin B12.

Mastronardi *et al.* showed that the combination of IFN- $\beta$  and vitamin B12 resulted in a dramatic improvement in all clinical, histological, and laboratory parameters in *in vivo* models of demyelinating disorders.<sup>28</sup>

Although the sample size was small, our data showed a significant increase in serum vitamin B12 and folic acid levels following treatment with MP ( $p = 0.009$ ). Subsequent maintenance therapy with IFN- $\beta$  did not change Hcy or folic acid levels; however, serum vitamin B12 levels were increased compared with the pre-MP treatment values, although the difference was not statistically significant ( $p = 0.232$ ).

## CONCLUSION

In conclusion, our results suggest that MP treatment may influence vitamin B12 metabolism that persists during the acute stage of subsequent INF- $\beta$  treatment. We investigated the levels of vitamin B12 and its metabolites in patients treated for an acute attack of MS with IV MP and maintenance immunomodulatory therapy. Few previous studies have investigated this issue. The small sample size and short follow-up period of 3 months are the primary limitations of our study; however, several mechanisms may

explain the marked increase in serum vitamin B12 levels after MP treatment.

## REFERENCES

1. Huseyinoglu N, Ekinçi M, Ozben S, Buyukuysal C. Relationship between Structural and Functional Assessment of the Visual System in Mildly Disabled Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Neuroophthalmology*. 2014;38(1):1-7.
2. Ramsaransing GS, Fokkema MR, Teelken A, Arutjunyan AV, Koch M, De Keyser J. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):189-192.
3. Simpson CA. Vitamin B12 levels in the serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1964;27:174-177.
4. Oliveira SR, Flauzino T, Sabino BS, et al. Elevated plasma homocysteine levels are associated with disability progression in patients with multiple sclerosis. *Metab Brain Dis*. 2018;33(5):1393-1399.
5. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:190-197.
6. Nijst TQ, Wevers RA, Schoonderwaldt HC, et al. Vitamin B12 and folate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference to multiple sclerosis and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:951-954.
7. Reynolds EH, Linnell JC, Faludy JE. Multiple sclerosis associated with vitamin B12 deficiency. *Arch Neurol*. 1991;48:808-811.
8. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992;49:649-652.
9. Besler HT, Comoğlu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*. 2003;6:189-196.
10. Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al. Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler*. 2003;9:239-245.
11. Frequin ST, Wevers RA, Braam M, Barkhof F, Hommes OR. Decreased vitamin B12 and folate levels in cerebrospinal fluid and serum of multiple sclerosis patients after intravenous methylprednisolone. *J Neurol*. 1993;240:305-308.
12. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatapneh P, Rousta AM, et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis.

- eNeurologicalSci. 2018;10:37-44.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-127.
  14. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol.* 2014;10(4):281-288.
  15. Qureshi GA, Halawa A, Baig S, et al. Multiple sclerosis and neurotransmission. *Biogenic Amines.* 1996;12:353-376.
  16. Baig SM, Qureshi GA, Minami M. The interrelation between the deficiency of vitamin B12 and neurotoxicity of homocysteine with nitrite in some of neurologic disorders. *Biogenic Amines.* 1998;14:1-14.
  17. Ramsaransing GS, Fokkema MR, Teelken A, et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:189-192.
  18. Smith DR, Balashov KE, Hafler DA, et al. Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Ann Neurol.* 1997;42:313-318.
  19. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immunedevelopment. *J Neuroimmunol.* 1998;92:113-121.
  20. Kozovska ME, Hong J, Zang YC, et al. Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS. *Neurology.* 1999;53:1692-1697.
  21. Borgia G, Reynaud L, Gentile I, et al. Pernicious anemia during IFN-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 2003;23:11-12.
  22. Haji Abdolvahab M, Mofrad MR, Schellekens H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016;326:343-372.
  23. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta 1b therapy for multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999;162:74-83.
  24. Kreiss Y, Cohen O, Pras E, et al. Subacute thyroiditis in a patient with multiple sclerosis treated with interferon beta 1a. *Neurology* 1999;53:1606.
  25. Lange-Asschenfeldt C, Boor S, Kahaly GJ, Thömke F. [Autoimmune functional disorders of the thyroid during interferon-beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis. Case report and literature review]. *Nervenarzt.* 2004;75(6):589-94.
  26. Rotondi M, Mazziotti G, Biondi B, et al. Long-term treatment with interferon beta therapy for multiple sclerosis and

occurrence of Graves' disease. J Endocrinol Invest. 2000; 23:321- 324.

27. Miller A, Korem M, Almog R, et al. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2005;233:93-97.

28. Mastronardi FG, Min W, Wang H, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and non-immune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. J Immunol. 2004;172:6418-6426.

**Table 1.** Patients' demographic characteristics.

	Treatment	
	MP + INF- $\beta$	INF- $\beta$ alone
<b>Patients, <i>n</i></b>	16	11
<b>Sex (M/F)</b>	4/12	3/8
<b>Age, median (range)</b>	31.7 (22–49)	36 (23–48)
<b>EDSS, median (range)</b>	1.95 (1–3.5)	0.6 (0–1)

MP, methylprednisolone; INF- $\beta$ , interferon-beta; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

**Table 2.** Plasma homocysteine and serum vitamin B12 and folic acid levels before and after methylprednisolone (MP) treatment (1000 mg/day IV for 7 days) (Steroid +).

(n = 20)	Pre MP	Post MP	P*
	Mean±SD	Mean±SD	
Homocysteine (mmol/L)	8.96±3.50	8.24±2.06	0.294
Vitamin B12 (pg/mL)	342.73±116.27	410.81±135.28	<b>0.009*</b>
Folic acid (ng/mL)	6.46±1.24	7.51±1.39	<b>0.016*</b>

\*p &lt; 0.05



**Table 3.** Plasma homocysteine and serum vitamin B12 and folic acid levels after methylprednisolone (MP) and interferon-beta-1b (INF- $\beta$ ) treatments.

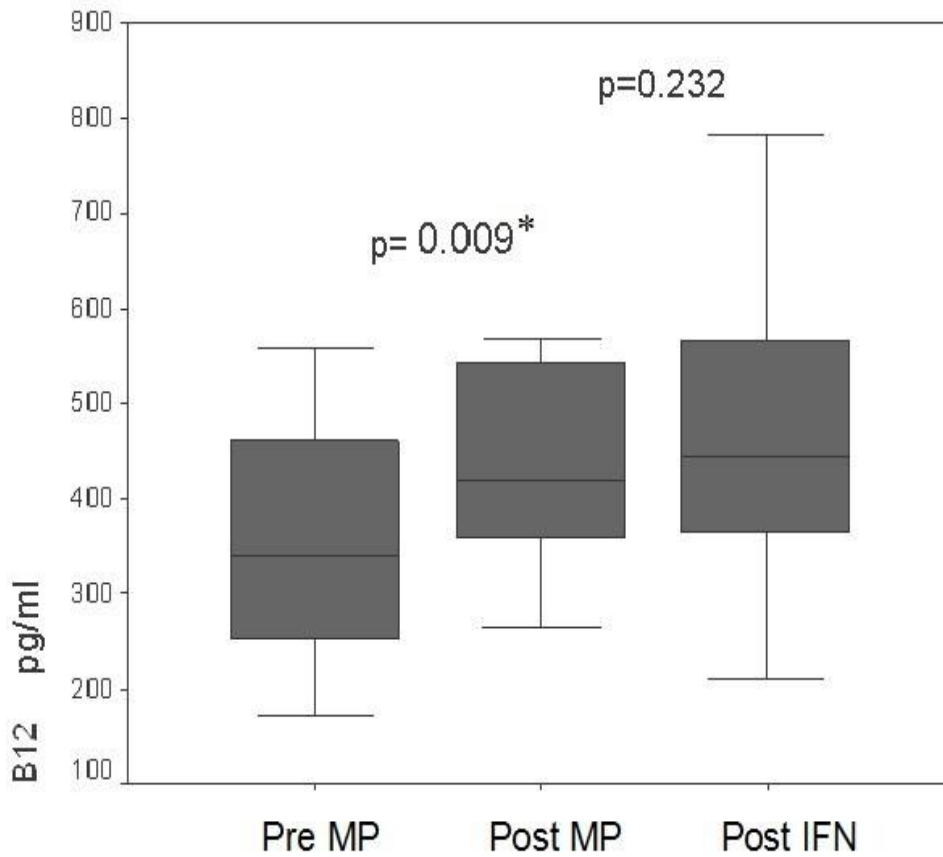
(n = 16)	Pre MP	Post INF- $\beta$	P*
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Homocysteine (mmol/L)	8.01 $\pm$ 2.40	8.69 $\pm$ 2.40	0.231
Vitamin B12 (pg/mL)	419.10 $\pm$ 149.01	445.32 $\pm$ 168.12	0.232
Folic acid (ng/mL)	7.27 $\pm$ 1.61	6.90 $\pm$ 2.48	0.779

\*p < 0.05

**Table 4.** Pre- and post-treatment plasma homocysteine and serum vitamin B12 and folic acid levels in patients who received interferon-beta (INF- $\beta$ ) alone.

(n = 11)	Pre INF- $\beta$ Mean $\pm$ SD	Post INF- $\beta$ Mean $\pm$ SD	P*
Homocysteine (mmol/L)	7.90 $\pm$ 2.21	7.34 $\pm$ 1.88	0.080
Vitamin B12 (pg/mL)	523.64 $\pm$ 327.97	505.06 $\pm$ 189.30	0.686
Folic acid (ng/mL)	8.79 $\pm$ 3.57	8.36 $\pm$ 1.00	0.893

\* $p < 0.05$



**Figure 1.** MP treatment significantly increased serum vitamin B12 levels compared to pre-MP ( $p = 0.009$ ), whereas the increase in serum vitamin B12 following treatment with INF- $\beta$  did not reach significance  $*p < 0.05$ .

## Karaçi Koleji Öğretmenleri Arasında İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Bozukluklarının Sıklığı

[Shahab-UDDİN<sup>1</sup>](#), [Muhammad ASIF<sup>2</sup>](#), [Hira Islam RAJPUT<sup>2</sup>](#), [Muhammad Riaz Baig CHUGHTAI<sup>1</sup>](#), [Muhammad Atif KHAN<sup>2</sup>](#), [Hina BADAR<sup>3</sup>](#), [Saher PASHA<sup>2</sup>](#)

### Öz

Araştırmada Karaçi kolej öğretmenleri arasında işle ilgili kas-iskelet sistemi bozukluklarının prevalansının belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Karaçi kolejlerinden öğretmenler rastgele seçilmiştir. Veriler Ocak 2018 ile Haziran 2018 arasında toplanmıştır. Her iki cinsiyetten kolej öğretmenlerini uygun örneklemeyle seçtik. Araştırmaya katılan öğretmenler öğretimde yaklaşık bir yıllık iş tecrübesine sahipti. İşe bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını belirlemek için İskandinav Anketi kullanılmıştır. Anketler 400 ara sınıf öğretmenine gönderilmiş ve toplam 342 öğretmen anket formunu doldurmuş ve geri göndermiştir. İstatistiksel analiz, SPSS 21 sürümü ile yapıldı. Öğretmenler işe başladığı zaman işe bağlı ağrının en yüksek prevalansı boyun, omuz, bel ve dizlerde olduğu bulunmuştur. Katılımcıların% 50'si boyunlarını bükülme pozisyonunda tuttuklarına ve kara tahta kullanırken omuzlarının yüksek olduğuna cevap verdi. Bu çalışmanın sonucu, öğretmenlerin en çok boyun, omuz, bel ve diz bölgelerinin etkilendiği sonucuna varıldı. Ergonomik kuralların kullanılması sorunu hafifletmeye yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prevalans, işe bağlı kas iskelet sistemi hastalıkları, öğretmenler, postural eğitim

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:20.10.2018

Kabul Tarihi:08.03.2019

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.472850

### Sorumlu Yazar

Hira Islam RAJPUT

Isra Institute of Rehabilitation

Sciences

Isra University, Karachi Campus

ST-7/A, Block-5, Gulshan-e-Iqbal,

Karachi, Sindh, Pakistan.

Tel: 0092-334-3217735

e-Mail: [hirarajput@hotmail.com](mailto:hirarajput@hotmail.com)

## Prevalence of Work Related Musculoskeletal Disorders among College Teachers of Karachi

[Shahab-UDDİN<sup>1</sup>](#), [Muhammad ASIF<sup>2</sup>](#), [Hira Islam RAJPUT<sup>2</sup>](#), [Muhammad Riaz Baig CHUGHTAI<sup>1</sup>](#), [Muhammad Atif KHAN<sup>2</sup>](#), [Hina BADAR<sup>3</sup>](#), [Saher PASHA<sup>2</sup>](#)

### Abstract

It was aimed to be determined the prevalence of work-related musculoskeletal disorders among college teachers of Karachi in the study. The study was a cross-sectional study. Teachers were randomly selected from different colleges of Karachi. The data collected from January 2018 to June 2018. We selected college teachers from both gender by convenient sampling. Those selected, were subjected had a work experience of about one year in teaching. Nordic questionnaire was used to determine the work related musculoskeletal disorders. The questionnaires were sent to 400 intermediate teachers and 342 completely filled questionnaires were returned back. Statical analysis was done through SPSS version 21. The highest prevalence of work related pain was found neck, shoulder, lower back, and knees and pain starts when teachers perform their work. 50% participants responded that they keep their neck in bending position and shoulders elevated while using black board. The result of this study was concluded that neck, shoulder, lower back, and knees are mostly affected regions among teachers. The use of ergonomically rules can help to alleviate the problem.

**Keywords:** Prevalence, work related musculoskeletal disorders, teachers, postural training

<sup>1</sup> Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Pakistan.

<sup>2</sup> Isra Institute of Rehabilitation Sciences, Isra University, Karachi Campus, Pakistan.

<sup>3</sup> Physio Clinics, Karachi, Pakistan.

### Article Info

Received: 20.10.2018

Accepted: 08.03.2019

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.472850

### Corresponding Author

Hira Islam RAJPUT

Isra Institute of Rehabilitation

Sciences

Isra University, Karachi Campus

ST-7/A, Block-5, Gulshan-e-Iqbal,

Karachi, Sindh, Pakistan.

Tel: 0092-334-3217735

e-Mail: [hirarajput@hotmail.com](mailto:hirarajput@hotmail.com)

## INTRODUCTION

Range of degenerative disorders effecting tendons, ligaments, muscles, joints, accompanying nerves and vessels, resulting in pain and discomfort are termed as Musculoskeletal disorders. When these musculoskeletal disorders results as a job

related happening they are termed as Work-related musculoskeletal disorders (WMSDs). MSD's are amongst the major reasons of motion restrictions and enduring disability.<sup>1</sup> According to WHO musculoskeletal disorders are major cause or reason of absenteeism from the job or work. Also a considerable amount of money is

spent because of these disorders. These disorders may involve different body regions. The severity of their symptoms varies from ache to severe pain.<sup>2</sup> WHO defined WMSDs as follows WMSD results from a number of causes and issues. In these issues, the environment of work and performance both contribute, but the amount of influence on the cause may vary.<sup>3</sup>

WMSDs are the conditions that involve musculoskeletal structures like tendons, muscles, ligaments etc. and the cause of these conditions are not of acute nature. They develop when the physical demands of the working place or occupation causes damage to any & body part. WMSD may be develops by frequent acquiring of bad postures or forceful or again and again repeating the movements which exert pressure or demand more energy. The risk of developing WMSD increases with frequent exposure to such conditions.<sup>4</sup>

According to Occupational Health & Safety Centre of Canada, WMSDs are disorders that are painful and they involve muscles, nerve & tendons. The causes may include frequency of repetition, acquiring bad postures. These disorders are painful at rest as well as at work place. As upper limb is involved in almost all the works so upper extremity is mostly involved in WMSDs, whereas lower extremity & back can also be involved where they are utilized during the work. WMSDs do not develop due to a single trauma. They result from repetitive episodes of trauma. They gradually & slowly

come into existence.<sup>5</sup> WMSDs are among the leading reasons of work related disabilities and being absent from work.<sup>6</sup> According to a paper by Hogg-Johnson 50% to 80% of the population in developed countries have had back pain during their whole life span. Also 30% of all the lost time claims are due to back disorders.<sup>7</sup>

WMSDs are very common among many occupations as well as teachers. Its incidence is quite high among the school teachers. A study shows that teachers are prove to develop the WMSDs because of the awkward postures they acquire during their job.<sup>8</sup> Other study says that teachers in physical education are more prone to acute or chronic injuries due to their work and this leads to retirement before time and age.<sup>9</sup> There are some ergonomically issues also associated with the causation of WMSD among the teachers. In China a study showed that WMSD prevalence is very high among teachers. It may develop in neck, shoulder, low back, wrist/hand, elbow & knees.<sup>10</sup>

If we talk about the causing factors of WMSDs among the teachers the causes may include age, gender and BMI. Also working under pressure situations may also contribute in causing WMSDs.<sup>11</sup> If we talk about teachers dealing nurseries the cause may be lifting kids & carry them.<sup>12</sup> The studies also show that the cause of premature retirement among teachers is WMSDs.<sup>3</sup> Beside this studies show that back was the region mostly affected by WMSDs among the teachers of Malaysia and China.<sup>7</sup> The

study also shows that the older i.e. experienced teachers are more prone to develop WMSDs. Also female teachers show high prevalence of WMSDs than male teachers.<sup>8</sup> The study also shows that psychosocial issues can also contribute in the causation of WMSDs among the teachers.<sup>13</sup> Ergonomically issues like furniture selection for classes and laboratories can also play important role.<sup>14</sup>

WMSDs can be prevented if good ergonomically procedures are employed. It includes maintain the work surface according to height, adjusting the chair and use of appropriate furniture.<sup>15</sup> The objective of this study was to determine the prevalence of work related musculoskeletal disorders among the college teachers. By knowing this, helpful strategies would become easy to make as when we know the issue we can solve it better. They can make strategies to cope up with these problems and in turn this will help to enhance their skills. (No disorder no absenteeism).

## MATERIAL AND METHODS

It was a cross sectional study that was conducted in Isra Institute of Rehabilitation Sciences Karachi Campus. This study was approved from the institutional ethical review committee of Isra University vide number IERC/IIRS-IU-KC/17/023. The duration of the study was six months from January 2018 to June 2018. 342 participants were selected by convenient sampling from different public and

private intermediate colleges of Karachi and sample size was calculated by Roasoft sample size calculator. The targeted population of this study was both gender and had a work experience of about one year as intermediate college teacher were included in this study. Lab assistants and administrative staff were excluded from this study. Those participants who had a history of severe trauma such as a fracture and history of any accidents were also excluded from the study. After the signing of consent form, the valid Nordic Musculoskeletal questionnaire was distributed to all the participants. First section of the questionnaire contained questions related to age, gender, weight, height, BMI working hours and sleeping hours. Second section contained questions regarding WMSDs in different regions of body from 12 months and from last 7 days. Gathered data was coded and analyzed by software Statistical Package for Social Sciences (version 20.0). Prevalence, Frequency and percentages were calculated.

