

EDITORIAL

Sayın okuyucularımız,

"Medical Research Reports" dergisinin üçüncü yılındayız. İlk sayısından itibaren heyecanımız gittikçe artmakta ve yeniden yapılanma sürecinde olduğunu bildirmek isteriz. Mevcut sayımızın yanında pek yakında yayınlanacak COVID 19 Pandemi Özel Sayımızın hazırlanması aşamasında olduğunu haber vermenin kıvancı içindeyiz. . Sizlerin desteği ve katkılarıyla nice yeni sayıların yayınlanacağını umuyoruz.

"Medical Research Report" adıyla yayınlanmaya başlanan dergimiz, tıp alanında uğraşan bilim insanlarının akademik hassasiyetlere uygun şekilde hazırladığı tüm yazılara açıktır. "Medical Research Report'un en önemli hedefi yazıların bilim ve etik ilkeler ışığında hızlı ve etkin değerlendirilmesinin sağlanmasıdır.

Ülkemizde son yıllarda akademik faaliyetlerin canlandığı göz önüne alındığında çıktığımız yolun ağırlığının ve öneminin farkındayız. Dergimizde yazı değerlendirmek veya herhangi bir konu için lütfen bizimle temasa geçmekte tereddüt etmeyiniz.

Bu çerçevede sizlerle daha iyi yarınlarda buluşma gayreti içindeyiz.

Hepinize iyi okumalar dilerim.

Editör

Dear readers,

We are in the third year of "Medical Research Reports". Our excitement has been increasing since the first issue and we would like to inform you that it is in the process of restructuring. In addition to our current issue, we are proud to announce that our COVID 19 Pandemic Special Issue will be published soon. We hope that many new issues will be published with your support and contributions.

Our journal, which is started to be published as Medical Research Report" is open to all articles prepared by scientists in accordance with academic sensibilities. The most important goal of the Medical Research Report" is to ensure that the articles are evaluated quickly and effectively in the light of scientific and ethical principles.

We are aware of the of the path we have taken in the recent years in our country for academic efforts. Please do not hesitate to contact us for reviewing a manuscript or asking information about any topic.

In this context, we are in an effort to meet you with better tomorrows.

I wish you all a good read.

Editor

İÇİNDEKİLER

EDITORIAL	(22)
CONTENTS	(23)
Research Articles	
Azeez HJ, Bayram Y, Parlak M, Akyüz S, Güdücüoğlu H. Evaluation of Anti-Nuclear Antibody (ANA) Results of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine	(24-28)
Ölçücüoğlu E, Gönenç F. Ten Years of Surgical Immunological and Survival Results in Renal Transplantation	(29-34)
Review Articles	
Donkor A, Mehmet N. Rate of Tobacco Use and Its Effects on Younger Generation in Turkey	(35-38)
Mouhoumed HM, Mollahaliloğlu S. Catastrophic Health Expenditures On Accessing Different Healthcare Services In Ethiopia And Kenya	(39-44)

RESEARCH ARTICLE

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ANTI-NÜKLEER ANTİKOR (ANA) SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hewa Jalal AZEEZ¹  Yasemin BAYRAM²  Mehmet PARLAK³  Sümeyye AKYÜZ³  Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU² 

1 Tebriz Üniversitesi, Biyoloji AD, İran

2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Van, Türkiye

3 Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye

ABSTRACT

Evaluation of Anti-nuclear Antibody (ANA) Results of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Objective: Antinuclear antibodies (ANA), which are used in the diagnosis of autoimmune diseases caused by the host's attack on self-antigens, usually target specific antigens in the nucleus of the cell. Rheumatoid Factor (RF), an autoantibody against the Fc fragment of IgG, and C-Reactive Protein (CRP), an acute phase protein, can be seen high in autoimmune diseases. The study aimed that to determine the ANA positivity rates in patients with suspected autoimmune disease and to investigate the relationship between RF and CRP in ANA positive patients.

Methods: A total of 8626 patient who have pre-diagnosis of autoimmune disease included the study in Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center between October 2013 and October 2015. The ANA and simultaneous RF and CRP tests results of the patients were examined retrospectively.