## RESULT

342 teachers were selected from different intermediate colleges of Karachi with a mean value of age (mean33), and having a standard deviation of (S.D ± 11.57). Ratio of female respondents was greater (61.4%) as compared to males (38.6%). Those participants who were working from 1-5 years were 17.5% participants, 26.3% participants were working from 6-10

years, 14% from 11-15years whereas 42.1% participants were working from more than 15 years. 52.6% participants were lying in the BMI category of overweight. (Table 1) Prevalence rate of musculoskeletal disorders among college teachers was 57%. The figure 1 shows the detail of pain in different body region since 12 months, most of the participants had pain in neck (57.9% participants say yes), Rt. Shoulder (43.9% participants say yes), lower back (29.8% participants say yes) and knees (22.8% participants say yes). The results of musculoskeletal pain in different body regions since last 7 days were shown in figure 2, the most of the participants complaint of pain in neck (47.4% participants say yes), rt. Shoulder (36.8% participants say yes), lower back (29.8% participants say yes), upper back (28.1% participants say yes) & knees (22.8% participants say yes).

## DISCUSSION

All the musculoskeletal disorders that develop due to any sort of problem related to work or job that the affected person is doing is called Work Related Musculoskeletal Disorders or WMSD. Here we discussed about teachers. Teachers may be teaching students at different levels and each level has their own responsibility and liabilities. Teachers teaching at intermediate level the teachers not only have to teach their respective subjects but they also have to prepare different notes for their subject

also at this level the students have many issues so the teachers also have to work to do counseling of these students to solve the issues. Beside this when it comes to teaching and dedicated teaching, the teachers have to search for best known knowledge to convey to their students. For this purpose they may have to read a lot or sit on computer for long periods to search for accurate and appropriate information. If we look at the working procedures that the teachers may employ to convey the knowledge to their students they may have to stand or sit for long hours. When we study on the prolong sitting or standing it is known that prolong acquiring of a certain posture may lead to increased pressure on intervertebral discs and when this pressure is increased, this increased pressure may lead to disorders associated with intervertebral discs i.e. it may cause neck or back pain.<sup>15</sup>

This study showed that the activity level of teachers may be low due to which they gain weight and their BMI increases as their weight increases. Also we can associate this with the prolong durations of work that the teachers have to do. This shows that the activity level of teachers may be low because of their prolong work durations.

If we look at the musculoskeletal disorders among teachers of intermediate level we found that neck pain has high prevalence i.e. 57.9%. This can be associated with a previous study done in China which showed prevalence for

neck pain as 48.7% among teachers.<sup>9</sup> The reason for this high prevalence may be head down posture for prolong durations.<sup>7</sup> This may be associated with neck pain or it may also be due to prolong use. This prevalence may be associated with previous study by Lawrence I. This study's results showed 55% problem in shoulders, this study was done on nurses.<sup>11</sup>

The responses to neck pain since last 7 days were found to be 47.4% & that for shoulder was found to be 36.8%. Again the cause may be repetitive movements or awkward postures. The results show that 42.1% & 29.8% of teachers reported pain at lower back & upper back respectively. These can be associated with previous study done by Beyen et al in Ethiopia.<sup>3</sup> This study showed L.B.P. in 57.5% of participants. If we look at the pain since last 7 days we found that 29.8% & 28.1% of participants showed pain in lower back and upper back respectively. If we discuss the reason of this pain, the reason may be awkward posture. As discussed earlier, teachers have to sit or stand for prolong duration, this may cause discomfort and if despite of discomfort the same posture remains the condition may get worst.<sup>3</sup>

The results of this current study showed that 22.8% of participants had knee problems. This can be associated with the results of previous study done in China in 2012. This study showed that 22.6% of the participating teachers had knee pain.<sup>9</sup>

The results showed that the college teachers had high prevalence of musculoskeletal disorders. These disorders also had prevented many of the participants to perform their daily routine work. These postures and movements may limit the activities of the suffering person.<sup>16</sup> As we have seen that WMSDs was found to be for neck and shoulder among the intermediate teachers so this prevention from activity may be associated with their high prevalence. Beside this we can say that if the persisting problem remains for long period it may lead to prevent the sufferer from performing his or her daily activities.

The study done in 2009 by Rahman S et al had showed that obesity was associated with low back pain.<sup>17</sup> In this current study, mostly participants had pain in different region and had high BMI. The study done in 2006 by Adamson J. et al. had shown that high BMI is associated with hip, knees, ankle & feet pain. So we can say that those participants who complaint of pain of knee, ankle or hip may be because of their high BMI.<sup>18</sup> High BMI itself are dangerous for health. Obesity is said to be a cause of many diseases so if a person is having high BMI that person may develop many diseases. If we talk about the musculoskeletal disorders they can also develop if a person has high BMI. High BMI means that a person is over weighted or obese and if a person has high BMI over all mass of that person would be increased. More effort means more energy consumption and more muscle work. If the musculature or



skeletal system of this person having high BMI, is weak or incapable to perform the work this can lead to injury and resulting into musculoskeletal disorders.

Ergonomics is a field which makes the environment individual friendly. If the correct use of ergonomics is employed in the working environments the injuries can be minimized. Also if the valuable rules of ergonomics are applied in the working environment of the teachers this can minimize the injuries and disorders caused by work related issues.

## CONCLUSION

This study was conducted to evaluate the prevalence of WMSDs among intermediate teachers. The prevalence of WMSDs among intermediate teachers was 57%. The results further concluded that neck, shoulder, lower back, and knees are mostly painful regions among college Teachers. The use of ergonomically rules can help to alleviate the problem. This study has proved that there is high prevalence of WMSDs among intermediate teachers, looking at this I may recommend that awareness programs related to posture awareness and ergonomics should be conducted. Also it should be made essential that good ergonomically designed furnishers may be used to minimize this high prevalence.

## ACKNOWLEDGEMENT

I want to acknowledge Dr. Muhammad Asif (Supervisor) and Dr. Hira Islam Rajput for their support and help. Also I would like to acknowledge the examination committee. I would like to thank all my teachers and friends for being there always to help me whenever I needed them. Also want to thank my fellow students and colleagues. In the end I would like to thank my wife, Dr. Hina Shah for her co-operation, tolerance and patience.

## REFERENCES

1. Simoneau S, ST-Vincent S, Chicoine D. Work-Related Musculoskeletal Disorder. A better understanding for more effective prevention published by IRSST & A.S.P Metal-Électrique. Available at <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/RG.126-ang.pdf>. Accessed January 11, 2017.
2. Luttmann PA, Jager PM, Griefahn PB. Protecting Worker's Health Series #5. Preventing Musculoskeletal disorders in workplace. <http://www.who.int/occupationalhealth/publications/muscdisorder/en>. Accessed January 28, 2017.
3. Beyen TK., Mengestu MY, Zele YT. Low Back Pain & Associated Factors among Teachers in Gondar Town, North Gondar,

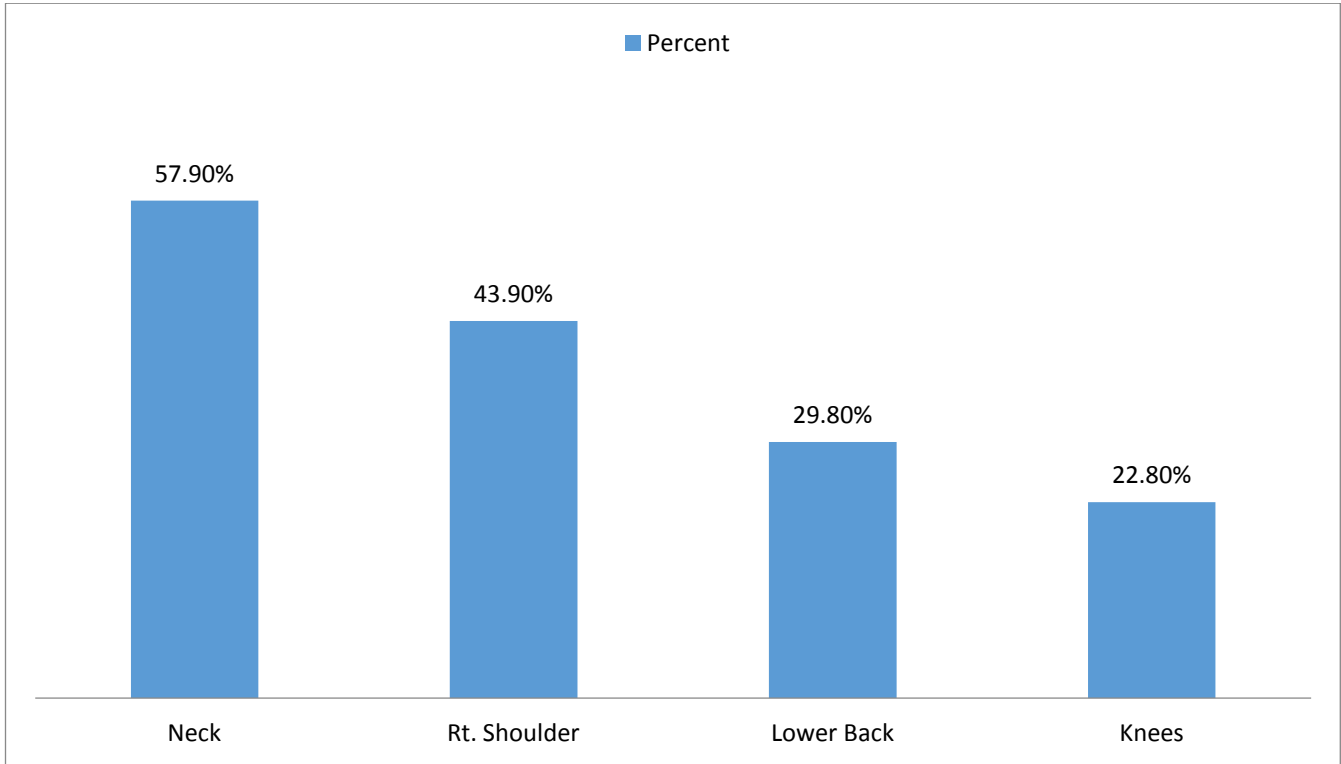
- Amhara Region Ethiopia Occup. Med Health Affairs. 2013;1(5):22-25.
4. Silverstein B, Adams D, Kalat J. Work-related Musculoskeletal Disorders of the Neck, Back and Upper Extremity in Washington State, 1994–2002. Technical Report 40-8a-2004.
  5. Canadian Centre for Occupational Health & Safety  
[www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/rmirsi.html](http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/rmirsi.html). Accessed October 25, 2017.
  6. Abaraogu UO, Olawale OA, Odebiyi DO, et al. Self-Reported Work Organization indices are associated with prevalence of work related musculoskeletal disorders among Bottling Workers. Continental Journal Applied Science. 2012;7(2);28-34.
  7. Darwish Ma, Al-Zuhair. Musculoskeletal Pain Disorders among Secondary School Saudi Female Teachers. Pain Research and Treatment. 2013;5:7-14.
  8. Samad NIA, Abdullah H, Moin S, et al. Prevalence of low back pain and its risk factors among school teacher. American Journal of Applied Sciences. 2010;7(5):634-639.
  9. Li L, Yue, Liu F. Work-related musculoskeletal disorders among school teachers in China, prevalence and occupational factors. In *j Prev*. 2012;18:162.
  10. Yue P, Liu F, Li L. Neck/Shoulder pain and low back pain among school teachers in China, prevalence and risk factors. BMC Public Health. 2012;12:789.
  11. Lawrence I. Musculoskeletal Disorders in Nigeria Nursery Schools: Work related Risk Reduced. Journal of Advances in life Sciences & Technology. 2012;5:25-28.
  12. Tsuboi H, Takeuchi K, Watanabe M, et al. Psychosocial Factors Related to Low Back Pain among School Personnel in Nagoya, Japan. Journal of Industrial Health. 2002;40:266–271.
  13. Hashim A, Dawal SZ. Evaluation of Students on Working Postures in School Workshop. International Journal of Ergonomics (IJEG). 2013; 3(1): 86.
  14. Ronald S. Environmental Health and Safety. <http://www.usi.edu/riskmgmt/ergonpreventdisorders.asp>. Accessed January 9, 2018.
  15. Hall SJ. Basic Biomechanics. 5th ed. McGraw Hill; 2007. <http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/rmirsi.html>. Accessed January 9, 2018.
  16. Korkmaz NC, Cavlak U, Telci EA, et al. Musculoskeletal pain, associated risk factors and coping strategies in school teachers. Scientific Research & Essay. 2011;6:649-657.
  17. Rahman S, Karppinen, Arjas PL, et al. The Association b/w obesity & low back pain. American Journal of Epidemiology. 2009;171(2):135-154.
  18. Adamson J. Ebrahim S, Dieppn P, et al. Prevalence and Risk factor for joint pain

among men and women in the west of  
Scotland Twenty-07 study. Ann Rheum Dis.

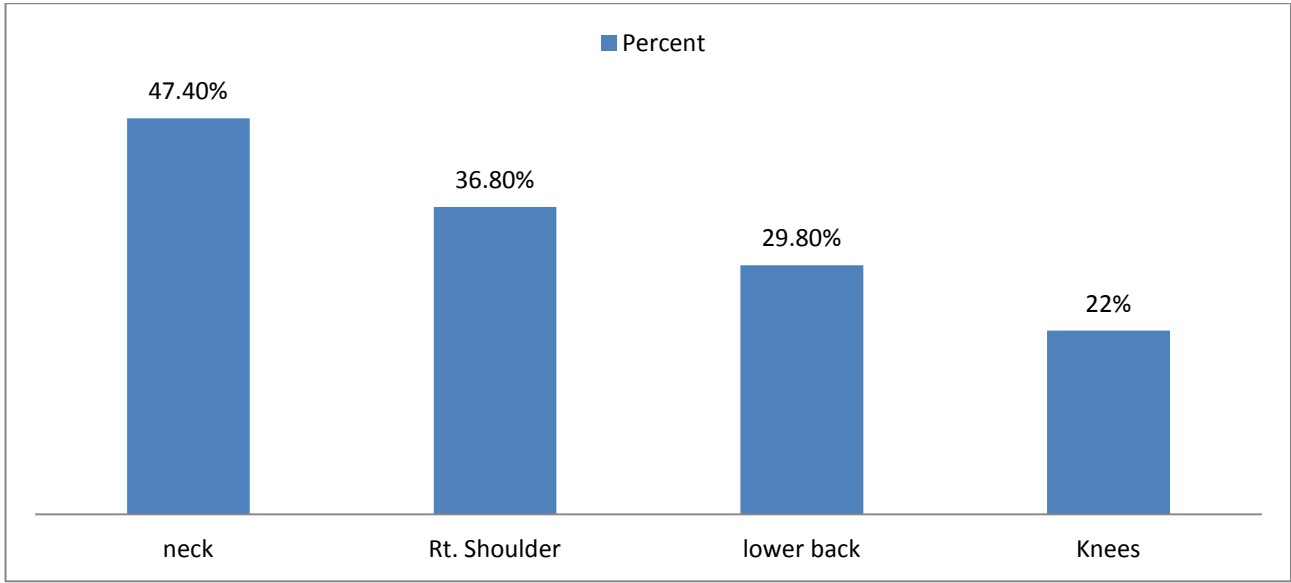
2006;69:520-524.

**Table 1.** Demographic Details (N=342)

<b>Variables</b>		<b>Frequency</b>	<b>Percent</b>
<b>Age</b>	25-34years	114	33.3
	35-44years	78	22.8
	45-54 years	96	28.1
	55 & above	54	15.8
<b>Gender</b>	Male	132	38.6
	Female	210	61.4
<b>Years of experience</b>	1-5 years	60	17.5
	6-10 years	90	26.3
	11-15 years	48	14.0
	more than 15 years	144	42.1
<b>Daily work hours</b>	1-5 hours	30	8.8
	6-10 hours	312	91.2
<b>BMI</b>	b/w18 and 23	162	47.4
	above 23	180	52.6



**Figure 1.** Present of Pain in different body regions from last 12 months (N=342)



**Figure 2.** Present of Pain in different body regions from last 7 days (N=342)

## Deri Altı Lipomların Epidemiyolojisi

[Gurmeet SINGH SARLA](#)<sup>1</sup>

### Öz

Lipom, yağ hücrelerinden oluşan yavaş büyüyen, kapsüllenmiş, yuvarlak çıkıntılı, dalgalanan ve ağrısız bir tümördür. Vücudun yağ bulunduğu yerde ortaya çıkar ve adından da anlaşıldığı gibi “yaygın tümör” veya “her yerde bulunan tümör”dür. Bu çalışmada Subkutan Lipomların epidemiyolojisini gözden geçirmeyi ve değerlendirmeyi amaçladık. 1 yıl boyunca histopatolojik inceleme yapılmayan ve visseral olmayan lipomlu 126 hastanın tümü yaş, cinsiyet, boyut, bölge ve lipomun çokluğu açısından incelendi. 126 hastanın 75'inde (% 71,90) lipomlar 5 cm'den küçüktü. Çoğu genç erkek olan 22 hastada (% 17,46) multipl subkutan lipom bulundu. 126 hastanın 70'i (%62,98) 40-60 yaş grubundaydı. Çalışmamızda deri altı, non-visseral lipomun prevalansı erkeklerde daha yaygındı, 126 hastadan 78'i (% 61,90) erkek, 48'i (% 38,09) kadındı. Bu çalışmada sonuç olarak, lipomlar yaygın, benign, yavaş büyüyen, genellikle asemptomatik tümörlerdi. Erkeklerde daha yaygın ve 31-60 yaş grubunda yaygın olarak ortaya çıkmıştır. Genellikle baş, boyun ve gövde bölgesinde ortaya çıkmış ve genellikle 5 cm'den küçüktü.

**Anahtar Kelimeler:** Lipom, epidemiyoloji, deri altı

## Epidemiology of Subcutaneous Lipomas

[Gurmeet SINGH SARLA](#)<sup>1</sup>

### Abstract

Lipoma is a slow growing, encapsulated, lobulated, fluctuant and painless tumour composed of fat cells. It occurs anywhere in the body where fat is found and hence the name ‘universal tumour’ or ‘ubiquitous tumour’. We aimed to review and evaluate the epidemiology of Subcutaneous Lipomas in this study. All 126 patients who had a non-visceral lipoma diagnosed on histopathological examination during a period of 1 year were analysed as regards the age, gender, size, site and multiplicity of the lipomas. The lipomas were smaller than 5 cm in 75 of the 126 patients (71.90%). Multiple subcutaneous lipomas were found in 22 patients (17.46%), most of them young males. 62.98 % (70 out of 126) patients were between the age group of 40 to 60 years. The prevalence of subcutaneous, non- visceral lipomas was more common in males as in our study, out of 126 patients, 78 (61.90%) patients were males and 48 (38.09%) patients were females. As a result in this study, lipomas were common, benign, slow growing, and generally asymptomatic tumours. They were more common in males and commonly occurred in the age group of 31- 60 years. They commonly occurred in the head and neck and trunk region and were usually less than 5 cm in size.