Results: Out of total 8626 patients, 5905 (68 %) were female and 2721 (32 %), male. In total, 1334 (15.4 %) out of 8626 patients were found to be ANA positive. According to gender, ANA test results were found to be positive in 1069 of 5905 women (18.1 %) and 265 of 2721 men (9.7 %). The differences between the ANA results by genders were found significant. ANA and RF were studied together in 2168 serum samples and 32 of 303 patients (30.6 %) with ANA positive were also RF positive. However, ANA and CRP were studied together in 4489 serum samples and 144 of 602 patients (23.9 %) with ANA positive were found to be CRP positive.

Conclusion: According to Kappa values, it was observed that there was no significant agreement between ANA-CRP and ANA-RF tests. It is concluded that RF and CRP without ANA testing will not be helpful in diagnosis of the autoimmune diseases and monitoring of the treatment. In addition, if ANA tests are limited to certain clinical branches, it will prevent unnecessary health expenses.

Key Words: Antinuclear antibody, C reactive protein, Rheumatoid Factor.

ÖZET

Amaç: Konağın kendi antijenlerine saldırmaması sonucu ortaya çıkan otoimmün hastalıkların tanısında kullanılan antinükleer antikorlar (ANA), genellikle hücrenin çekirdek kısmındaki özgül antijenleri hedef almaktadır. IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş otoantikorlar olan Romatoid Faktör (RF) ve bir akut faz proteinini olan C-Reaktif Protein (CRP), otoimmün hastalıklarda yüksek görülebilmektedir. Çalışmada otoimmün hastalık şüpheli hastalarda ANA pozitiflik oranlarını belirlemek ve ANA pozitif hastalarda RF ile CRP arasındaki ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem : Çalışmaya Ekim 2013 - Ekim 2015 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran otoimmünite ön tanılı 8626 kişi dahil edilmiştir. Hastaların ANA testi ve eş zamanlı RF ve CRP sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 8626 hastanın % 68'i (5905) kadın, % 32'si (2721) erkek idi. Toplamda 8626 hastadan 1334'ü (%15.4) ANA pozitif olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre ANA test sonuçları, 5905 kadından 1069'unda (% 18.1) ve 2721 erkekten 265'inde (% 9.7) pozitif bulunmuş-

Cite this article as: Azeez HJ, Bayram Y, Parlak M, Akyüz S, Güdücüoğlu H. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anti-Nükleer Antikor (Ana) Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Medical Research Reports 2020;3(2):24-28.

tur. ANA sonuçları arasındaki fark cinsiyet bakımından anlamlı bulunmuştur. ANA ve RF çalışılan 2168 serum örneğinde, ANA pozitif 303 hastanın 32'si (% 10.6) RF pozitif olarak saptandı. ANA ve CRP çalışılan 4489 serum örneğinde ise ANA pozitif 602 hastanın 144'ü (% 23.9) CRP pozitif olarak saptanmıştır.

Tartışma: Kappa değerlerine göre ANA-CRP ve ANA-RF testleri arasında önemsiz uyuma olduğu görülmüştür. Otoimmün hastalıkların tespiti ve tedavinin izlenmesinde RF ve CRP testlerinin tek başına kullanılmasının faydalı olmayacağı kanaatine varılmıştır. Ayrıca ANA test istemlerinin belli klinik branşlarla sınırlandırılması gereksiz sağlık harcamalarının önüne geçecektir.

Anahtar Kelime: Antinükleer antikor, C reaktif protein, Romatoid Faktör

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar, sinir sistemi, sindirim ve endokrin sistemin yanı sıra cilt ve diğer bağ dokularını, gözleri, kan ve kan damarları gibi yapıları etkileyebilmektedir. Kadınlarda üç kat daha fazla görülen otoimmün hastalıklar, ABD'de 65 yaş altı kadınların ölüm nedenleri arasında ilk on sırada yer almaktadır [1].

Antinükleer antikorlar (ANA), çekirdekteki ilgili yapılara karşı oluşan bir grup oto-antikordur ve sistemik lupus eritematoz (SLE), karışık bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma/CREST sendromu ve dermatomyozit/polimiyozit gibi sistemik ya da organ-spesifik oto bağışıklık bozukluğu olan bir çok kişide ortaya çıkmaktadır [2]. Serumda ANA ölçümü, sistemik romatizmal hastalık ön tanılı kişilerde en sık uygulanan tarama testidir [3]. SLE tanısı için duyarlılığı %100'e yakın olmakla birlikte hastalığa özgü antikorların sayısındaki artışın tespiti erken teşhis ve tedavi için yararlı olmaktadır [4]. ANA tespiti için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri indirekt immun floresan (IIF) testidir [5].

Romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş oto-antikordur. IgM, IgG veya IgA tipinde olabilir, fakat konvansiyonel serolojik sistemler (aglutinasyon testleri) ile esas olarak IgM yapısındaki RF'ler saptanmaktadır. RF, Romatoid Artrit (RA) (% 70-90), Sjögren sendromu (%60-80) ve Miks Kryoglobulinemide (tip II ve III) yüksek sıklıkta saptanabilmektedir. Kronik enfeksiyonlar (örn. osteomyelit, tüberküloz ve subakut bakteriyel endokardit) gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da yüksek düzeyleri tesbit edilebilmektedir. Diğer taraftan RF'ler sağlıklı bireylerde doğal otoimmünitenin bir parçası olarak (% 5, ileri yaşlarda bu oran artar) ve akut enfeksiyon hastalıklarında geçici olarak indüklenebilirler [6]. Bir inflamasyonun biyo-işaretleyicisi olan C-reaktif protein (CRP) ise SLE'li kişilerin hastalık seyrinde önemli bir role sahiptir [7]. CRP seviyelerinin enfeksiyöz hastalıklar ve RA gibi çeşitli otoimmün hastalıklar ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir [8].

Otoimmün hastalıkların tanısında klinisyenler tarafından ANA testi, RF ve CRP testleri ile birlikte sıklıkla istenmektedir. Çalışmada, otoimmün hasta

lık şüphesi ile yapılan ANA testi pozitiflik oranlarının belirlenerek RF ve CRP test sonuçları ile ilişkisi araştırılmıştır.

METOD

Ekim 2013 - Ekim 2015 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran ve otoimmünite şüphesi olan 8626 kişiye ANA testi sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu örneklerde çalışılan RF ve CRP sonuçları da karşılaştırma amacıyla incelenmiştir.

Antinükleer Antikor (ANA) Ölçümü

Serum örneklerindeki ANA tespiti için IIF yöntemiyle çalışılan test kitleri (AeskuSclides, Almanya) ve Helmed Line Immunoassay Analyzer (HELIA®, Almanya) kullanıldı. Örnekler 1:100 oranında dilüe edilmiş ve pozitif serum örnekleri 1/320, 1/1000 ve 1/10000 dilüsyonda tekrar çalışılmıştır. Romatoid faktör (RF) ve CRP ölçümü Romatoid faktör (RF) ve CRP (DadeBehring, Almanya) kiti kullanılarak Dade Behring NFL BN II (Siemens Healthcare Diagnostics LTD, Newark, DE, USA) nefolometre cihazı kullanılarak ölçüldü.

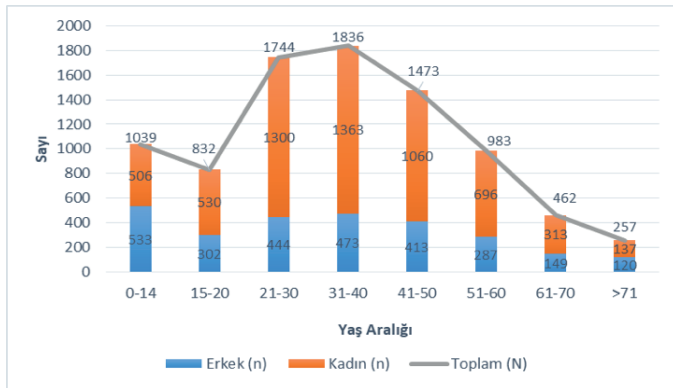
Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar no: 02, Tarih: 27.10.2015).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS bilgi-sayar programında yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 8626 hastanın % 68'i (5905) kadın, % 32'si (2721) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 35.1, erkek ve kadın hastaların yaş ortalaması ise sırasıyla 33.5 ve 35.8 olarak bulundu. Hastaların yaş aralığına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. ANA pozitif sonuçlar kliniklere