**Keywords:** Lipoma, epidemiology, subcutaneous

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 12.10.2018

Kabul Tarihi: 13.12.2018

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.470122

### Sorumlu Yazar

Gurmeet Singh Sarla  
MH Devlali, Nasik, Maharashtra,  
Pin 422401, India  
Tel: +919882562223  
e-Mail: rijak1@gmail.com

### Article Info

Received: 12.10.2018

Accepted: 13.12.2018

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.470122

### Corresponding Author

Gurmeet SINGH SARLA  
MH Devlali, Nasik, Maharashtra,  
Pin 422401, India  
Tel: +919882562223  
e-Mail: rijak1@gmail.com

<sup>1</sup>Classified Specialist Surgery, Military Hospital Devlali, Devlali Cantt Nasik, Maharashtra, Pin 422401, India

## INTRODUCTION

Lipomas present as the most common tumour in the human body.<sup>1</sup> Rare in children and more common in obese individuals,<sup>1</sup> these benign soft tissue neoplasms typically develop in the 5th to 7th decade of life. Histologically, lipomas are nearly indistinguishable from normal adipose tissue.<sup>1</sup> Although the

histological appearance resembles mature adipose tissue, lipomas are not derived from mature adipocytes but rather from mesenchymal preadipocytes.<sup>2</sup> Lipomas are estimated to be multiple in 5-15% of patients.<sup>3</sup> Multiple causative factors have been proposed that include genetic, traumatic, and metabolic triggers. Lipoma formation

following physical trauma has been reported widely. Growth factors, cytokines, and other inflammatory mediators released following blunt trauma to soft tissue induce preadipocyte differentiation into mature adipocytes and formed a clinically apparent mass.<sup>4</sup> Fat necrosis and the extravasation of blood secondary to trauma stimulated preadipocyte differentiation has also been postulated.<sup>5</sup>

It was aimed to review and evaluate the epidemiology of Subcutaneous Lipomas in this study.

## **MATERIALS AND METHODS**

This was a retrospective study where patients' data were collected from the department of Surgery of a peripheral hospital in Nasik. All patients who reported with a subcutaneous, painless, slow growing tumour who were clinically diagnosed as lipoma were included in the study. Further histopathology reports of these patients who underwent excision of the tumour were studied and the data were analysed.

Ethical Approval : Approval for the study was granted by MH Devlali Ethics Committee (+919717121247), and permission to analyse the histopathological reports of the patients was taken from the Pathologist of the hospital who reported upon these specimens.

## ***Inclusion and exclusion criteria***

All asymptomatic, subcutaneous swellings were included in the study. Fine needle aspiration cytology (FNAC) was done for all patients prior to excision of the tumour and FNAC proven lipoma patients were included in the study. Spinal cord lipomas diagnosed on Magnetic Resonance imaging (MRI) scan imaging and lipoma of the breast diagnosed on Ultrasonography studies and FNAC were excluded. No FNAC report was suggestive of malignancy.

## ***Sample collection***

Sample was personally sent by the operating / treating Surgeon in the Operating room under sterile conditions after excision of the tumour and was transported to the lab within one hour of collection.

## **RESULTS**

71.42 % ( 90 out of 126 ) patients were between the age group of 31 to 60 years ([Table 1](#)) with maximum cases ( 36 out of 126 patients : 28.57% ) clustering in the age group 41- 50 years.

In our study, lipoma was more common in males; 78 (61.90%) patients were males and 48 (38.09%) patients were females ( [Fig 1](#)).

Females were most commonly affected in the age group of 11-20 years; 100% (2 out of 2 patients) in the age group of 11- 20 years were



females, followed by the age group 61- 70 years ( 6 out of 14 patients: 42.85%), 51- 60 years (14 out of 34 patients: 41.17%) and 31-40 years age group (8 out of 20 patients: 40%).

In our study, most common site for lipoma is head and neck and trunk; 78 out of 126 lipomas were found on head and neck and trunk making it 75.52% ([Table 2](#)). 38 (30.15%) out of 126 lipomas affected the forearm ([Table 2](#)). 71.90% (75 out of 126) were smaller than 5 cm

([Table 3](#)). Multiple subcutaneous lipomas were found in 22 patients (17.46%), most of them young males.

## DISCUSSION

Lipomas occur anywhere in the body where fat is found and hence the name 'universal tumour' or 'ubiquitous tumour'. Lipomas are defined as mesenchymal tumours which typically lie subcutaneously. Less commonly, they can also be found on internal organs, such as stomach and bowels. These masses are not typically attached to underlying muscle fascia. Lipomas are composed of lobulated, slow-growing, mature adipose tissue, having a minimal connective tissue stroma. They are commonly enclosed in a thin, fibrous capsule.

Pathophysiology: Multiple causative factors have been proposed that include genetic, traumatic, and metabolic triggers. Lipoma

formation following physical trauma has been reported widely. Lipomas have been associated with numerous pathophysiological processes.

Diabetes,<sup>6</sup> hyperlipidemia,<sup>1</sup> mitochondrial dysfunction,<sup>7</sup> and endocrinopathies such as nodular goiter,<sup>8</sup> multiple endocrine neoplasia type 1,<sup>9</sup> and Cushing's syndrome<sup>10</sup> have been noted.

Presentation: Patients often complain of a soft, mobile mass of tissue they can feel under the skin. These are typically painless unless they are encroaching joints, nerves, or blood vessels. Rarely, these lipomas can form in muscles or organs. Lipomas are mostly harmless and are only excised if they cause pain due to their location, if they are impacting an organ's function or for cosmetic reasons.

Histology: Histologic examination of lipomas reveals mature, normal-appearing adipocytes with a small eccentric nucleus. Histologic subtypes of lipomas include angiolipomas, myelolipomas, angiomyolipomas, myelolipomas, fibrolipomas, ossifying lipoma, hibernomas, spindle cell lipomas, pleomorphic lipomas, chondroid lipomas, and neural fibrolipomas. Common lipomas and its variants must be distinguished from liposarcomas which are a malignant lipomatous neoplasm containing lipoblasts, which are characterized by coarse vacuoles and one or more scalloped, hyperchromatic nuclei.

**Diagnosis:** When subcutaneous, diagnosis can be made by a characteristic “doughy” feel on palpation. Application of an ice pack to the tumour to chill and harden the fat has also been used to aid in diagnosis.<sup>10</sup> On plain radiograph, lipomas appear as an area of characteristic radiolucency referred to as a “water-clear density.”<sup>11</sup> Ultrasound examination demonstrates a homogeneous and circumscribed hyperechoic area.<sup>12</sup> Both CT and MR imaging are reliable for localization,<sup>13</sup> diagnosis,<sup>13</sup> size estimation,<sup>14</sup> as well as evaluation of bony involvement.<sup>15</sup>

**Treatment :** The treatment modalities include intra-lesional steroids,<sup>16</sup> intralesional transcutaneous sodium deoxycholate<sup>17</sup> injections, liposuction<sup>18</sup> of the tumour, or surgical excision. Surgical excision is likely the most effective method to prevent recurrences, though the encapsulation must also be removed for the most effective treatment and to decrease the risk of reoccurrence. If the decision is made to excise lipomas, then it should be done while the lesions are smaller rather than after they grow larger to reduce the risk of these encroaching on joints, nerves, and blood vessels, thus making the excision more difficult and invasive. However, surgical resection or observation without intervention remains the standard of care.

**Complications:** Lipomas rarely cause complications. However, patients with

untreated compression syndromes may experience decreased neurological function and intractable neuropathic pain.<sup>19</sup> Rarely, recurrence may occur and is typically associated with incomplete excision of deep, infiltrative lesions or lesions entangled within neurovascular structures.<sup>20</sup>

**Malignant variation:** Liposarcomas present as one of the most common soft tissue sarcomas of the body.<sup>1</sup> Like lipomas, these tumours usually present as a small, slowly enlarging painless mass, although high-grade lesions may develop rapidly.<sup>21</sup> Liposarcomas most commonly present as deep-seated tumours in the retroperitoneum or, classically, on the thighs. The etiology of a liposarcoma is unknown, but most are thought to arise *de novo*.<sup>1</sup> Reports of malignant transformation of lipomas are rare in the literature.<sup>22</sup> Malignant transformation of lipomas has been rarely reported, but, as a rule, well-differentiated liposarcomas are not derived from lipoma.<sup>23</sup> In our study too, no specimen sent for histopathological examination showed any evidence of liposarcoma.

### **Conclusion**

Lipomas are common, benign, slow growing, and generally asymptomatic tumours. They are more common in males and commonly occur in the age group of 31- 60 years. They commonly occur in the head and neck and trunk region and are usually less than 5 cm in

size. Simple subcutaneous lipomas may be diagnosed by history and physical examination alone. Fine needle aspiration cytology (FNAC) may be done to differentiate them from epidermoid cyst or ganglion which are the closest differential diagnoses. Most lipomas are treated with surgical excision with few complications or recurrence. Malignant degeneration is rare. The prognosis for benign lipomas is very good. Once these tumours are excised, mainly for cosmetic reasons, they often do not return.

## REFERENCES

1. Weiss SW, Goldblum JR. Benign Lipomatous Tumors. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1995. pp. 381–430.
2. Phalen GS, Kendrick JI, Rodriguez JM. Lipomas of the upper extremity: a series of fifteen tumors in the hand and wrist and six tumors causing nerve compression. *Am J Surg*. 1971;121(3):298–306.
3. Murphey MD, Carroll JF, Flemming DJ, et al. From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions. *Radiographics* 2004;24:1433-66.
4. Aust MC, Spies M, Kall S, et al. Lipomas after blunt soft tissue trauma: are they real? Analysis of 31 cases. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):92–9.
5. Copcu E, Sivrioglu NS. Posttraumatic lipoma: analysis of 10 cases and explanation of possible mechanisms. *Dermatol Surg*. 2003;29(3):215–20.
6. Weinberg T, Feldman M. Sr. Lipomas of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol*. 1955;25(3):272–81.
7. Berkovic SF, Andermann F, Shoubbridge EA, et al. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol*. 1991;29(5):566–9.
8. Leiva SF, Navachia D, Nigro N, Ibarra R, Cresto JC. Lipoma in the thyroid? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(7):1013–5.
9. Pack S, Turner ML, Zhuang Z, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene. *J Invest Dermatol*. 1998;110(4):438–40.
10. Posch JL. Tumors of the hand. *J Bone Joint Surg Am*. 1956;38-A(3):517–39.
11. Leffert RD. Lipomas of the upper extremity. *J Bone Joint Surg Am*. 1972;54(6):1262–6.

12. Pant R, Poh AC, Hwang SG. An unusual case of an intramuscular lipoma of the pectoralis major muscle simulating a malignant breast mass. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(3):275–6.
13. Babins DM, Lubahn JD. Palmar lipomas associated with compression of the median nerve. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(9):1360–2.
14. Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Murphey MD, Foster WC, Temple HT. Imaging of fatty tumors: distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology*. 2002;224(1):99–104.
15. Brooks ML, Mayer DP, Grannick MS, Solomon MP, Rhoda CH. Parosteal lipoma of the finger: preoperative evaluation with computed tomography. *Comput Med Imaging Graph*. 1989;13(6):481–5.
16. Lamagna B, Greco A, Guardascione A, et al. Canine lipomas treated with steroid injections: clinical findings. *PLoS One*. 2012;7:e50234.
17. Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):973–8.
18. Choi CW, Kim BJ, Moon SE, Youn SW, Park KC, Huh CH. Treatment of lipomas assisted with tumescent liposuction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(2):243–6.
19. Flores LP, Carneiro JZ. Peripheral nerve compression secondary to adjacent lipomas. *Surg Neurol*. 2007;67(3):258–62.
20. Bancroft LW, Kransdorf MJ, Peterson JJ, O'Connor MI. Benign fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance, and treatment. *Skeletal Radiol*. 2006;35(10):719–33.
21. Ragsdale BD, Dupree WB. Neoplasms of the fatty tissues. In: Bogumill GB, Fleegler EJ, editors. *Tumors of the Hand and Upper Limb*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1993.
22. Sternberg SS. Liposarcoma arising within a subcutaneous lipoma. *Cancer*. 1952;5(5):975–8.
23. Sampson CC, Saunders EH, Green WE, Laurey JR. Liposarcoma developing in a lipoma. *Arch Pathol*. 1960;69:506–510.

**Table 1.** Age incidence and gender distribution in case with lipoma.

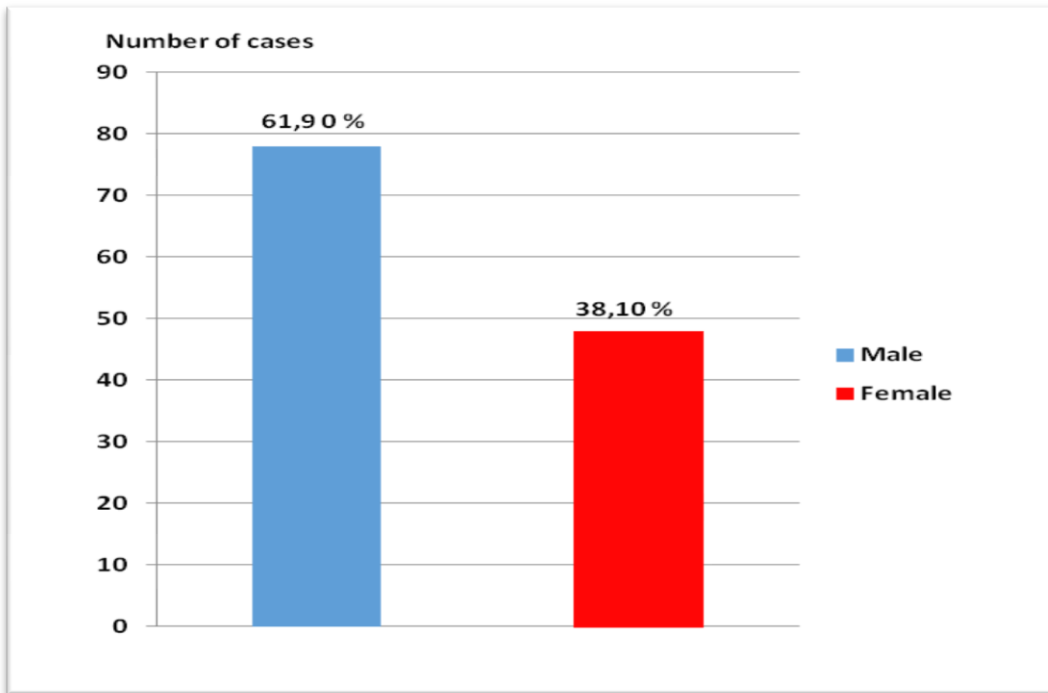
Age	Sex	Number of cases	Percentage %
11-20 years	Male	0	1.58
	Female	2	
21-30 years	Male	9	9.52
	Female	3	
31-40 years	Male	12	15.87
	Female	8	
41-50 years	Male	24	28.57
	Female	12	
51-60 years	Male	20	26.98
	Female	14	
61-70 years	Male	8	11.11
	Female	6	
71-80 years	Male	5	6.34
	Female	3	
<b>Total</b>		<b>126</b>	<b>100</b>

**Table 2.** Regional distribution of lipoma in reference to gender.

Site	Sex	Number of cases	% in sex	% in site
<b>Forearm</b>	Male	20	15.87	30.16
	Female	18	14.28	
<b>Back</b>	Male	19	15.08	22.22
	Female	9	7.14	
<b>Anterior Abdominal wall</b>	Male	9	7.14	12.7
	Female	7	5.56	
<b>Chest</b>	Male	7	5.56	9.53
	Female	5	3.97	
<b>Neck</b>	Male	7	5.56	7.93
	Female	3	2.38	
<b>Thigh</b>	Male	8	6.35	7.93
	Female	2	1.59	
<b>Scalp</b>	Male	8	6.35	9.53
	Female	4	3.17	
<b>Total</b>		<b>126</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Table 3.** Distribution of the size of lipoma as revealed after surgical excision.

Size of specimen of lipoma as evident after excision	Number of cases
1.1-2.0 cm	22
2.1- 3.0 cm	20
3.1- 4.0 cm	18
4.1- 5.0cm	15
5.1- 6.0 cm	15
6.1- 7.0 cm	10
7.1- 8.0 cm	12
8.1- 9.0 cm	6
9.1- 10.0 cm	8



**Figure 1.** Distribution of lipoma in sexes.



## Çocukluk Çağındaki Masum Üfürümlerin Tanısında Fizik Muayene, Elektrokardiyografi, Telekardiyografi ve Ekokardiyografinin Yeri

Tülay KAMAŞAK<sup>1</sup>, Embiya DİLBER<sup>2</sup>

### Öz

Bu çalışmada masum üfürüm düşünülerek, fizik muayene, elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilen hastaların, altta yatan kardiyak patolojiye sahip olma oranlarının görülmesi amaçlanmıştır. Ekokardiyografi kesin tanı yöntemi kabul edilerek pediatri araştırma görevlisi ve pediatrik kardiyoloji uzmanının fizik muayenelerinin sonucunda düşündükleri ön tanıların doğruluk oranları karşılaştırılmıştır. Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne, üfürüm nedeni ile ilk kez başvuran, daha öncesinde bilinen kardiyak bir patolojisi olmayan olgular incelenmiştir. Olguların, birbirinden bağımsız olarak pediatri araştırma görevlisi ve pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından kardiyolojik muayeneleri yapılmış, elektrokardiyografi ve telekardiyografileri değerlendirilmiş, sonuçlar kesin tanı kabul edilen ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Üfürüm nedeni ile başvuran 308 olgu vardı. Masum üfürüm düşünüldüğü halde kardiyak patoloji saptanan 49 olgunun 20'sinde atriyal septal defekt, 13'ünde ventriküler septal defekt, beşinde mitral yetmezlik, dördünde pulmoner stenoz, üçünde minimal aort yetmezliği, ikisinde atriyoventriküler septal defekt, birinde küçük patent duktus arteriosus ve birinde aort stenozu izlendi. Ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarında dilate kardiyomyopatinin eşlik ettiği üçüncü derece mitral yetmezliği olan bir olgu dışında tüm olguların sistolik ve diastolik fonksiyonları normal bulundu. Pediatri kardiyoloji uzmanının ve pediatri araştırma görevlisinin masum üfürümü tanımadaki duyarlılıkları (sırasıyla; %88, %75), özgüllükleri (sırasıyla; %53, %36), pozitif kestirim oranları (sırasıyla; %90, %86), negatif kestirim oranları (sırasıyla, %31, %21) ve pozitif test sonucu olasılık oranları (sırasıyla; 1,88, 1,19) karşılaştırıldı. Masum üfürümü tanımadaki duyarlılıkları, özgüllükleri ve pozitif kestirim oranları pediatrik kardiyoloji uzmanında belirgin olarak yüksek bulundu. Telekardiyografi ve EKG'nin tanıya katkı sağlamadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Masum üfürümler, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, konjenital kalp hastalığı

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 30.09.2018

Kabul Tarihi: 24.06.2019

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.465843

### Sorumlu Yazar

Tülay KAMAŞAK

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Pediyatri, Trabzon/Türkiye

Tel: 05364183838

E-Mail: [tkamasak@hotmail.com](mailto:tkamasak@hotmail.com)

## A Scenario-Based Virtual Patient Program to Improve Adherence to Guidelines for Diabetic Foot Infection and Complicated Intra-Abdominal Infection among Physicians

Tülay KAMAŞAK<sup>1</sup>, Embiya DİLBER<sup>2</sup>

### Abstract

In this study, we aimed to determine the rates of having underlying cardiac pathology in patients evaluated by physical examination, electrocardiography, telecardiography and echocardiography with innocent murmurs. Echocardiography was accepted as the definitive diagnostic method. The patients thought innocent murmur at the first time were taken this study. Patients were evaluated as cardiologically by pediatricians and pediatric cardiologist. Electrocardiography and telecardiography were evaluated, and the results were compared with echocardiographic results which were accepted as definite diagnosis. 308 patients were evaluated prospectively. Patients number thought innocent murmur but diagnosed cardiac pathology was 49. Twenty patients of them had atrial septal defect, 13 patients had ventricular septal defect, 5 patients had mitral insufficiency, 4 patients had pulmonary stenosis, 3 patients had minimal aortic insufficiency, 2 patients had atrioventricular septal defect, one of them had patent ductus arteriosus and one of them had aortic stenosis. Systolic and diastolic functions of all cases were normal except for a case with third degree mitral regurgitation accompanied by dilate cardiomyopathy in echocardiographic evaluation results. The sensitivities of the pediatric cardiologist and the pediatricians in defining the innocent murmur; positive predictive ratios (90%, 86%, respectively), negative predictive values (respectively, 88%, 75%), specificity (53%, 36%, respectively), 31%, 21%) and positive test result probability ratios (1.88, 1.19, respectively) were compared. Sensitivities, specificities and positive predictive rates of innocent murmurs were high in the pediatric cardiologist. Telecardiography and ECG did not contribute to the diagnosis.