Şekil 1. Hastaların yaş aralığına göre dağılımı

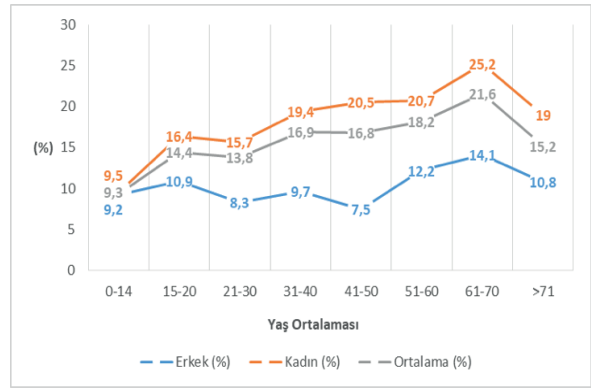
göre gruplandırıldığında; 1334 ANA pozitif hastanın 357'si (% 26.8) İç hastalıkları, 173'ü (% 13) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, 117'si (% 8.8) Nöroloji, 117'si (% 8.8) Pediatri, 32'si (% 2.4) Dermatoloji ve 538'inin (% 40) diğer kliniklere başvurduğu görülmüştür.

ANA sonuçları cinsiyet durumuna göre incelendiğinde 5905 kadın hastanın 1069'u (% 18.1), 2721 erkek hastanın ise 265'i (% 9.7), toplamda 8626 hastadan 1334'ü (%15.4) ANA pozitif olarak saptandı. Bu sonuç kadınlardaki pozitiflik oranının erkeklere oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğunu göstermektedir. Yaş gruplarına göre ANA pozitiflik oranlarına bakıldığında erkeklerde ve kadınlarda en yüksek oran 61-70 yaş aralığında görülmüş olup erkeklerde 149 hastanın 21'i (% 14.1) ve kadınlarda 313 hastanın 79'u (% 25.2) pozitif olarak bulunmuştur. Sayısal olarak bakıldığında ise en fazla ANA pozitif hasta sayısı erkeklerde 0-14 yaş (n=49), kadınlarda ise 31-40 yaş (n=264) aralığında görülmüştür. ANA sonuçları arasındaki fark, cinsiyet bakımından anlamlı bulunurken yaş aralığı bakımından anlamlı bulunmamıştır. Tüm ANA sonuçlarının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1 ve Şekil 2'de verilmiştir.

2168 serum örneğinde hem ANA hem de RF çalışılmış olup ANA sonuçları RF sonuçları ile karşı-

Tablo 1. ANA sonuçlarının yaş ve cinsiyet durumuna göre dağılımı

Yaş Aralığı	Erkek		Kadın		Toplam	
	ANA (+)(%)	n	ANA (+)(%)	n	ANA (+)	(N)
0-14	49 (9.2)	533	48 (9.4)	506	97 (9.3)	1039
15-20	33 (10.9)	302	87 (16.4)	530	120 (14.4)	832
21-30	37 (8.3)	444	204 (15.7)	1300	241 (13.8)	1744
31-40	46 (9.7)	473	264 (19.4)	1363	310 (16.9)	1836
41-50	31 (7.5)	413	217 (20.4)	1060	248 (16,8)	1473
51-60	35 (12.2)	287	144 (20.6)	696	179 (18.2)	983
61-70	21 (14.1)	149	79 (25.2)	313	100 (21.7)	462
>71	13 (10.8)	120	26 (19)	137	39 (15.2)	257
Toplam (n)	265 (9.7)	2721	1069 (18,1)	5905	1334 (15,4)	8626



Şekil 2. ANA pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

tırıldığında; ANA pozitif 303 hastanın 32'sinde (%10.6) RF pozitif, 271'inde (% 89.4) ise RF negatif olarak saptandı. ANA ve RF sonuçları karşılaştırıldığında uyuma yüzdesi (% 83), Kappa değeri ise (0.070) olarak bulunmuştur. 4489 serum örneğinde ise hem ANA hemde CRP çalışılmış olup ANA sonuçları CRP sonuçları ile karşılaştırıldığında; ANA pozitif 602 hastanın 144'ünde (% 23.9) CRP pozitif, 458'inde (% 76.1) ise CRP negatif olarak saptandı. ANA ve CRP sonuçları karşılaştırıldıklarında uyuma yüzdesi (% 72), Kappa değeri ise (0.026) olarak bulunmuştur. ANA testi ile RF ve CRP testlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Her iki değer için uyuma yüzdesi (% 70)'in üzerinde olduğu için ölçeğin güvenilir olduğu söylenmektedir (9). Bulunan Kappa değerleri Landish ve Koch'a göre yorumlandığında ANA-CRP ve ANA-RF testleri arasında önemsiz uyuma olduğu anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklar morbidite ve yol açtığı önemli bozukluklar açısından tek tek ele alındığında yaygın olmamasına rağmen grup olarak ele alındığında orta yaş kadınlarda önde gelen ölüm sebeplerindedir. Otoimmün hastalıkların görülme sıklığı ülkelere ve coğrafik konumlarına göre farklılık gösterebilmekle birlikte toplumun yaklaşık % 3'ünü etkilemektedir [10].

Tablo 2. ANA testi ile RF ve CRP testlerinin karşılaştırılması

Test Adı	ANA (+)	ANA (-)	Toplam
RF (+)	32 (10.6)	99 (5.3)	131
RF (-)	271 (89.4)	1766 (94.7)	2037
Toplam	303 (100)	1865 (100)	2168
CRP (+)	144 (23.9)	803 (20.7)	947
CRP (-)	458 (76.1)	3084 (79.3)	3542
Toplam	602 (100)	3887 (100)	4489

SLE, RA ve pBC gibi otoimmün hastalıklarda kadın cinsiyet hem önemli bir risk faktörüdür hem de kadınlarda daha ağır seyretmektedir [11]. Çalışmamız dâhil edilen ve ANA testi çalışılan toplam 8626 hastanın % 68'ini kadın ve % 32'sini erkek hastalar oluşturmaktaydı. ANA testi pozitifliği ortalama % 15.4 oranında (1334/8626) tespit edilmiştir. ANA testi pozitifliği saptanan 1334 hastanın % 80'ini kadın hastalar oluştururken % 20'sini erkek hastalar oluşturmaktadır. Cinsiyetler arasında elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan çalışmalar incelendiğinde benzer sonuçların bildirildiği göze çarpmaktadır. Abeles ve ark. ANA pozitif 1475 hasta ile yaptıkları çalışmada kadın oranını % 80.6 erkek oranını ise % 19.4 olarak vermişlerdir. Buna benzer şekilde Erke ANA pozitif hasta serumları ile yapmış olduğu çalışmada kadınların oranını % 72.1 erkeklerin oranını ise % 27.9 olarak bildirmişlerdir [12,13]. ANA testi pozitiflik oranları üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; Şimşek ve ark. 4944 örnek ile yaptıkları çalışmada % 7.3 oranında (361/4944) ANA pozitifliği bildirirken, İlhan ve ark. 3045 örneğin 1022'sini (% 33.5) ANA pozitif olarak bildirmişlerdir [14,15]. Çalışmamızda 8626 hastaya ait serum örneğinin 1334'ü (% 15.4) ANA pozitif olarak tespit edilmiştir. Literatürde ANA testi pozitiflik oranlarının farklı olarak bildirilmesi test endikasyonlarının standardize edilmemiş olması, çalışma gruplarının çeşitliliği ve coğrafi bölgelere farklılıktan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada 8626 hastanın 7292'sinin ise negatif olduğu ve ANA testi pozitifliğine göre kişilerin otoimmün hastalık tanısı almayaacağı düşünüldüğünde maddi kayıpların önüne geçebilmek için ANA testinin klinik düzeyde istemlerinin kısıtlanması ve endikasyonlarının gözden geçirilmeye ihtiyacı olduğu gözükmektedir.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre ANA testi pozitifliğinin her yaş grubunda bulunabildiği ve yaş aralığı bakımından ANA sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Tareen ve ark. 2014 yılında SLE tanısı almış 77'si (% 93.9) kadın, 5'i (% 6.1) erkek 82 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 34.9 olarak bildirmişlerdir [16].

Doğal otoimmünitenin bir parçası olan ve akut enfeksiyon hastalıklarında geçiçi olarak indüklenebilen RF, ANA ile birlikte sıklıkta test edilebilmektedir. Sertpoyraz ve ark. RA tanılı 34'ü (% 94.4) kadın, 2'si erkek (% 5.6) 36 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 26'sında (% 72.2) RF pozitifliği bildirmişlerdir [17]. Despres ve ark. RA tanılı 143 hastanın % 50'sinde RF pozitifliği bildirmişlerdir [18]. Çalışmamızda hem ANA hemde RF testi yapılan 2168 serum örneğinde ANA pozitif 303 hastanın 32'sinde (% 10.6) RF pozitifliği tespit edilmiştir. Bu

oran ANA negatif olanlara göre iki kat daha fazladır. ANA pozitif hastalarda RF pozitiflik oranlarının düşük olmasının sebebi ANA pozitif hastaların tamamının RA'lı olmamasıdır.