**Keywords:** Innocent murmurs, echocardiography, electrocardiography, congenital heart disease

### Article Info

Gönderi Tarihi: 30.09.2018

Kabul Tarihi: 24.06.2019

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.465843

### Corresponding Author

Tülay KAMAŞAK

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Pediyatri, Trabzon/Türkiye

Tel: 05364183838

E-Mail: [tkamasak@hotmail.com](mailto:tkamasak@hotmail.com)

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Pediatri, Trabzon, Türkiye<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji , Trabzon, Türkiye

## GİRİŞ

Çocukluk çağında kardiyak üfürümler hekimlerin sık karşılaştığı fizik muayene bulgularındandır. Bu üfürümlerin önemli bir bölümü masum üfürüm karakterinde olup altta yatan kardiyak bir patoloji bulunmaz.<sup>1</sup> Patolojik üfürümleri oluşturan fizik prensipleri masum üfürümler için de geçerlidir. Kardiyovasküler lezyon olup olmamasından bağımsız olarak, akım fazlalığı, kan akımının geçtiği çapın küçüklüğü ya da kinematik viskozitenin düşüklüğü türbülant akım oluşturur. Konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda okul çağındaki çocuklarda masum üfürümlerin sıklığının %75-90 gibi yüksek bir oranda bulunduğu ifade edilmiştir.<sup>2,3</sup> Kardiyak patolojilerin önemli bir bölümünde erken dönemde belirti bulunmayabilir. Sistemik muayene sırasında duyulacak kardiyak bir üfürüm masum üfürüm olabileceği gibi, altta yatan kardiyak patolojiye de işaret edebilir.

Üfürümlerin değerlendirilmesinde oskültasyonun yanı sıra geleneksel yöntemler olan elektrokardiyografi (EKG) ve telekardiyografi de oldukça yaygın olarak kullanılmaktaysa da kardiyak patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan en güvenilir ve invaziv olmayan yöntem ekokardiyografidir.

Bu çalışmada, üfürüm nedeni ile ilk kez sağlık merkezine başvuran, daha öncesinde bilinen kardiyolojik bir sorunu olmayan olgular incelenmiştir. Olguların, birbirinden bağımsız olarak pediatri araştırma görevlisi ve pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından kardiyolojik muayeneleri yapılmış ve sonuçlar kesin tanı kabul edilen ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Masum olduğu düşünülen üfürümlerin altında yatan kardiyak patolojilerin görülmesinin yanı sıra bu patolojilerin pediatri araştırma görevlisi ve pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından doğru tanımlanma oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ayrıca, EKG ve telekardiyografinin kardiyak muayeneye katkıları değerlendirilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

**Hastaların Seçimi:** Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2011- Temmuz 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyon 2018 ilkerlerine uygun olarak yapılmıştır ve çalışma için gerekli izinler hastaların ailelerinden ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır. Çalışmaya, Pediyatrik Kardiyoloji Polikliniğine üfürüm duyularak yönlendirilen

17 yaş ve altı 308 olgu ileriye dönük değerlendirilmek üzere dahil edildi. Bölümümüzde ya da başka bir sağlık merkezinde kalp patolojileri açısından daha önce değerlendirilmiş olan hastalar, kardiyak problemleri nedeni ile bir sağlık merkezinde takip edilmekte olan hastalar ve kalp hastalığı tanısı ile yönlendirilen hastalar çalışmaya alınmadı.

**Yöntem:** Olguların değerlendirilmesinde; başvuru nedeni, öykü, fizik muayene, EKG, telekardiyografi ve ekokardiyografi incelemeleri dikkate alındı. Fizik muayene öncesinde olguların ağırlık, boy, kan basıncı ve oksijen saturasyon ölçümleri yapıldı.

Araştırma görevlisi tarafından hastanın muayenesi yapıldıktan sonra bulgular not edildi. Değerlendirme kriterleri; üfürümün derecesi, lokalizasyonu ve karakteri olarak belirlendi. Araştırma görevlisi klinik değerlendirme sonrası tanılarını, masum üfürüm, muhtemel patolojik üfürüm ve patolojik üfürüm olarak kaydetti. Daha sonra hastalar EKG ile değerlendirildi. Gerekli görülen vakalar telekardiyografileri ile birlikte değerlendirildi. Aynı değerlendirme pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından tekrarlandı. Ekokardiyografik tanı kesin tanı kabul edildi. Hastaların EKG'leri, standart 12 derivasyonlu, 25 mm/sn hızla ve 1 mv kalibrasyonda çekildi. Ritim, hız, aks, PR, QRS, QT aralıkları ve voltaj değerlendirmeleri Gunteroth kriterlerine göre yapıldı.<sup>4</sup>

Telekardiyografilerin değerlendirilmesinde; kardiyotorasik oran, kalp boşluklarına ve büyük damarlara ait değişiklikler ve akciğer sahasındaki bronkovasküler imajlardaki değişiklikler dikkate alındı. Kardiyotorasik oran, arka-ön projeksiyonda, kalp gölgesinin en geniş transvers çapının, göğüs kafesinin diyafragma hizasındaki transvers çapına bölünmesi ile hesaplandı. Bu oranlamada, yeni doğan dönemi için 0,60, süt çocukluğu ve daha büyük çocuklar için 0,50'nin üzeri kardiyomegali olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemeler Sonos 7500 (Philips, California, Amerika Birleşik Devletleri) ekokardiyografi cihazı ile 5 ve 3.5 mHz'lik proplar kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVED), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), fraksiyonel kısalma (KF), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildi. Mitral kapak üzerinde, mitral E, mitral A dalgaları ile sol ventrikül diastolik fonksiyonları değerlendirildi. Parasternal uzun eksen de aortik akım velositesi, parasternal kısa eksen de pulmoner akım velositeleri ölçüldü. İki boyutlu ve renkli Doppler EKO ile morfolojik değerlendirmeler yapıldı. Morfolojik değerlendirmelerde interatriyal septumda, fossa ovalis bölgesinde üç milimetreden küçük açıklıklar patent foramen ovale olarak kabul edildi.<sup>5</sup>

**İstatistik:** Sonuçlar Excell programına kaydedildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için Pearson ki-kare, kappa sayısı ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırma görevlisinin duyarlılığı ile pediatrik kardiyoloji uzmanının duyarlılığı McNemar testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05 altında anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 150'si erkek (%48,7), 158'i kız (%51,3) olup, yaşları 1 gün ile 17 yaş arasında (ortanca: 36 ay) değişmekteydi. Olguların, %18,2'si 0-1 ay, %18,8'i 1 ay-1 yaş, %31,2'si 1 yaş-5 yaş, %31,8'i 5 yaş-17 yaş arası idi. Hastaların yaş dağılımları [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Pediatric araştırma görevlisinin muayenesi sonrasında olguların 226'sında masum üfürüm, 80'inde muhtemel patolojik üfürüm, ikisinde ise patolojik üfürüm düşünüldü. Elektrokardiyografi ve telekardiyografilerin değerlendirmeleri sonucu ön tanılarının hiçbirinde değişiklik olmadı. Masum üfürüm düşünülen olguların 31'inde (%13,7) ekokardiyografik çalışma sonrasında kardiyak patoloji saptandı. Masum üfürüm düşünüldüğü halde patolojik kalp hastalığı izlenen, 13 olguda küçük sekundum atriyal septal defekt (ASD), iki olguda sekundum ASD, beş olguda küçük musküler ventriküler septal defekt (VSD), bir olguda küçük perimembranöz

VSD, üç olguda minimal mitral yetmezlik (MY), dilate kardiyomiyopatisi olan bir olguda üçüncü derece MY, iki olguda atrioventriküler septal defekt (AVSD), iki olguda pulmoner arter dallarında hafif darlık ve iki olguda minimal aort yetmezliği (AY) saptandı. Fizik muayene ile masum üfürüm düşünülen ancak ekokardiyografik çalışma sonrası AVSD tanısı alan her iki olguda da Down sendromu mevcuttu. Bu olguların ikisi de yenidoğandı. Olguların her ikisinde de pulmoner arter basınçları yüksekti. Muhtemel patolojik üfürüm düşünülen 80 olgunun 18'inde (%22,5) kardiyak patoloji saptandı. Çalışma döneminde patolojik üfürüm düşünülen iki olguda ekokardiyografi sonucu normal olarak rapor edildi. Pediatric araştırma görevlisinin klinik değerlendirme sonrası tanıları ve bu tanılardaki ekokardiyografi sonrası değişiklikler [Şekil 1](#)'de özetlenmiştir.

Pediatric kardiyoloji uzmanının muayenesi sonrasında, olguların 252'sinde masum üfürüm, 43'ünde muhtemel patolojik üfürüm, 13'ünde ise patolojik üfürüm düşünüldü. Elektrokardiyografi ve telekardiyografilerin değerlendirilmeleri sonucunda pediatrik kardiyoloji uzmanının ön tanılarında değişiklik olmadı. Masum üfürüm düşünülen olguların 23'ünde (%9,1) kardiyak patoloji saptandı. Masum üfürüm düşünüldüğü halde kardiyak patoloji izlenen, 10 olguda küçük sekundum ASD, altı olguda küçük musküler VSD, üç olguda minimal MY, iki olguda AVSD ve iki

olguda minimal AY saptandı. Muhtemel patolojik üfürüm düşünülen 43 olgunun 14'ünde (%32,6) EKO sonucunda kardiyak patoloji saptandı. Çalışma döneminde patolojik üfürüm düşünülen bir olguda EKO sonucu normal bulunurken diğer hastalarda kardiyak patoloji saptandı. Pediatrik kardiyoloji uzmanının klinik değerlendirme sonrası tanıları ve EKO sonrası bu tanılardaki değişiklikler [Şekil 2](#)'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan 308 olgudan konjenital kalp hastalığı saptanan 49 olgu incelendiğinde, 20'sinde ASD saptandı. Bunlardan 15'i küçük sekundum ASD olup (defekt çapı altı milimetre ve daha küçük) hemodinamik olarak önemli kabul edilmediler. Ventriküler septum defekti tanısı alan 13 olgunun 12'si hemodinamik olarak önemsiz küçük muskuler VSD, biri perimembranöz VSD'di. Mitral yetmezlik tanısı alan beş olgudan dördü minimal MY idi. Biri dilate kardiyomyopatinin eşlik ettiği üçüncü derece MY tanısı olarak hastaneye yatırıldı. Pulmoner arter dallarında hafif darlık tespit edilen dört olgu, minimal AY saptanan üç olgu, hafif AS olan bir olgu ve küçük patent duktus arteriozus (PDA) tanısı alan bir olgu mevcuttu. Atrioventriküler septal defekt saptanan iki olgu da hemodinamik olarak önemsiz kabul edildiler. Masum üfürüm düşünüldüğü halde kardiyolojik patoloji saptanan olguların tanıları [Tablo 2](#)'de özetlenmiştir.

Hem araştırma görevlisi hem de pediatrik kardiyoloji uzmanının masum üfürüm düşündükleri ve ekokardiyografi sonrası kardiyak patoloji saptanan 22 olgu vardı. Bu olguların 10'unda ASD, beşinde VSD, üçünde MY, ikisinde AY ve ikisinde AVSD olduğu görüldü.

Yaş küçüldükçe, fizik muayene sonrası masum üfürüm olduğu düşünülen olgularda kardiyolojik patoloji saptanma oranı arttı ([Şekil 3](#)). Yaş grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Pediatri araştırma görevlisi ve pediatrik kardiyoloji uzmanının klinik değerlendirmeleri ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırıldı. Araştırmacıların masum ve patolojik üfürüm tanılarının sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif (kestirim) değerleri incelendi ([Tablo 3](#)). Masum üfürüm tanısında araştırma görevlisinin duyarlılığı %75, pediatrik kardiyoloji uzmanının duyarlılığı ise %88'di ( $p=0,02$ ). Özgüllük oranı pediatri araştırma görevlisinde %36, pediatrik kardiyoloji uzmanında %53 idi. Aradaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Pozitif test sonucu olasılık oranları karşılaştırıldığında, pediatrik kardiyoloji uzmanının doğru tanı oranının daha yüksek olduğu görüldü (1,88). Araştırma görevlisinin masum üfürüm düşündüğü vakalar ile ekokardiyografi sonuçları kappa değeri ile karşılaştırıldığında, aralarında zayıf bir uyum olduğu görüldü (kappa = 0,11).

Pediyatrik kardiyoloji uzmanının masum üfürüm tanıları ile ekokardiyografi sonrası tanılar arasında ise orta derecede bir uyum izlendi ( $\kappa = 0,33$ ). Patolojik üfürüm düşünülen vakalar ile ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında, pediatri araştırma görevlisi için uyum izlenmedi. Pediyatrik kardiyoloji uzmanının patolojik üfürüm tanıları ile ekokardiyografi sonuçları arasında ise anlamlı bir uyum vardı ( $\kappa = 0,61$ ).

Çalışmamızda masum üfürüm düşünülen çocuklarda, EKG'nin tanıya katkısı incelendi. Üçyüzsekiz olgunun yedisinde EKG'de sağ aks sapması izlendi. Bu olguların yaşları 0-1 ay arasında olup EKG değişiklikleri bu yaş grubu için fizyolojik kabul edildi. Bir olguda 2:1 atriyoventriküler blok izlendi ancak tanıya katkısı olmadı.

Olgulardan 15'inde telekardiyografide anormallik olarak yorumlanabilecek, kardiyotorasik indeks artışı ve akciğer parankiminde bronkovasküler imajlarda hafif artış gibi bulgular vardı. Gözlenen anormallikler sıklıkla küçük olgularda olup çekim sırasında uygun pozisyonun sağlanamamasına bağlandı.

Pediyatri Kardiyoloji Polikliniğine üfürüm nedeni ile başvuran olgular ayrıca anemi, enfeksiyon ve ek fizik muayene bulguları açısından da değerlendirildi. Üç yüz sekiz

olgunun 46'sında anemi vardı. Anemi varlığı ile masum üfürüm arasında ilişki bulunmadı.

Dilate kardiyomyopati saptanan olgu dışında tüm olguların, sistolik ve diastolik fonksiyonları yaşa göre normal sınırlar içinde bulundu.

## TARTIŞMA

Çalışmamız, masum üfürümlerin tanısında kardiyak muayenenin yalnız başına yeterli olmadığını ve genel pediatriğin ön tanıları ile pediyatrik kardiyoloji uzmanının ön tanıları arasında fark olduğunu ortaya koymuştur.

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda, genel pediatriğin masum üfürümlerin bir kısmını muhtemel patolojik olarak tanımladığı ve patolojik üfürümleri ayırt etme konusunda kardiyoloji uzmanı kadar iyi olmadığı belirtilmiştir.<sup>6,7</sup> Rajakumar ve ark. araştırmalarında, pediyatrik kardiyoloji uzmanı tarafından fizik muayene ile masum üfürüm düşünülen olgularda ileri incelemelerin yapılmasının gerekli olmadığını savunmuşlardır.<sup>8</sup> Bu çalışmalarda çocuk uzmanlarının kardiyak üfürümleri tanımada farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri rapor edilmiştir. Hansen ve ark.nın çalışmalarında, pediatri uzmanının patolojik üfürümleri tanımadaki duyarlılığı %96, masum üfürümleri tanımadaki özgüllüğü %68 bulunmuştur.<sup>9</sup> Rajakumar ve ark.nın çalışmalarında, pediatri uzmanı ve pediyatrik kardiyoloji uzmanının

fizik muayene ile kardiyak patolojileri öngörme etkinliklerini arasında pediatri uzmanı ile pediatrik kardiyoloji uzmanı arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır (sırası ile %79 ve %85).<sup>8</sup> Gaskin ve ark. yaptıkları çalışmada, pediatri araştırma görevlilerinin çocukluk çağındaki üfürümleri doğru tanımlayabilme oranlarını %33 bulmuşlardır.<sup>6</sup> Aynı çalışmada, asistanların eğitim süreleri ile tanıdaki başarı arasında bir ilişki bulunmazken çocuk kardiyoloji eğitiminin uzatılması ile başarının arttığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda, masum üfürümlerin tanısında pediatri araştırma görevlisi ile pediatrik kardiyoloji uzmanının arasında belirgin bir farklılık bulunmuştur. Bu oranlar pediatrik kardiyoloji uzmanında belirgin olarak yüksekti. Pediatrik kardiyoloji uzmanının patolojik üfürümü masum üfürümden ayırtmakta daha yeterli olduğu görüldü ( $\kappa = 0,61$ ). Bu sorunun pediatri eğitimi sırasında oskültasyona hakettiği önemi vererek çözülebileceğine inanıyoruz.

Çalışmamızda da, hem araştırma görevlisi hem de çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından muayene ile kardiyak patolojilerin öngörülme oranının en düşük olduğu dönem yenidoğan ve erken çocukluk dönemidir. Çalışmamızda masum üfürüm düşünüldüğü halde kardiyak patoloji tanısı alan 49 olgudan 34'ü 0-1 yaş arasındaydı, her iki araştırmacının birlikte masum üfürüm düşündüğü ve kardiyak

patoloji saptanan 22 olgunun 18'inin yaşları 0-4 ay arasında idi. Her ne kadar patolojilerin çoğunluğu hemodinamik olarak önemsiz olsa da bu durum, yenidoğan ve erken çocukluk döneminde masum üfürümlerin patolojik üfürümlerden ayırt edilmesindeki zorluğu ortaya koymaktadır. Yenidoğan dönemindeki olgularda üfürümlerin ve altında yatan kardiyak patolojilerin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada, Ainsworth ve ark. yenidoğan döneminde yeterli bir fizik muayenenin kardiyak malformasyonları ancak %44 oranında tanımlayabileceğini ve bu dönemde duyulan bir üfürümün %54 oranında kardiyak bir patolojiye bağlı olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>10</sup> Bunun nedeni ise yenidoğan bebeklerde erken dönemde pulmoner arter basıncının yüksek olması, muhtemel şantlı veya pulmoner stenozlu yapısal kalp hastalıklarında belirgin basınç farkının bulunmaması ve belirgin üfürüm oluşturmamasıdır. Azhar ve Habib'in yenidoğan döneminde duyulan üfürümlerin tanılma değerini araştırmak amacıyla üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yaptıkları bir çalışmada, uzman neonatolojistin ve çocuk kardiyoloji uzmanının patolojik üfürümü tanımlarındaki duyarlılıkları sırası ile %78 ve %83 bulunmuştur.<sup>11</sup> Aynı çalışmada her iki uzmanın fizik muayene ile masum üfürümleri tanımları yetersiz bulunmuştur.

Elektrokardiyografi ve telekardiyografi zaman zaman üfürümlü hastaların değerlendirilmesi

için istenebilen ek tetkiklerdir.<sup>12</sup> Bu tetkiklerin masum üfürümlerin değerlendirilmesinde katkıları tartışmalıdır. Kardiyak değerlendirme için kalp telekardiyogramının derin bir soluk alma sonrasında çekilmesi gerekmektedir. Özellikle yenidoğan ve küçük infantlarda bu mümkün olmadığından optimal değerlendirme için standart grafiler elde edilememektedir. Çalışmamızda, EKG ve telekardiyografi ile değerlendirilen olgularda, fizik muayene ile düşünülen ön tanılarda değişiklik yapılmamıştır. Elektrokardiyografik anormallik olarak yedi olguda sağ aks sapması saptandı. Bu olguların tamamı yenidoğan döneminde olup bu yaş grubu için sağ aks sapması normal bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Bir olguda 2:1 atriyoventriküler blok izlenmiş olup tanıya bir katkı sağlamadı. Rajakumar ve ark. çalışmalarında, fizik muayenede üfürüm duyulan olgularda, EKG ve telekardiyografilerin değerlendirilmesi sonrasında tanılarını yeniden gözden geçirdiklerinde, bu yardımcı tanı yöntemlerinin tanıya katkı sağlamanın aksine daha yanıltıcı olduklarını görmüşlerdir.<sup>8</sup> Farrer ve ark.nın rapor ettikleri bir çalışmada 8904 yeni doğan kardiyolojik açıdan değerlendirmeye alınıp ön tanılarına göre dört gruba ayrılmıştır.<sup>13</sup> Sadece masum üfürüm düşünülen olgularda EKG sonrası tanılar ile ekokardiyografi sonuçları karşılaştırılmış ve EKG'nin masum üfürümlerde tanıya hiçbir katkı sağlamadığı belirtilmiştir. Smythe ve ark.

ise 106 çocuk ile yaptıkları çalışmada klinik değerlendirme sonrası çekilen EKG sonuçlarına göre hastaların hiçbirinin tanısında değişiklik olmadığını, EKG'nin ancak altta yatan bir kalp hastalığı düşünüldüğünde tanısız değerinin olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>14</sup> Temmerman ve ark.nın, fizik muayene sonrasında patolojik üfürüm düşünülen olguların telekardiyografilerinin değerlendirildiği çalışmalarında, olguların %7,7'sinin ön tanılarında değişiklik yapılmıştır.<sup>15</sup> Değişiklik yapılan olguların yarısı araştırmacıları doğru tanıya götürürken diğer yarısı ise yanlış ön tanıya yönlendirmiştir.

Fizik muayene sonrasında masum üfürüm düşünülen olgulardan 20 tanesinde ASD saptanmıştır. Bu olguların 15'inde defektin çapı altı milimetreden küçük olup hemodinamik olarak önemli bulunmadılar. Altı aylık izlemde olgularda saptanan defektlerin kapandığı görüldü. Şenocak ve ark. infant dönemindeki olgularla yaptıkları çalışmalarında, interatriyal septum açıklıklarının kendiliğinden kapanmasındaki kritik defekt çapını üç milimetre olarak belirlemişlerdir.<sup>16</sup> Rajakumar ve ark. ise çalışmalarında, interatriyal septumda beş milimetreden daha küçük defektleri hemodinamik olarak önemsiz kabul etmişlerdir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olmasına rağmen, altı milimetre ve daha küçük ASD saptanan olgular, herhangi



bir semptomlarının bulunmaması, fizik muayene ile masum üfürüm düşünülmesi ve izlemde defektlerin kapanması nedeniyle hemodinamik olarak önemsiz kabul edildi. Oniki olguda musküler VSD saptanmış olup bunların tamamı hemodinamik olarak önemsiz ve küçük defektlerdi. Olgulardan hiçbirisinde pulmoner hipertansiyon ve konjenital kalp yetmezliği bulgusu yoktu ve ilaç tedavisi başlanmasına gerek duyulmadı. Dört olguda pulmoner arter dallarına ait darlıklar saptandı. Bu olgularda darlıklar hafif düzeyde olup izlemlerinde, masum üfürüm olarak devam etmekle birlikte pulmoner arter dallarındaki darlıklar kayboldu. Mitral yetmezlik tanısı alan beş olgudan dördü birinci derece MY'di. Biri dilate kardiyomyopatinin eşlik ettiği üçüncü derece MY tanısı alarak hastaneye yatırıldı. Minimal MY'li dört olgunun üfürüm oluşturmayan ve hemodinamik olarak önemsiz olduğu düşünüldü ve izleminde bulgular kayboldu. Minimal AY saptanan üç olgu da klinik olarak önemsizdi. Hafif AS'lu bir olgu ve küçük PDA tanısı alan bir olgunun eşlik eden semptom ya da bulguları yoktu ve izlemlerinde de problem olmadı. Çalışmamızda masum üfürüm düşünülmesine rağmen kardiyak patoloji saptanan olgulardan en önemlileri, iki olguda saptanan AVSD ve bir olguda dilate kardiyomyopatinin eşlik ettiği üçüncü derece MY'di.

Atriyoventriküler septal defekt saptanan Down sendromlu olguların her ikisi de yenidoğan

döneminde idi. Down sendromlu olguların %40-50'sinde doğumsal kalp hastalığı bulunur.<sup>17</sup> Kardiyovasküler muayene bu grup olguların takibinde önemli olup EKO incelemesi ve bunun zamanlaması ile ilgili görüşler farklıdır. Uluslararası pediatri ve Down sendromu birlikleri, üfürüm duyulsun veya duyulmasın, bu grup hastalarda yenidoğan döneminde ekokardiyografi önermektedirler.<sup>18</sup> McElhinney ve ark. yenidoğan dönemindeki 114 Down sendromlu olgunun fizik muayene bulgularının kardiyak patolojilerin tanısındaki değerini araştırdıkları çalışmalarında, kardiyak patolojilerin tanısında fizik muayenenin duyarlılığını %80, özgüllüğünü ise %56 bulmuşlardır. Anormal fizik muayene bulgularının pozitif kestirim değeri %78 bulunurken normal kardiyak muayenenin negatif kestirim değeri %59 bulunmuştur. Fizik muayene bulguları normal olan 15 olguda EKO ile konjenital kalp hastalığı saptanmış olup bunlardan dokuzuna takiplerinde düzeltici ameliyat yapılmıştır. Fizik muayeneleri ile patoloji düşünülmediği halde EKO sonucunda saptanan en sık patolojiler PDA, VSD ve AVSD olarak sıralanmıştır. Çalışmalarının sonucunda, Down sendromlu olguların yenidoğan dönemindeki fizik muayenelerinin, konjenital kalp hastalıklarının tanısında yalnız başına yeterli olamayacağını belirtmişlerdir. Down sendromlu olgularda konjenital kalp hastalıklarının erken tanımlanması, izlemde

gelişebilecek konjestif kalp yetmezliğine neden olabilecek patolojilerin belirti vermeden önce tedavilerine başlanmasını sağlayacaktır. Bu olgularda soldan sağa şanlı patolojilerde, Down sendromu olmayanlara göre pulmoner arter basıncı daha yüksek olmakta ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalık daha hızlı gelişmektedir. Bizim çalışmamızda masum üfürüm düşünüldüğü halde kardiyak patoloji saptanan yenidoğan dönemindeki iki Down sendromlu olgu mevcuttu. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından da önerildiği gibi üfürüm duyulsun duyulmasın Down sendromlu tüm hastalardan kardiyoloji konsültasyonu istenmesinin gerekliliğine inanmaktayız.<sup>18</sup>

Çalışmamızın sonucunda masum üfürümlerin özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde patolojik üfürümlerden ayrımı için tek başına fizik muayene, EKG ve telekardiyografinin yeterli olmadığını gördük. Bu dönem dışında fizik muayene masum üfürümlerin tanınmasında oldukça önemli bir tanı yöntemi olsa da Pediatri eğitimi süresince kardiyak muayenede oskültasyonun üzerinde daha çok durulmasının kardiyak patolojilerin doğru tanı alma oranlarına önemli katkısı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

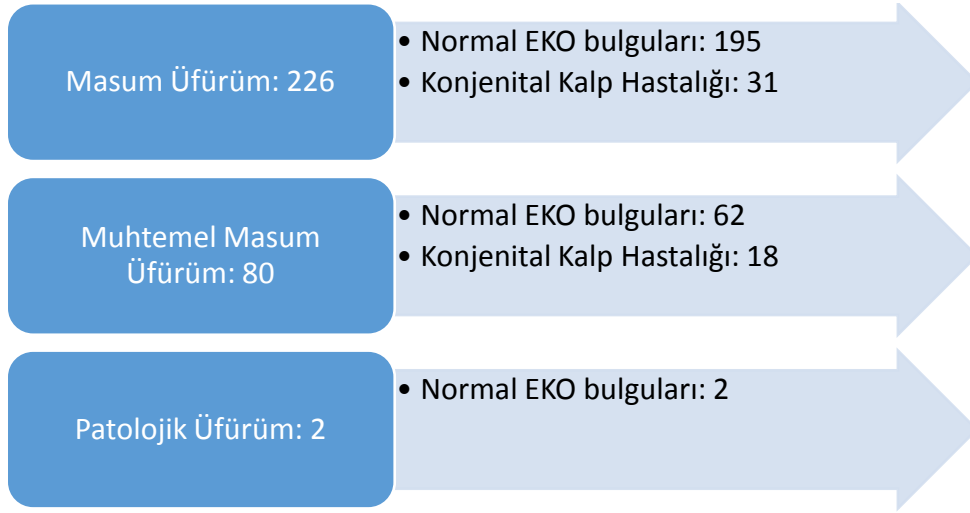
1. Rosenthal A. How to distinguish between innocent and pathologic murmurs in

- childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1984;31:1229-1240.
2. Smith KM. The innocent heart murmur in children. *J Pediatr Health Care.* 1997;11:207-214.
3. Advani N, Menahem S, Wilkinson JL. The Diagnosis of innocent murmurs in childhood. *Cardiol Young.* 2000;10:340-342.
4. Gunteroth WG, Park MK. How to Read Pediatric ECGs. 2nd ed. Chicago, Year Book Medical;1983:218-219.
5. Yildirim A, Aydın A, Demir T, Aydın F, Ucar B, Kilic Z. Echocardiographic Follow-Up of Patent Foramen Ovale and the Factors Affecting Spontaneous Closure. [Acta Cardiol Sin.](#) 2016;32:731-737.
6. Gaskin PRA, Owans SE, Talner NS, Sanders SP, Li JS. Clinical auscultation skills in pediatric residents. *Pediatrics.* 2000;105:1184-1187.
7. Mahnke CB, Norwalk A, Hofkosh D, Zuberbuhler JR, Law YM. Comparison of two educational interventions on pediatric resident auscultation skills. *Pediatrics.* 2004;113:1331-1335.
8. Rajakumar K, Wiese M, Rosas A, Erdoğan G, Pyles L. Comparative study of clinical evaluation of heart murmurs by general pediatricians and pediatric cardiologist. *Clinical Pediatrics.* 1999;38:511-518.
9. Hansen LK, Birkebaek NH, Oxhøj H. Initial evaluation of children with heart murmurs by the nonspecialized pediatrician. *Eur J Pediatr.* 1995;154:15-17.
10. Ainsworth SB, Wyllie JP, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1999;80:43-45.

11. Azhar AS, Habib HS. Accuracy of the Initial Evaluation of Heart Murmurs in Neonates: Do We Need an Echocardiogram? *Pediatr Cardiol.* 2006;27:234-237.
12. Bikebaek NH, Hansen LK, Elle B, Andersen PE, Friis M, Egeblad M, et al. Chest roentgenogram in the evaluation of heart defects in asymptomatic infants and children with a cardiac murmur: reproducibility and accuracy. *Pediatrics.* 1999;103:1-4.
13. Farrer KF, Rennie JM. Neonatal murmurs: are senior house officers good enough. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:147-151.
14. Smythe JF, Vlad P, Feldman W. Initial evaluation of heart murmurs: are laboratory tests necessary? *Pediatrics.* 1990;86:497-500.
15. Temmerman AM, Mooyart EL, Taverne PP. The value of the routine chest roengenogram in the cardiological evaluation of infants and children: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 1991;150:623-626.
16. Şenocak F, Karademir S, Çabuk F, Onat N, Koç S, Duman A. Spontaneous closure of interatrial septal openings in infants an echocardiographic study. *Iny J Cardiol.* 1996;53:221-226.
17. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal Cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 2002;113:238-41.
18. Bull MJ, Commitee on genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128:393-406.

**Tablo 1.** Olguların yaş dağılımları

Yaş grupları	Sayı	Yüzde
0-1 ay	56	18,2
1 ay-1 yaş	58	18,8
1-5 yaş	96	31,2
5 yaş ve üstü	98	31,8
<b>Toplam</b>	<b>308</b>	<b>100</b>



**Şekil 1.** Pediatri araştırma görevlisinin ön tanıları ve ekokardiyografi sonrası tanıları.

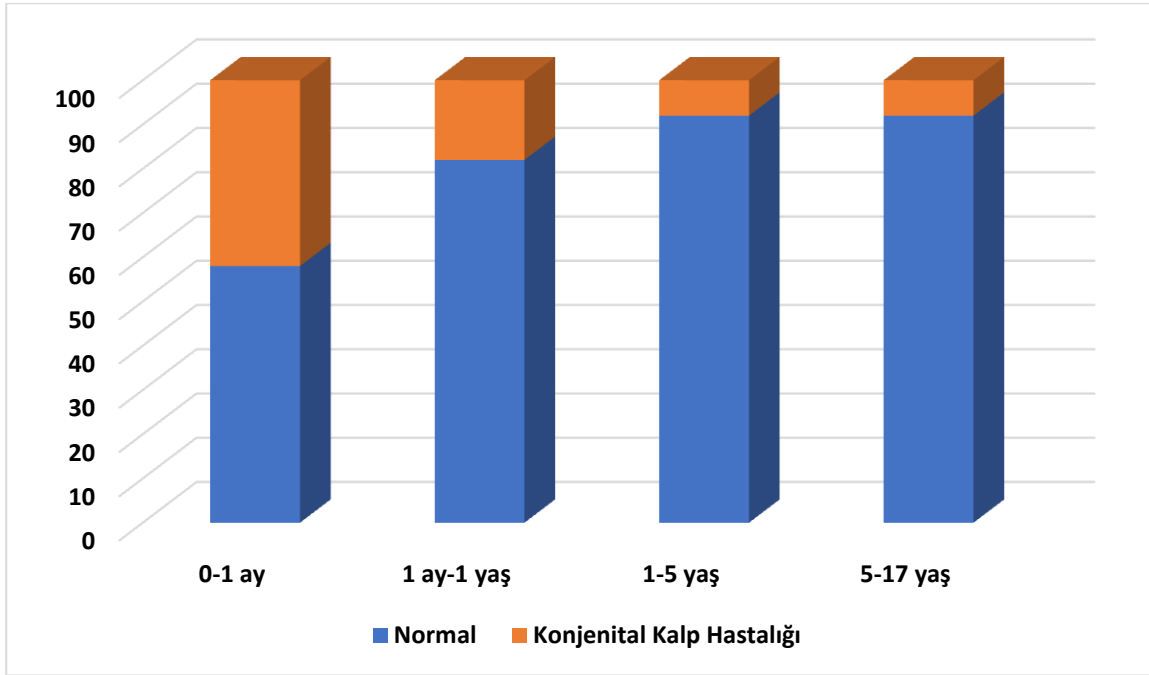


**Şekil 2.** Pediatrik Kardiyoloji Uzmanının ön tanıları ve ekokardiyografi sonrası tanıları.

**Tablo 2.** Ekokardiyografi sonrası tanı alan kardiyak patolojiler.

Tanı	Sayı	Tedavi	Semptom/Bulgu	EKG* anormalliği	TELE** anormalliği
<b>Sekundum ASD<sup>1</sup></b>	5	-	1 vaka taşikardi	1 vaka sağ aks deviasyonu	1 vaka KTO***da artış
<b>Küçük sekundum ASD (5-6 mm)</b>	15	-	-	-	-
<b>Küçük muskuler VSD<sup>2</sup></b>	12	Endokardit profilaksisi	-	-	-
<b>Perimembranöz VSD</b>	1	Endokardit profilaksisi	-	-	-
<b>Hafif MY<sup>3</sup></b>	4	Endokardit profilaksisi, Penadur profilaksisi	1 vaka dismorfik görünüm	-	-
<b>3. derece MY</b>	1	Hastaneye yatış	Dilate kardiyomiyopati	-	1 vaka KTO'da artış
<b>Hafif PS<sup>4</sup></b>	4	Endokardit profilaksisi	-	-	-
<b>Minimal AY<sup>5</sup></b>	3	Endokardit profilaksisi	-	-	-
<b>Küçük PDA<sup>6</sup></b>	1	-	-	-	Bronkovasküler imajlarda artış
<b>Hafif AS<sup>7</sup></b>	1	Endokardit profilaksisi	-	-	-
<b>AVSD<sup>8</sup></b>	2	Endokardit profilaksisi	Down sendromu	2 vaka sağ aks deviasyonu	-
<b>Toplam</b>	49			3	3

\*Elektrokardiyografi, \*\*Telekardiyografi, \*\*\*Kardiyotorasik oran, <sup>1</sup>Atrial Septal Defekt, <sup>2</sup>Ventriküler Septal Defekt, <sup>3</sup>Mitral Yetmezlik, <sup>4</sup>Pulmoner Stenoz, <sup>5</sup>Aort yetmezliği, <sup>6</sup>Patent Duktus Arteriozus, <sup>7</sup>Aort Stenozu, <sup>8</sup>Atriyoventriküler Septal Defekt



Şekil 3. Yaş gruplarına göre ekokardiyografi sonrası tanılar.