Otoimmün hastalık seyrinde önemi olan ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen CRP de RF gibi ANA testi ile takip edilebilmektedir. Çefle ve ark. 2010 yılında primer sjögren sendromlu (pSS) 25 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP pozitifliğini % 20, ANA pozitifliğini ise % 92 olarak bildirmişlerdir ve yine aynı çalışmada CRP pozitifliği ile artrit arasında anlamlı bir ilişki bulduklarını ($p=0,046$) belirtmişlerdir [19]. Özkol ve ark. 2013 yılında 28 kutanöz vaskülitli hasta ile yaptıkları çalışmada CRP pozitifliğini % 82.1, ANA pozitifliğini ise % 35.7 olarak bildirmişlerdir [20]. Çalışmamızda hem ANA hemde CRP çalıştığımız 4489 serum örneğinde ANA pozitif 602 örneğin 144'ünde (% 23.9) CRP pozitifliği tespit ettik. Literatürde otoimmün hastalıklarda CRP pozitifliği oranının % 20-80 arasında değiştiği görülmekte olup bulduğumuz sonuçlar diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Sonuç

Otoimmün hastalıkların tanısının erken konulması; fiziksel, psikolojik ve ekonomik zararlarının önüne geçilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yüzden otoimmün hastalıkların tespiti ve tedavi seyrinin izlenmesinde, ANA pozitif hastalarda negatiflere göre RF pozitiflik oranlarının iki katı olmasına rağmen RF ve CRP testlerinin tek başına kullanılmasının faydalı olmayacağı kanaatine varılmıştır. Ayrıca ANA testi pozitiflik oranları dikkate alındığında ANA test istemlerinin Romatoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon gibi ANA pozitiflik oranlarının yüksek olduğu klinik branşlarla sınırlandırılması ve endikasyonlarının daraltılması gereksiz sağlık harcamalarının önüne geçilmesi için önem arz etmektedir.

FİNANSAL DESTEK: Çalışmamız herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Arnason BG. Immunologic therapy of multiple sclerosis. *Annu Rev of Med* 1999; 50: 291-302.
2. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M ve ark. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Annals of the New York Acad of Scien* 2005; 1050: 217-228.
3. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon D ve ark. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch of Path & Lab Med* 2000; 124: 71-81.
4. Satoh M, Vázquez M ve Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheu/the Japan Rheu Assoc* 2009; 19: 219-228.

5. Rogalsky C, Steber W, Mahler M, Lupton T ve ark. Clinical and serological features of patients referred through a rheumatology triage system because of positive antinuclear antibodies. *PLoS One* 2014; 9(4): 93812.
6. Sertpoyraz FM, Köse Ş ve Öztürk Y. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-CCP ilişkisi. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2013; 23(2): 93-96.
7. Barnes EV, Narain S, Naranjo A, Shuster J ve ark. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005; 14(8): 576-582.
8. Vogt B, Führrohr B, Müller R ve Sheriff A. CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2007; 40(4): 295-298.
9. Şencan H. Güvenilirlik Analizleri(Editörler). Sosyal ve davranışsal ölçmelerde güvenilirlik ve geçerlilik.Seçkin Yayıncılık: Ankara; 2005.s.482-499.
10. Youinou P, Pers JO, Gershwin ME ve Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J of autoimmun* 2010; 34(3): 163-167.
11. Shoenfeld Y, Zandman G, Stojanovich L, Cutolo M ve ark. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2008;10:8-12.
12. Abeles AM ve Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *The Amer J of Med* 2013; 126(4): 342-348.
13. Erke K. Anti nükleer antikor (ANA) sonuçları ile ekstrakte edilebilir nükleer antikorları (ENA) arasındaki ilişkinin araştırılması.(Editörler). Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi: Bolu, 2015.
14. Şimşek B, Mısırlıoğlu H, Ören S, Muşabak U ve ark. Retrospektif olarak antinükleer antikor pozitif olan hastalarda indirektimmunofloresan (İİF) ve immünoblotting (İB) test sonuçlarının değerlendirilmesi (Editörler). 21. Ulusal İmmünoloji Kongresi,.Türk İmmünol Dern: Muğla; 2011.s.111.
15. İlhan F, Akbulut H ve Gödekmerdan A. Laboratuvarımızda saptanan ANA paternlerinin retrospektif incelenmesi (Editörler). 21. İmmünoloji Kongresi, Türk İmmünol Dern: Muğla; 2011.s.126.
16. Tareen A, Naqi N, Afzal A ve Malik U. Diagnostic accuracy of antinuclear antibodies and anti-double stranded DNA antibodies in patients of systemic lupus erythematosus presenting with dermatological features. *J Pakistan Assoc* 2014; 24(2): 127-131.
17. Sertpoyraz FM, Köse Ş ve Öztürk YK. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-CCP ilişkisi. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2013; 23(2): 93-96.
18. Despres N, Boire G, Lopez FJ ve Menard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *The J of rheumatol* 1994; 21(6): 1027-1033.
19. Çefle A ve Turgut T. Primer sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Tıp Araştırma Derg* 2010; 8(1): 22-26.
20. Özkol HU, Karadağ S, Çalka Ö, Akdeniz N ve ark. Primer kutanöz vaskülitli hastalarda otoimmünitenin değerlendirilmesi. *J Clin Anal Med* 2014; 5(3): 303-308.