**Tablo 3.** Araştırmacıların tanı doğruluklarının istatistiksel karşılaştırması.

	<b>Duyarlılık</b>	<b>Özgüllük</b>	<b>Pozitif kestirim</b>	<b>Negatif kestirim</b>	<b>Kappa</b>
<b>Araştırma görevlisi</b>	%75	%36	%86	%21	0.11
<b>Pediyatrik Kardiyolog</b>	%88	%53	%90	%31	0.33

## İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık

[Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU](#)<sup>1</sup>, [Pelin TANYERİ](#)<sup>1</sup>, [Rümeysa KELES](#)<sup>1</sup>

### Öz

Çoklu ilaç tedavileri kaçınılmaz olarak ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olabilmektedir. Bu durum ciddi sağlık sorunlarına yol açmakta ve hastaların zarar görmesi durumunda malpraktis açısından da hekimleri sorumlu hale getirmektedir. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri her zaman için olumsuz etkileşme riskini taşırlar. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri hem hekimleri bunaltmakta ve hem de olumsuz etkileşme riski taşımaları nedeniyle, bu tedavi rejimlerinin güvenliliğini sorgulanır hale getirmektedir. Bu yazıda, ilaç-ilaç etkileşmeleri hakkında genel bilgiler yanında önemli etkileşme örnekleri verilecektir. Yine makalemizde ilaç-ilaç etkileşmelerinin önlenmesine yönelik bazı öneriler yer alacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç tedavisi, ilaç-ilaç etkileşmeleri, veri tabanı

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 25.04.2019

Kabul Tarihi: 13.03.2019

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: [10.26453/otjhs.557973](#)

### Sorumlu Yazar

Pelin Tanyeri,  
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Sakarya - Türkiye.

**Tel:** +(90) 530 512 55 90

**Fax:** +(90) 264 255 21 02

**E-posta:** [pelintanyeri@yahoo.com](mailto:pelintanyeri@yahoo.com)

## Awareness on Drug-Drug Interactions

[Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU](#)<sup>1</sup>, [Pelin TANYERİ](#)<sup>1</sup>, [Rümeysa KELES](#)<sup>1</sup>

### Abstract

Multi-drug therapies inevitably cause drug-drug interactions. This situation leads to serious health problems and makes the doctors responsible for malpractice in case of harm to patients. Multi-drug therapies have the risk of negative interactions. Multi-drug therapies are questioning their safety because of the risk of negative interaction and the stress on physicians. In this review, we are giving general information about drug-drug interactions as well as examples of important interactions. Also, some suggestions will be given to prevent drug-drug interactions.

**Keywords:** Multiple drug therapy, drug-drug interactions, database

### Article Info

Received: 25.04.2019

Accepted: 13.03.2019

Online Published: 30.06.2019

DOI: [10.26453/otjhs.557973](#)

### Corresponding Author

Pelin Tanyeri,  
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Sakarya - Türkiye.

**Tel:** +(90) 530 512 55 90

**Fax:** +(90) 264 255 21 02

**E-posta:** [pelintanyeri@yahoo.com](mailto:pelintanyeri@yahoo.com)

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

## GİRİŞ

Çoklu ilaç tedavileri bazen etkileşmeler nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına neden olurken, bazen de etkileşmeye bağlı olarak ilaçlardan bir tanesinin etkisinin ortadan kalkması nedeniyle o ilacın tedavi edeceği

hastalığın tedavisiz kalmasına neden olabilmektedir. Terapötik indeksi düşük olan ilaçlar ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri açısından daha fazla risk oluşturmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle hastaların zarar görmesi,

tıbbi hata açısından da hekimleri sorumlu hale getirmektedir.<sup>1</sup>

Her yıl çok sayıdaki ilacın kullanıma girmesi nedeniyle hekimler yeni keşfedilen ilaçların etkileşimleri hakkında sıklıkla bilgilendirilmektedirler. Ancak, ilaç etkileşimlerini bilmek hekimler için önemli bir husus olmakla beraber, tüm muhtemel etkileşimleri hatırla tutabilmek çoğu kez mümkün olamamaktadır. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri her zaman için olumsuz etkileşme riskini taşırlar. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri hem hekimleri bunaltmakta ve hem de olumsuz etkileşme riski taşımaları nedeniyle, bu tedavi rejimlerinin güvenliliğini sorgulanır hale getirmektedir.<sup>1</sup>

Bu yazımızda, ilaç-ilaç etkileşmeleri hakkında genel bilgiler yanında önemli etkileşme örnekleri verilecektir. Yine ilaç etkileşmelerini önlemeye yönelik birtakım öneriler içermektedir.

### **İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ NEDİR?**

İki ilaç bir arada kullanıldığında, kullanılan ilaçlardan birisinin farmakolojik etkisinin diğeri tarafından değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan durum “ilaç-ilaç etkileşmesi” olarak tanımlanmaktadır. İlaç etkileşmelerinin yaygın olmasının en önemli nedeni aynı anda çoklu ilaç kullanımınıdır (polifarmasi). Bilindiği gibi ilaçların birbiri ile etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik veya farmakodinamik

düzeylerde olabilmektedir.<sup>1,2</sup> Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

**A- Farmasötik Geçimsizlik:** Parenteral tedavi uygulamalarında hastaya çok sayıda enjeksiyon yapmamak amacıyla ilaç çözeltileri birbirleriyle karıştırılabilmektedir. Ancak bu yöntem ilaçlarla ilgili geçimsizliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Geçimsizlik, ilaçların vücuda girmeden önce (in vitro ortamda) ortaya çıkan, aynı infüzyon sıvısı veya enjektör içinde gerçekleşen ve fiziksel veya kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan etkileşmelere denilmektedir. Geçimsizlikler partikül ve çökelti oluşması, renk değişikliği, gaz çıkışı veya bulanıklıklar şeklinde kendisini gösterir. Geçimsizliği olan ilaçlar birlikte kullanılacaklar ise, ayrı enjektörler kullanılmalı; infüzyon şeklinde verilecekler ise infüzyon setinin önceki ilaçtan tamamen arınmasından sonra verilmelidir. Yine, parenteral solüsyonların hazırlanmasında kullanılan maddelerin de ilaçlarla geçimsizliği söz konusu olabilir. Bazı geçimsizlik örnekleri [tablo-1](#)'de verilmiş olup, çeşitli sağlık kuruluşları tarafından “İlaç Geçimsizliği Listeleri” hazırlanmıştır.<sup>2</sup>

**B- Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri:** Farmakokinetik düzeyde etkileşimler absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde olmak üzere dört farklı etkileşme şeklini içermektedir.<sup>2</sup>

***1-Absorbsiyon Düzeyinde Etkileşim:***

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden absorpsiyon (emilim) hızını ve/veya derecesini, çeşitli mekanizmalarla etkiliyor ise buna “absorpsiyon düzeyinde etkileşim” denilmektedir.<sup>2</sup> Ör: Mide yada barsak lümeninde bir ilaç diğer ilacı bağlayıp, onunla kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilir. Kolestiramin, kolestipol gibi ilaçlar barsaktan kolesterol emilimini engelleyerek hipolipidemik etki eden ilaçlardır. Bu etkilerinin yanında varfarin ve digoksin gibi diğer bazı ilaçları da bağlayıp absorpsiyonunu azaltır ve terapötik etkinliklerini azaltır. Bu durum zehirlenmelerin tedavisinde fayda sağlar. Oral yoldan verilen aktif karbon barsak kanalındaki ilaçların veya enterohepatik sirkülasyona uğrayan ilaçların emilimini engelleyerek dışkı ile atılımını sağladığı için bu ilaçların biyoyararlanımını azaltır.<sup>3</sup>

Diğer bazı ilaçlar mide motilitesini etkileyerek çeşitli ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. Magnezyumlu antasidler, proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub> reseptör blokörleri gibi ilaçlar ise barsak hareketlerini hızlandırarak çeşitli ilaçların barsak yüzeyine temas süresini azaltır ve buna ikincil olarak emilimini azaltır. Ayrıca prokinetik ilaçlar olan metoklopramid ve domperidon mide boşalma hızını arttırarak parasetamol ve siklosporinin absorpsiyon hızının artmasına neden olur.<sup>2</sup>

Antineoplastik tedavi sırasında kullanılan sitotoksik ilaçlar ve gut tedavisinde kullanılan kolşisin, bağırsak mukozasında hasar meydana getirdiği için dolayısı ile temas yüzeyini azalttığı için ilaçların emilimini azaltabilir.<sup>2,3</sup>

Bağırsaklarda katyonik bileşikler (Fe, Ca, Zn) iyonize olan ilaçlarla kompleksler oluşturarak emilimini engeller. Örneğin, digoksin katyon içeren ilaçlarla birlikte verildiğinde kompleks oluşup emilimi zorlaştırır ve terapötik etkinliği azalır. Tetrasiklinler ve kinolon grubu ilaçlarla 2 ve 3 değerli metal bileşiklerinin şelasyon yapmaları da bu duruma bir örnektir.<sup>2</sup>

P-glikoprotein klinik açıdan çok önemli olan transmembran taşıyıcı proteinlerden bir tanesidir. Normal dokularda olduğu gibi tümör hücrelerinde de bulunmaktadır. P-glikoprotein ksenobiyotiklerin hücre dışına atılmasında rolü olan ATP-bağımlı efluks proteindir. Çok sayıdaki molekül bu proteinin substratı olup, bunların emilmesi veya atılmasında rol oynamaktadır. P-glikoprotein etkinliğinin inhibe edilebildiği veya indüklenebildiği, polimorfizme bağlı olarak değişebildiği belirtilmiştir.<sup>4</sup> Bu durum ilaçların biyoyararlanımlarının artması veya azalmasına neden olmakta ve farmakokinetik niteliklerinde değişikliğe yol açmaktadır. Örnek olarak, kalp-damar sistemde etkili olan ilaçlardan amiodaron güçlü P-glikoprotein inhibitörü olup, digoksinin ince barsaklardan veya böbrek tubuluslarından

efluksunun inhibe olduğu; serum digoksin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.<sup>5</sup>

### **2-Dağılım Düzeyinde Etkileşim:**

Plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan (varfarin ve fenitoin gibi) iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması sonucu bir ilacın diğerinin etkisini değiştirmesi, dağılım düzeyinde etkileşme olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşim ilacın plazma proteinlerinden ayrılıp serbest fraksiyonunu arttırdığı için etkinin artması ile sonuçlanır. Ör: plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bir antikoagülan ilaç olan varfarin ile aspirin beraber kullanıldığında, kısa süreli de olsa varfarinin serbest fraksiyonu artacağından etkilerinde de artma meydana getirerek protrombin zamanı ve uluslararası düzeltme oranına (PT/INR) düzeylerini etkileyebilir.<sup>6</sup> Salisilat ve fenilbutazon gibi plazma proteinine fazla bağlanan ilaçlar ile birlikte fenitoin alımı, fenitoinin serbest fraksiyonunu arttırarak etkisinde de artma meydana getirebilir.<sup>2</sup>

Diğer yandan, P-glikoprotein aynı zamanda kan-beyin engelinde de rolü olup çeşitli ilaçların santral sinir sistemine dağılımını etkilemektedir. P-glikoprotein inhibitörleri ilaçların santral sinir sistemine geçişini ve buradaki dağılımını artırırken, P-glikoprotein induksiyonu bunu azaltmaktadır. Örnek olarak; P-glikoprotein inhibitörü siklosporin beyindeki karvedilol konsantrasyonunu dört kata kadar artırırken,

deksametazon ile morfin birlikte beş gün süreyle verildiklerinde beyindeki P-glikoprotein düzeyinin arttığı ve morfinin antinosiseptif etkisinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>7</sup>

### **3-Metabolizma Düzeyinde Etkileşim:**

İki farklı ilacın birlikte kullanımı sonucu ilaçlardan birinin karaciğerde metabolizmadan sorumlu olan mikrozomal enzimlerinde (Sitokrom P450) inhibisyon veya induksiyon yapmasına bağlı diğer ilacın etkisinde azalma veya artma meydana getirmesine metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri denilmektedir. İlaçlar metabolizmalarını indükleyen ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, yıkımları artacağından terapötik etkilerinde azalma, metabolizmalarını inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, yıkımları azalacağından terapötik etkilerinde artma olur. Ör: simetidin, makrolidler, fluorokinolonlar, bitkisel tıbbi ürünler, selektif seratonin gerilim inhibitörleri, azol grubu antifungaller ve diğer bazı ilaçların yaptığı enzim inhibisyonu (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6), çeşitli ilaçların (varfarin, teofilin, digoksin, fenitoin, siklosporin..) yıkımını azaltabilir ve ilaçların konsantrasyonlarında meydana gelen bu artış yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gözlenmesine neden olacaktır. Sitokrom P450 enzim induksiyonuna örnek vermek gerekirse; rifampin, bazı antiepileptik ilaçlar (Fenitoin, karbamazepin), selektif seratonin gerilim inhibitörleri gibi ilaçlar meydana getirdikleri enzim induksiyonu ile oral antikoagülanların,

barbitüratların, oral kontraseptiflerin, siklosporinin, digoksinin ve fenitoinin yıkımını arttırmaları ve etkilerini azaltırlar.<sup>8-12</sup>

#### **4-İtrah Düzeyinde Etkileşim:**

İlaçların itrahında glomerüler filtrasyon, tübuler sekresyon ve bunlara zıt olarak tübüler geri emilim mekanizmaları rol oynar. Bazı ilaçlar böbrekten taşıyıcı proteinin kullanıldığı tübüler sekresyon ile itrah edilirler. Aynı taşıyıcı proteini kullanan iki ilaç birlikte kullanılırsa biri taşıyıcı proteine bağlanacağından diğerinin itrahi bozulur ve ilacın vücutta kalış süresi uzar. Bu yüzden ilacın etki süresi uzar ve buna bağlı olarak toksik etkiler meydana gelebilir. Örneğin; verapamil, itrakanazol, kinidin, amiodaron, klaritromisin, ritonavir gibi ilaçlar böbrekte P-glikoprotein pompasını inhibe ederek digoksinin tübüler salgılanmasını azaltır ve itrahını engeller. Bu durum digoksinin plazma düzeylerinde artmaya ve toksisiteye yol açabilir.<sup>2</sup>

Bazı ilaçlar glomerüler filtrasyon ve tübüler geri emilim mekanizmalarını etkileyerek diğer ilaçların itrahını etkileyebilir. Örneğin (kaptopril, enalapril, lisinopril ve imidapril gibi) ACE inhibitörleri glomerüler filtrasyon basıncını azaltarak lityumun tübüler geri emilimini ve böylelikle, lityum konsantrasyonunu artırabilir.<sup>13</sup>

İlaçlar asidik veya bazik olmalarına göre itrah sırasında farklılıklar gösterebilir. Pasif

difüzyona uygun bir membran ile ayrılmış iki kompartman arasında pH farkı varsa, asidik ilaçlar bazik olan tarafta, bazik ilaçlar ise asidik olan tarafta iyonize olacağından (iyon tuzağı) membranı geçemeyecek ve daha yüksek konsantrasyonda toplanma eğilimi gösterecektir. Bu durum, ilacın itrahını arttıracığından zehirlenme gibi klinik durumlarda kullanılabilir. Örneğin zayıf bazik ilaç olan fenitoin, teofilinin itrahını idrarı asitleştirilerek; zayıf asidik ilaç olan varfarinin ise itrahını idrarı bazikleştirilerek artırılabilir.<sup>2</sup>

#### **C- Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri:**

Bir ilaç diğerinin etkisini ilacın plazmadaki konsantrasyonunu değiştirmeden; reseptör düzeyinde aynı veya farklı reseptörleri kullanıp zıt ya da aynı yönde etki yaparak veya onunla kimyasal olarak etkileşerek değiştiriyorsa buna farmakodinamik etkileşim denilmektedir.<sup>1</sup> Bu etkileşimler değişme yönüne göre antagonizma (etkinin azaltılması) veya sinerjizma (etkinin artırılması) şeklinde olur. İki ilacın birlikte gösterdikleri etki ayrı ayrı oluşturdukları etkinin toplamı kadar ise buna aditif etkileşme, toplamından fazlaysa potansiyalizasyon (supraaditif etkileşme) denir. Örnek vermek gerekirse; Trisiklik antidepresanlar ile lityumun birlikte kullanımında ortaya çıkan antidepresan etki artışı sinerjik etkiye bir örnektir.<sup>14</sup> Teofilin, efedrin veya diğer sempatomimetik ilaçlarla birlikte verildiği zaman toksik düzeyde

sinerjizma meydana getirip sempatik etkide artış yapabilir. Ginkgo biloba ekstreleri ile antikoagülan (varfarin) veya antiplatelet (tiklopidin) kullanımı sırasında ekstrelerin Platelet Aktive Edici Faktör'ü inhibe etmesine bağlı olarak etkinin potansiyalizasyonundan dolayı kontrol edilemeyen kanamalar görülebilir.<sup>9</sup>

Reçete bilgileri çoğu ilaç için, potansiyel ilaç etkileşimlerinin bir listesini içerir. Listelenen etkileşimlerin birçoğu nadir gözlemlenebilir, minör etkileşimler olabilir veya sadece belirli koşullar altında meydana gelebilir. Ancak, ilacın etkisinde önemli değişikliklere yol açan ilaç etkileşimleri ciddi ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Birçok ilaç etkileşime girme ve ciddi sağlık sorunlarına neden olma potansiyeli nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bilinen bir etkileşim her bireyde gözlemlenmeyebilir çünkü bir etkileşimin meydana gelme olasılığını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler; genler, fizyoloji, yaş, yaşam tarzı (diyet, egzersiz), altta yatan hastalıklar, ilaç dozları, kombine tedavinin süresi ve iki ilacın alınma/uygulama zamanı (Eğer iki ilaç farklı zamanlarda alınırsa bazen etkileşimler önlenemez) gibi bireyler arasındaki farklılıkları içerir.<sup>15</sup> En çok rastlanan ilaç etkileşimleri [tablo-2](#)'de verilmiştir.<sup>16</sup>

### ***En ciddi ilaç-ilaç etkileşimler***

FDA' ya göre, ilaç kullanımı hastada aşağıdaki durumlara sebep olursa ciddi bir yan etki tanımı yapmak mümkün olur.

- Ölüm
- Hayatı tehdit eden durum
- Hastanede yatış
- Özürlülük — hastanın bedensel işlevi / yapısı, fiziksel aktiviteleri ya da yaşam kalitesinde önemli, kalıcı, bozulma, hasar durumunun olması
- Konjenital anomali
- Sürekli bozulmayı veya hasarı önlemek için müdahale gerektiren durumlar

En ciddi ilaç-ilaç etkileşimine örnekler [tablo-3](#)'te verilmiştir.<sup>15</sup> En tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri ise [tablo-4](#)'te gösterilmiştir.<sup>17,18</sup>

### ***İlaç-İlaç Etkileşimlerinde Farkındalık ve Etkileşmelerin Önlenmesi***

Burada hem hastalar ve hem de sağlık profesyonellerinin sorumluluğu vardır. Hastalara ilaç-ilaç etkileşimlerinin önlenmesinde büyük görev düşmektedir. Öncelikle hastaların kullanmış oldukları ilaçlarla ilgili yaşadıkları olumsuzlukları hekimlerine bildirmeleri çok önemlidir. Hastaların, reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, vitaminler, bitkisel takviyeler gibi ürünler dahil, kullanıyor oldukları tüm ilaçları hekimlerine söylemeleri gerekmektedir.

Böylece hekimlerin uygun ilaçları reçete edebilmesi sağlanmış olur. Yine, hastalar uygun web siteleri ve veri tabanlarını kullanarak ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olabilirler. Hekimler, hastalarına ilaç reçete etmeden önce, yaş, eğitim ve bilgi düzeylerine uygun şekilde çok iyi bir sorgulama yapmaları önemlidir. Her yıl çok sayıdaki ilacın kullanıma girmesi nedeniyle, sağlık profesyonellerinin potansiyel ilaç etkileşimlerini önlemek için sadece belleğe güvenmeleri artık pratik değildir. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin uygun web siteleri ve veri tabanları kullanmaları gerekir. Sağlık personeline ve topluma yönelik bazı web siteleri ve veri tabanları [tablo-5](#)'te verilmiştir.<sup>19-21</sup>

## REFERANSLAR

1. Aktay G, Hamit Hancı İ, Balseven A. İlaç Etkileşimleri ve Hekim Sorumluluğu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2003;12(7):261-4.
2. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık; 2009.
3. Çopur MS, Oto A. Dijital Glikozidleri ve Diğer İlaçlar Arasındaki Etkileşim. Türkiye Klinikleri. 1988;8(3):201-7.
4. Işıl GG, Gül E, K. Oğuz K. P-glikoprotein ve Tedaviye Dirençteki Rolü. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(1):19-31.
5. Jeffrey DW, Laura TG, Jeanne M, Robert PG. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. J Am Coll Cardiol. 2013;61(25):2495-5026.
6. Eroğlu SE, Altınok DA, Özpolat, et al. The investigation of the relation between INR levels and risk of complication in patients with a history of warfarin use. Marmara Med J. 2012;25:138-42.
7. Eyal S, Hsiao P, Unadkat JD. Drug interactions at the blood-brain barrier: Fact or fantasy? Pharmacol Ther. 2009;123(1):80-104.
8. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2009.
9. Aşçı A, Baydar T, Şahin G. Evaluation Of Usage Of Herbal Preparation And Drug Interactions In Elderly People From Toxicological Aspect. Turkish Journal of Geriatrics. 2007;10(4):203-14.
10. Yamantürk P. Antibiyotik-Diğer İlaç\Besin Etkileşimi. Ankem Dergisi. 2001;15(3):443-6.
11. Savaş H, Coşkun A, Arkonaç O. Yeni Bir Antidepresan: Sertralin. Düşünen Adam Düşünen Adam Psikiyatrisi ve



- Nörolojik Bilimler Dergisi. 1994;7(3):46-8.
12. Yüksel N. Duloksetin: Farmakolojisi. Klinik Psikiyatri. 2009;12(1):3-8.
13. Alkan F, Altınbaş K. Perindopril Kullanımı Sonrasında Serum Lityum Düzeyinde Yükselme: Bir Olgu Bildirimi. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2012;25(1):70-3.
14. Kırılı S. Sitokrom P450 ve Antidepresan İlaç Etkileşimleri. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 1999;12(1):2-50.
15. Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. Young Pharm. 2010;2(3):326–331.
16. Sağlık Bakanlığı Kodu: S.İ.Y.LS.09. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/46949,iytl04-ilac-ilac-ve-besin-ilac-etkileşimleri-ile-ilgili-talimat-31052018pdf.pdf?0> . 2016.
17. Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. Döküman No: SİY.LS.02. [http://dent.erciyes.edu.tr/Dosyalar/KaliteYonetimBirimi/SIY\\_LS\\_02\\_Ilac\\_Etkileşim\\_Gecimsizlik\\_Listesi.pdf](http://dent.erciyes.edu.tr/Dosyalar/KaliteYonetimBirimi/SIY_LS_02_Ilac_Etkileşim_Gecimsizlik_Listesi.pdf) . 2018.
18. Emine G, Hakan E. Quinolones. İç Hastalıkları Dergisi. 2014;(21):69-85.
19. Doğan H.D., Çalışkan K. Why Rational Drug Management In An Elderly Individual?, International Health Administration and Education (Sanitas Magisterium). 2019;5(2), 60-70.
20. Songül Ü, Gönül Ş, Terken B. Kanser Tedavisinde Olası İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojik Sonuçları. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci. 2012;(2):111-23.
21. Şule K. Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşmeleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi dergisi. 2017;31(1):49-50.

**Tablo 1.** Farmasötik geçimsizlik bulunan bazı ilaçlar.

Difenhidramin	Deksametazon, Metilprednizolon, Sefazolin
Prometazin	Deksametazon, Metilprednizolon, Klindamisin
Proklorperazin	Deksametazon, Klindamisin, Sefazolin
Aminoglikozidler	Penisilinler, Sefalosporinler
Amfoterisin B	Serum fizyolojik
Fenitoin	Dekstroz solüsyonu, lorazepam (ilaçlar etkisiz hale gelir)
Diazepam ve diğer benzodiazepinler	Hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

**Tablo 2.** En çok rastlanan ilaç-ilaç etkileşimlerinden bazı örnekler.<sup>16</sup>

Alkol-Barbitüratlar	Barbitüratlarla birlikte alkol alınması SSS'inde depresyonun artması sonucu koma ve ölüme neden olabilir.
Aminoglikozit-Heparin	Birlikte enjekte edilmemelidir. Aminoglikozitlerin dozajında heparinli tüpler kullanılmamalıdır.
Aminoglikozitler-B12 vit,Kolşisin, Metotreksat,5FU	Aminoglikozitler, B12 vit, Kolşisin, Metotreksat, 5FU ilaçlarının absorpsiyonunda azalma görülür.
Anestezik İlaçlar- Rifampisin	Rifampisin, hepatotoksik potansiyeli olan anestezik ilaçlarla (halotan) kullanılırsa karaciğer bozukluklarına yol açabilir.
Antasidler- Oral Kontraseptifler	Antasid ilaçların oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığı bildirilmiştir.
Antibiyotikler- Hidrokortizon	Hidrokortizon, aynı infüzyon şişesinde tetrasiklinler, kanamisin ve kloramfenikolle çökme yapar.
Beta adrenerjik reseptör blokörleri - Antidiabetikler	Beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlar, insulin ve oral antidiabetiklerin etkilerini artırır.
Antiepileptik ilaçlar-Metadon	Metadon, karbamazepin'in serum düzeyini arttırarak toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.
Antiepileptik ilaçlar-Oral Kontraseptifler	Hidantoin, pirimidon, barbitüratlar, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlar, oral kontraseptif alan kadınlarda ara kanamalarına ve gebeliğe neden olabilirler.
Antihistaminikler-barbitüratlar	Antihistaminik ilaçların ve barbitüratların meydana getirdikleri SSS depresyonunda artış görülür.
Antikolinerjikler-Trisiklik antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlarla birlikte antikolinerjik ilaçların kullanılması, aditif antikolinerjik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.
Antihistaminikler-SSS depresanları	SSS üzerine olan depresif etkide artış olabilir.
Antineoplastikler-	Kortikosteroidler, metotreksatın toksisitesini arttırabilir.
Antitüberküloz ilaçlar- alkol	İsoniazid ile birlikte alkol alındığında izoniazidin biotransformasyonu hızlanabilir. Ayrıca alkole olan tolerans azalır.
Asetazolamid-Amfetamin	Asetazolamid amfetaminin etkisinin artırır.
Asetazolamid-Aspirin	Birlikte kullanıldığında şiddetli asidoz oluşabilir.
Asetazolamid-Barbitüratlar	Asetazolamid, Barbitüratların uyku süresinde artma görülür.
Asetazolamid-Trisiklik antidepresan	Kortikosteroid Asetazolamid, Trisiklik antidepresanların SSS üzerine olan etkileri şiddetlenir.
Barbitüratlar- SSS depresanları	Depresif etkide artış görülür.
Barbitüratlar-Reserpin	Reserpin, barbitüratların SSS 'ini deprese edici etkilerini şiddetlendirir.
Barbitüratlar-Propranolol	Propranolol, barbitüratların akut toksisitesini artırır.
Beta blokörler-Barbitüratlar	Deney hayvanlarında (fare) propranolol barbitüratların SSS üzerindeki depresif etkisini artırır.
Beta blokörler- adrenalin	Selektif etkili olmayan beta blokör ilaçlar (propranolol) kullananlara adrenalin verilmesi kan basıncının artmasına ve brakardiye yol açar.
Difenoksilat-MAO inhibitörleri	Hipertansif kriz meydana gelebilir.
Diklofenak-Lityum karbonat	Diklofenak, lityum kan konsantrasyonunu artırır.
Dipiridamol-Heparin	Dipiridamol trombositlerin adhesiyonunu inhibe ettiğinden heparinize hastalarda kanama riskini artırabilir.
Disopiramid- Antiaritmikler	Antiaritmik bir ilaç olan disopiramid'in antikolinerjik etkileride olduğundan aditif bir etkileşme söz konusudur.
Dopamin-MAO inhibitörleri	Dopamin-MAO inhibitörlerinin toksik etkiler ortaya çıkabilir.
Eritromisin-Glukokortikoidler	Eritromisin glukokortikoidlerin eliminasyonunu yavaşlatarak kan konsantrasyonunu yükseltebilir.
Eritromisin-Teofilin	Eritromisin teofilinin toksik etkilerini artırır.
Fenitoin-Barbitürat	Barbitüratlar fenitoin'in serum düzeyini değiştirebilirler.

Genel Anestezikler- betamimetikler	Halotan, siklopropan, trikloretilen, kloroform vb. Genel anestetik ilaçlarla anestezi sırasında adrenalin ve diğer betamimetiklerin (i.v.) verilmesi şiddetli kardiyovasküler bozukluklara neden olur.
H2 Blokörleri-Simetidin-B blokör	Simetidin non selektif beta adrenerjik reseptör blokörlerinin etkilerini güçlendirir.
Heparin-Aspirin	Antikoagülan etkide önemli artış görülür.
Heparin-Dekstran	Dekstran, heparinin antikoagülan etkisini artırır.
İnsülin-Klorpromazin	Klorpromazin, İnsülin'in etkinliğini azaltarak hiperglisemi oluşturabilir.
İnsülin-MAO inhibitörü	MAO inhibitörü insulinin etkinliğini artırıp aşırı hipoglisemiye neden olabilirler.
İnsülin-Tiroid Hormonu	Triiyodotronin ve levotiroksinin bağlanmasını inhibe ederek hipotroidizme neden olabilir. Ayrıca diyabetlilerde insuline gereksinim artabilir.
Kalsiyum-Digitalik	Digitaliklerin etkisini şiddetlendirir.
Kalsiyum Antagonistleri- Beta adrenerjik reseptör blokörler	Beta adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum antagonistlerinin (verapamil, nifedimin) kalp üzerine olan etkilerini artırır.
Kaptopril- Beta adrenerjik reseptör blokörler	Beta adrenerjik reseptör blokörler, kaptoprilin etkinliğini artırır.
Kaptoril-Düretikler	Aditif etkileşme görülür.
Kemoterapötikler-Oral Kontraseptifler	Penisilinler, sefalekssin, kloramfenikol, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin, baktrim, nitrofuantoin gibi kemoterapötik ilaçlar ara kanamalara ve oral kontraseptif ilaçların etkinliğinde azalmaya neden olabilirler.
Kinidin-Digoksin	Digoksin, kinidinle birlikte kullanılırsa serum düzeyi iki katı artar.
Kinidin-Digital	Digitalin serum düzeyi artabilir.
Kinidin-Tubokürarin	Nöromusküler blokajda artış görülür.
Kinidin-Varfarin	Varfarin hipoprotrombinemik etkinliği artırabilir.
Klonidin-Nitroprusiyat	Nitroprusiyatın kan basıncının düşürücü etkisi artar.
Kloramfenikol- Sülfonilüre	Sülfonilüre bileşiklerinin etki süresini uzatabilir.
Kloramfenikol- Oral antikoagülanlar	Kloramfenikol oral antikoagülanların (kumarin) etkilerini potansiyelize ederler.
Kloramfenikol- Tolbutamid	Kloramfenikol tolbutamidin hipoglisemiyen etkisini artırır.
Kloramfenikol-Barbitüratlar	Kloramfenikol barbitüratların SSS üzerine olan depresif etkilerini artırır.
Klortiazid-Digital	Potasyum kaybına neden olan diğer diüretikler gibi klortiazid de digitalerin kardiyotoksitesini artırır.
Klortiazid-Lityum karbonat	Lityumun nörotoksik ve kardiyotoksik etkilerinde artma olur.
Klortiazid-Digital	Digitalerin miyokard üzerine olan toksik etkilerini artırır.
Kortikosteroidler-Sülfonilüre	Sülfonilüre türevlerinin etkisini artırır.
Lidokain-Barbitüratlar	Solunum depresyonunda artış olabilir.
Lidokain-Benzodiazepinler	Lidokainin SSS üzerine olan toksik etkilerinde artış görülür.
Lidokain-Beta blokörler	Lidokainin biyolojik yarılama ömründe uzama oluşabilir.
MAO İnhibitörleri-barbitürat	Deneyssel olarak MAO İnhibitörleri hayvanlarda barbitüratların etkisini artırır.
MAO İnhibitörleri-Oral antidiabetik	Oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
MAO İnhibitörleri- İnsulin	İnsulin kullanan hastalara MAO inhibitörleri verilmesi hipoglisemi belirtilerini artırır.
MAO İnhibitörleri- Metildopa	Fenelzin, isokarboksazid, pargilin ve tranilspromin MAO inhibitörleriyle birlikte metildopa kullanılması arteriyel kan basıncında şiddetli artışa neden olur.
Metildopa-Lityum karbonat	Metildopa, lityum karbonatın serum düzeyini artırarak toksik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar.
Metotreksat- Alkol	Alkol metotreksatın hepatotoksik etkisini artırır.
Metotreksat-Aspirin	Aspirin, metotreksatın serum düzeyini artırır.
Naprosken-Oral antikoagülanlar	Kumarin gurubu antikoagülanların etkisi naprosken tarafından artırılır.
Nitritler-Alkol	Nitritler alkolle birlikte alınır hipotansif etkileri artar.
Oral Antidiabetikler- Androjen İlaçlar	Androjen ilaçlar, oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
Oral Antikoagülanlar-Testosteron	Testosteron ve türevleri oral antikoagülanların etkisini artırabilir.
Oral Antikoagülanlar- Oral Kontraseptifler	Oral kontraseptifler, oral antikoagülanların etkinliğini değiştirebilirler.
Oral Antikoagülanlar- Tiroit Hormonu	Tiroid hormonu içeren türevler, oral antikoagülanların hipoprotrombinemik etkisini artırır.

Oral Antikoagulanlar- Aspirin, baktrim, allupurinol, anabolic steroidler, simetidin, klofibrat, sülfonamidler, oksifenbutazon ve tiroid hormonu içeren ilaçlar	Aspirin, baktrim, allupurinol, anabolic steroidler, simetidin, klofibrat, sülfonamidler, oksifenbutazon ve tiroid hormonu içeren ilaçlar oral antikoagulanların etkisini arttırırlar.
Parasetamol-Alkol	Kronik alkolizm, parasetamolun neden olduğu karaciğer nekrozun oluşumunu arttırır.
Parasetamol-Barbituratlar	Barbituratlarla birlikte parasetamol kullanılması hepatotoksik etkinin şiddetlenmesine yol açabilir.
Parasetamol-Kodein	Kodein, parasetamolun hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini arttırabilir.
Penisilin-Eritromisin	Antibakteriyel etkide sinerjizma olur.
Penisilin-Kontraseptifler	Kontraseptif etkinlik azalabilir.
Penisilinler-Aspirin	Penisilin biyolojik yarı ömrü uzar serum düzeyi yükselir.
Propranolol-Oral antidiabetik	Oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
Propranolol- İnsulin	İnsulinin etkisini arttırır.
Salisilatlar-Alkol	Salisilatlar içeren analjezik ilaçlarla (aspirin) birlikte alkol alınması, mide mukozasına iritasyonu artırarak gastrik kanamalara yol açabilir.
Salisilatlar-Antikoagulanlar	Oral antikoagulanlarla ve heparinle birlikte salisilat grubu aneljezikler kullanılırsa hipoprotrombinemik etkileri artar ve kanamalar oluşabilir.
Salisilatlar-Antineoplastikler	Salisilatlar (aspirin) metotreksatin serum düzeyini yükselterek toksisitesini arttırabilirler.
Salisilatlar-Hidantoinler	Salisilatlar, fenitoinin plazma proteinlerine olan bağlarını çözerek kandaki serbest ve aktif konsantrasyonlarını arttırırlar.
Salisilatlar-Kortikosteroidler	Hidrokoziton ve salisilatların (aspirin) birlikte kullanılması mide mukozası üzerinde iritan etkinin sumasyonuna neden olurlar.
Salisilatlar-Oral antidiabetikler	Klorpropamid, tolbutamin, asotoheksamit ve tolazamid gibi oral antidiabetiklerle birlikte salisilatlar (aspirin) kullanılırsa hipoglisemik etki şiddetlenebilir.
Salisilatlar-Parasetamol	Salisilatlar parasetamolun hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini arttırırlar.
Salisilatlar-Penisilinler	Salisilatlar, penisilin gurubu antibiyotiklerin serum düzeyini arttırır.
Sefalosporinler-Aminoglikozitler ilaçlar	Birlikte kullanılmaları sefalosporinlerin (sefaloridin) nefrotoksitesini arttırabilir.
Sefalosporinler-Furosemit	Birlikte kullanılmaları sefalosporinlerin (sefaloridin) nefrotoksitesini arttırabilir.
Sempatomimetikler- Trisiklik antidepresan	Trisiklik antidepresan ilaçlar, direkt ve indirekt semptomatik ilaçlarla birlikte verilirse onların kardiyovasküler etkilerinde şiddetlemeye yol açarlar.
Sempatomimetikler- MAO inhibitörü	MAO inhibitörü kullanan hastalara direkt ve indirekt semptomatik ilaçların verilmesi hipertansif krize yol açar.
Sülfonamidler -Kotrimoksazol	Sülfonilüre türevi oral antidiabetiklerin etkisini arttırırlar.
Sülfonamidler-Fenitoin	Bazı sülfonamidler (ko-trimoksazol) fenitoinin kan konsantrasyonunu arttırırlar.
Sülfonamidler-Metotreksat	Sülfonamidler metotreksatin plazma proteinine olan bağlanmasını çözerek serum metotreksat konsantrasyonunu arttırırlar.
Sülfonamidler-Oral antidiabetikler	Sülfafenazol, tolbutamid ve klorpropamidin hipoglisemik etkisini arttırır.
Tetrasiklin-Furosemit	Tetrasiklinlerle birlikte furosemid kullanılması nefrotoksik etkinin artmasına yol açar.
Tetrasiklin-oral antikoagulanlar	Tetrasiklinler, oral antikoagulanların etkilerini potansiyelize ederler.
Tiazid Diüretikler- lityum karbonat	Klortiazid, bendroflumetiyazid ve hidroflumetiyazid gibi tiazid grubu diüretikler lityum karbonatın nörotoksik ve kardiyotoksik etkilerini artırır.
Trisiklik Antidepresanlar-Tiroit hormone	Tiroid hormonu ve L-triiodotronin, trisiklik antidepresanların etkinliğini arttırır
Trisiklik Antidepresanlar-Fenotiyazin	Fenotiyazinlerle, trisiklik antidepresanlar birlikte kullanılırsa her iki grup ilacın da serum düzeylerinde artma meydana gelir.
Trisiklik Antidepresanlar-Reserpin	Reserpin ve trisiklik antidepresanların (imipramin) birlikte kullanılması SSS'nin aşırı uyarımına neden olur.
Verapamil-Beta blokerler	Beta blokerlerle kalp hızı A-V ileti ve/veya kardiak kontraktilite üzerinde adidif negative etkilere yol açar.
Verapamil- digital glikozitler	Verapamil, digital glikozitlerin klerensini azaltıp serumdaki seviyelerini yükseltir.
Verapamil- Vazodilatörler	Vazodilatörler, diüretikler ACE inhibitörü kan basıncını düşürme de adidif etki yapar.
Verapamil- Lityum	Lityum famokinetik ve farmodinamik etkisi vardır.
Verapamil- Fenobarbital	Fenobarbital verapamilin klerensini azaltabilir.

**Tablo 3.** En ciddi ilaç-ilaç etkileşim örnekleri.<sup>15</sup>

Etkilenen ilaç	Etkileyen ilaç	Potansiyel Etki
Varfarin	Siprofloksasin, Klartromisin, Eritromisin, Metranidazol, Sulfametaksazol	Varfarinin etkisinde artış
Varfarin	Asetaminofen	Kanamada artış, INR' de artış
Varfarin	Asetil salisilik asit	Kanamada artış, INR' de artış
Varfarin	NSAİD	Kanamada artış, INR' de artış
Fluorokinolon	+2/+3 değerli katyonlar, Sukralfat	Fluorokinolon absorpsiyonunda azalma
Karbamazepin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Karbamazepin seviyelerinde artış
Fenitoin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenitoin seviyelerinde artış
Fenobarbital	Simetidin Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenobarbital seviyelerinde artış
Fenitoin	Rifampin	Fenitoin seviyelerinde azalma
Karbamazepin	Rifampin	Karbamazepin seviyelerinde azalma
Lityum	NSAİD Diüretikler	Lityum seviyelerinde artış
Oral kontraseptifler	Rifampin	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Oral Kontraseptifler	Antibiyotikler	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Oral Kontraseptifler	Troglitazon	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Sisaprid	Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol, Itrakonazol Ketokenazol, Nefazodon Indinavir, Ritonavir	QT intervalinin uzaması
Sisaprid	1A veya 3A antiaritmikleri trisiklik antidepresanlar fenotiazin	QT intervalinin uzaması
Sildenafil	Nitratlar	Ciddi hipotansiyon
Sildenafil	Simetidin, Eritromisin Itrakonazol, etokonazol	Sildenafil seviyelerinde artış
HMG-CoA redüktaz inhibitörü	Niasin	Rabdomiyoliz
Lovastatin	Varfarin	Varfarin etkisinde artış
SSRI	Trisiklik antidepresanlar	Trisiklik antidepresan etkisinde artış
SSRI	Selegilin Non-selektif MAO inhibitörleri	Hipertansif kriz
SSRI	Tramadol	Nöbet oluşum riskini artırır, Serotonin sendromu
SSRI	St. John's wort	Serotonin sendromu
SSRI	Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmatriptan	Serotonin sendromu

INR, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran; NSAİD, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç; HMG- CoA, HMG-KoA redüktaz (veya 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz inhibitörü); SSRI, seçici serotonin reuptake inhibitörü

**Tablo 4.** En tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri.<sup>17</sup>

Etkileşen İlaçlar	Potansiyel Etki
Varfarin + Nsai (Asetilsalisilik Asit, Parasetamol, Metamizol Sodyum)	Varfarinin etkisi artar, Kanamayı arttırır, INR yi artırır
Varfarin + Sülfonamid	Varfarinin etkisi artar, Kanamayı arttırır, INR yi artırır
Varfarin + Makrolid Antibiyotikler	Varfarinin etkisi artar.
Varfarin + Kinolon Grubu Antibiy.Ler)	Varfarinin etkisi artar.
Varfarin + Fenitoin	Varfarinin etkisi artar.
ACE inhibitörü + Potasyum Preparatı	Hiperkalemi riski artar.
ACE inhibitörü + Spironolakton	Hiperkalemi riski artar.
Digoksin + Amiadoron	Serum digoksin konsantrasyonları artar. Her iki ilaç da ilave bradikardik etkilere sebep olabilir. Torsade de pointes, kardiyak aritmi bildirilmiştir.
Digoksin + Verapamil	Serum digoksin konsantrasyonları artar.
Teofilin + Kinolon Antibiyotik	Teofilin klerensini azaltarak plazma konsantrasyonunu artırır. <sup>18</sup>

ACE; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

**Tablo 5.** İlaç etkileşimi için elektronik medikal kayıtlar.

<a href="http://www.mhc.com">www.mhc.com</a>
<a href="http://www.aafp.org">www.aafp.org</a>
<a href="http://www.herbmed.org">www.herbmed.org</a>
<a href="http://www.lifebalm.com">www.lifebalm.com</a>
<a href="http://www.meds.queensu.ca">www.meds.queensu.ca</a>
uptodate
lexicomp
micromedex



## Yaygın Vezikülobüllöz Lezyonlarla Seyreden Atipik El Ayak Ağız Hastalığı: Üç Olgu

### Sunumu

[Eren GÜZELOĞLU](#)<sup>1</sup>, [Emre AKKELLE](#)<sup>2</sup>

#### Öz

El ayak ağız hastalığı; Enterovirüs ailesinden virüslerin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. En sık görülen etkenler "Coxsackievirus" A16 ve "Enterovirüs 71" dir. Son yıllarda Coxsackievirus A6' nın neden olduğu atipik el-ayak-ağız hastalığı tanımlanmıştır. Klasik formun aksine, atipik el-ayak-ağız hastalığında; yaygın vezikülobüllöz lezyonlar el, ayak, boyun ve gövdede bulunur. Bu lezyonlar kabuklanır ve soyulur. Burada benzer bulgulara ve atipik el-ayak-ağız hastalığına sahip üç olgu sunuldu. Büllöz lezyonlu olguların ayırıcı tanısında el-ayak-ağız hastalığı düşünülmeli ve multidisipliner yaklaşımla takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** El-ayak-ağız hastalığı, vezikülobüllöz döküntü, coxsackievirus A6, çocuk, egzema

#### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 07.09.2018

Kabul Tarihi: 16.01.2019

Online Yayın Tarihi: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458022

#### Sorumlu Yazar

Eren GÜZELOĞLU

TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe

Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim

Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Tel: 05326602370

e.Mail: dr.erenguzeloglu@gmail.com

## Atypical Hand-Foot-Mouth Disease with Widespread Vesiculobullous Lesions: Three Case Reports

[Eren GÜZELOĞLU](#)<sup>1</sup>, [Emre AKKELLE](#)<sup>2</sup>

#### Abstract

Hand-Foot-Mouth Disease; an infectious disease caused by viruses from the enterovirus family. The most common causes are "Coxsackievirus" A16 and "Enterovirus 71". Atypical hand-foot-mouth disease caused by Coxsackievirus A6 has been described in recent years. In atypical hand-foot-mouth disease, unlike the classic form; widespread vesiculobullous lesions are found in hands, feet, neck and trunk. These lesions are crusted and peeled. Three cases with similar findings and atypical hand-foot-mouth disease were presented here. Hand-foot-mouth disease should be considered in the differential diagnosis of the cases with bullous lesions and should be followed by multidisciplinary approach.

**Keywords:** Hand-foot-mouth disease, vesiculobullous lesion, coxsackievirus A6, child, eczema

#### Article Info

Received: 07.09.2018

Accepted: 16.01.2019

Online Published: 30.09.2019

DOI: 10.26453/otjhs.458022

#### Corresponding Author

Eren GÜZELOĞLU

TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe

Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim

Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Tel: 05326602370

e.Mail: dr.erenguzeloglu@gmail.com

<sup>1</sup>TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

<sup>2</sup>TC Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği, İstanbul.

## GİRİŞ

El-Ayak-Ağız Hastalığı; deri ve mukozada veziküler döküntüler ile seyreden, enterovirus ailesinden virüslerin neden olduğu bir enfeksiyondur.<sup>1</sup> Genellikle ateş, halsizlik, avuç içi ve ayak tabanında

veziküler döküntü, herpanjina ve yeme bozukluğu gibi semptomlarla seyreder. En sık "Coxsackievirus" A16 ve ikinci sıklıkta görülen etken Enterovirus 71 olup salgınlara yol açabilme özelliği ile öne çıkmaktadır.<sup>2</sup> El ve ayak lezyonları, oral

veziküller ile birlikte veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Sayıları değişkendir, bazen yüzlerce olabilir. Diz, dirsek, gluteal bölge ile gövde ve nadiren yüz de tutulabilir. Klasik el-ayak-ağız hastalığında bül ve kabuklanma tipik değildir.<sup>3</sup> 2011 yılından bu tarafa yaklaşık 150 atipik el-ayak-ağız hastalığı olgusu bildirilmiş ve çoğunda izole edilen enterovirüs serotipinin Cocksackievirus A6 olduğu görülmüştür. Olguların yaygın büllöz lezyonlarla seyrettiği tariflenmiştir.<sup>4-6</sup> Sunmuş olduğumuz üç olgu, yaygın vezikülobülöz lezyonları olan olgular olup, bu klinik ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda atipik el ayak ağız hastalığı düşünülmesi gerektiği vurgulanmaya çalışılmıştır.

### **OLGU 1**

12 aylık erkek hasta; kliniğimize ateş, döküntü yakınmaları ile başvurdu. Döküntüleri 3 gün önce ağız çevresinde başlayıp, avuç içi ve ayak tabanında 3-4 adet lezyon çıktıktan sonra, her iki kol ve bacağı yayıldığı öğrenildi. Dış merkezde antihistaminik başlandığı, döküntüleri artınca kliniğimize getirildiği belirtildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde boy, kilo persentilleri normaldi. Ateş: 38C, SS: 40/dk, Nabız: 120/dk idi. Orofarenks hiperemikti. Dudak çevresinde, kol ve bacaklarda yaygın eritem

ve veziküler lezyonlar mevcuttu (**Resim 1a**, **Resim 1b**). Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemesinde, Hemogloblin düzeyi: 9,9mg/dL, Lökosit sayısı: 21700/mm<sup>3</sup>, Trombosit sayısı: 435000/mm<sup>3</sup>, C Reaktif Protein: 3,65mg/dL (0-0,5), biyokimyasal tetkikleri olağan sınırlarda idi. Servise yatırılan hastanın ayırıcı tanısında stafillokkal enfeksiyon olabileceği düşünüldüğünden klindamisin başlandı. Bakteriyemi ekarte edilemediğinden tedavisine seftriakson eklendi. Lezyonlarına yönelik olarak topikal mupirosin uygulandı. İmmunolojik değerlendirme için immunglobulinleri gönderildi. İmmunglobulinleri yaşına göre normal sınırlarda idi. Viral serolojileri gönderildi. EBV, CMV, VZV serolojileri negatif saptandı. Olgunun izleminde lezyonlar kabuklanarak soyulmaya başlandı. İzleminde lezyonların tümüyle kaybolduğu görüldü.

### **OLGU 2**

8 aylık erkek hasta; kliniğimize ateş, döküntü yakınmaları ile başvurdu. Döküntüleri 2 gün önce ağız çevresinde başlayıp, avuç içi ve ayak tabanında 3-4 adet lezyon çıktıktan sonra, her iki kol ve bacağı yayıldığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde boy, kilo persentilleri

normaldi. Ateş: 37,8C, SS: 42/dk, Nabız: 130/dk idi. Orofarenks hiperemikti. Dudak çevresinde, kol ve bacaklarda yaygın eritem ve veziküler lezyonlar mevcuttu (**Resim 2a**, **Resim 2b**). Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemesinde, Hemoglobin düzeyi : 10,9mg/dL, Lökosit sayısı: 18000/mm<sup>3</sup>, Trombosit sayısı: 457000/mm<sup>3</sup>, C Reaktif Protein: 1,5mg/dL (0-0,5), biyokimyasal tetkikleri olağan sınırlarda idi. Servise yatırılan hastanın ayırıcı tanısında stafilokkal enfeksiyon olabileceği düşünüldüğünden klindamisin başlandı. Bakteriyemi ekarte edilemediğinden tedavisine seftriakson eklendi. Lezyonlarına yönelik olarak topikal mupirosin uygulandı. İmmunolojik değerlendirme için immunglobulinleri gönderildi. İmmunglobulinleri yaşına göre normal sınırlarda idi. Viral serolojileri gönderildi. EBV, CMV, VZV serolojileri negatif saptandı. Olgunun izleminde lezyonlar kabuklanarak soyulmaya başlandı. Ateş yüksekliği olmadı. Tedavinin 7. gününde poliklinik izlemine alınarak taburcu edildi. İzleminde lezyonların tümüyle kaybolduğu görüldü.

### **OLGU 3**

7 aylık kız hasta; kliniğimize ateş, döküntü yakınmaları ile başvurdu. Döküntüleri 2 gün önce ağız çevresinde başlayıp, avuç içi

ve ayak tabanında 3-4 adet lezyon çıktıktan sonra, her iki kol ve bacağı yayıldığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde boy, kilo persentilleri normaldi. Ateş: 38,3C, SS: 38/dk, Nabız: 128/dk idi. Orofarenks hiperemikti. Dudak çevresinde, kol ve bacaklarda yaygın eritem ve veziküler lezyonlar mevcuttu. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemesinde, Hemoglobin düzeyi: 12,7mg/dL, Lökosit sayısı: 27300/mm<sup>3</sup>, Trombosit sayısı: 367000/mm<sup>3</sup>, C Reaktif Protein: 0,35mg/dL (0-0,5), biyokimyasal tetkikleri olağan sınırlarda idi. Bakteriyemi ekarte edilemediğinden tedavisine seftriakson eklendi. İmmunolojik değerlendirme için immunglobulinleri gönderildi. İmmunglobulinleri yaşına göre normal sınırlarda idi. Viral serolojileri gönderildi. EBV, CMV, VZV serolojileri negatif saptandı. Olgunun izleminde lezyonlar kabuklanarak soyulmaya başlandı. Ateş yüksekliği olmadı. Tedavinin 7. gününde poliklinik izlemine alınarak taburcu edildi. İzleminde lezyonların tümüyle kaybolduğu görüldü.

### **TARTIŞMA**

El, ayak, ağız hastalığı enterovirus ailesinden virüslerin neden olduğu, çocukluk çağında bölgesel salgınlara yol

açabilen bir enfeksiyondur. En sık saptanan etkenler enterovirus 71 ve coksackie virus A16' dır. El, ayak lezyonları, oral veziküllerle birlikte veya kısa süre sonra ortaya çıkar.<sup>1-3</sup> Bül ve kabuklanma tipik değildir.<sup>4-7</sup>

Son yıllarda literatürde Coksackie virus A6'nın neden olduğu yaygın vezikülobüllöz lezyonlarla seyirli olgular mevcuttur. Asya'da 2008 de, Amerika'da 2011 yılında tanımlanan bu olgularda eritema coksakium adı verilen vezikülobüllöz lezyonlar saptanmaktadır. Sıklıkla el ve ayak dorsal kesimlerinde, gövde ve boyunda saptanan lezyonlar kabuklanarak soyulmaktadır. Özellikle immun yetmezlikli ve atopisi olan

çocuklarda görülmekte olup, ülkemizden de vakalar yayınlanmıştır. Atipik el-ayak-ağız hastalığında ekzema herpetikum, suçiçeği ve büllöz impetigo ile ayırıcı tanı gerektiği vurgulanmıştır.<sup>4-7</sup>

Ağustos 2018 de takip ettiğimiz 3 olgu benzer şekilde yaygın vezikülobüllöz lezyonlarla kliniğimize başvurmuş olup, atipik el ayak ağız hastalığı düşünülmüştür. Coksackie A6 serolojisi laboratuvarımızda çalışılmamaktadır. Bu yüzden olgular klinik bulgular çerçevesinde takip edilmiştir. Yaygın vezikülobüllöz olgularda ayırıcı tanıda atipik el ayak ağız hastalığı düşünülmesi ve multidisipliner yaklaşımla takip edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yorulmaz A, Onat N. Clinical and Demographic Properties of Hand-Foot and Mouth Disease. *J Clin Anal Med.* 2017;8(3):219-22.
2. Koch WM, Bogich T. The Epidemiology of Hand, Foot and Mouth Disease in Asia. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e285-e300.
3. Ekinçi A, Erbudak E. 2012 yılı Haziran ayında İstanbul'da el-ayak-ağız hastalığı sıklığında önemli artış. *Türkderm.* 2013;192-3.
4. Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Cocksackie virus A6. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:83-86.
5. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ. Eczema coxsackium and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics.* 2013;132:149-157.
6. Kaminska K, Martinetti G. Cocksackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of Familial Child-to-Immunocompetent Adult Transmission and a Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(2):203-209.

7. Kocabaş B, Karbuz A. Onikomadezis ile seyreden ve küçük çaplı salgına yol açan bir atipik el-ayak-ağız hastalığı

olgusu. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2017;7(2):157-160



**Resim 1A**



**Resim 1B**



**Resim 2A**





**Resim 2B**