RESEARCH ARTICLE

RENAL TRANSPLANTASYONDA ON YILLIK CERRAHİ İMMUNOLOJİK VE SAĞKALIM SONUÇLARI *

Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU¹  Faruk GÖNENÇ¹ 

¹ Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Ten Years of Surgical Immunological and Survival Results in Renal Transplantation

Objective: The aim of this study was to determine renal transplantation results that we performed in our center.

Methods: A retrospective review of the results of renal transplantation between 1996 and 2006 was conducted. The evaluation was about both grafts and patients survival and immunologic, surgical complications in 1, 5 and 10 years follow-up.

Results: A total of 157 renal transplantation patients were included in the study. To 139 patients (89%) living related donor, and to 18 patients (11%) cadaveric renal transplantation was done. The mean age of the patients during the time of the operations was 30,4 years (range 14-60). The mean follow-up time was 55 months. In 1,5 and 10 years follow-up, the grafts survival rates of transplantations from living donors were 92%, 80% and 50%, and also the patients survival rates were 95%, 90% and 80% respectively. In 1 and 5 years follow-up, the graft survival rates of transplantations that we had done from cadavers were 89% and 62% and the patients survival rates were 100% and 87%, respectively. Surgical complications developed in 43 patients, while in other 114 patients not. The most common surgical complications were lymphocele in 17 patients (10,8%) that was followed by ureterovesical stenosis in 10 patients (6,4%), urinoma in 6 patients (3,8%), surgical site infection in 5 patients (3,2%), renal artery stenosis in 3 patients (1,9%), renal vein thrombosis in 2 patients (1,3%), respectively.

Conclusion: We can prevent the harmful effects of surgical complications and rejections over the graft function and graft survival when we diagnose and treat them early.

Key Words: Renal transplantation, Complication, Survival

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde yapılan renal transplantasyon sonuçlarını incelemek ve literatüre kazandırmaktır.

Yöntem : Bu çalışmada 1996 ile 2006 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan renal transplantasyon hastalarının sonuçları değerlendirildi. Renal transplantasyon yapılan hastaların sonuçları; 1, 5 ve 10 yıllık greft ve hasta sağkalımı, immunolojik ve cerrahi komplikasyonlar yönünden incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil Toplam hasta sayısı 157 olup 18(%11)'i kadavradan 139 (%89)'u canlıdan elde edilen böbrekler ile renal transplantasyon yapılmıştır. Yüzonüçü erkek 44'ü kadın olup yaş ortalaması 30.4±9.8 yıldır. Renal transplantasyon yapılan en genç hasta 14 yaşında iken en yaşlısı 60 yaşındadır. Ortalama takip süresi 55 aydır. Canlı donörlerden yapılan renal transplantasyonda 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %92, %80 ve %50 olup 1, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %95, %90 ve %80'dir. Kadavradan kaynaklı böbrekler ile yapılan renal transplantasyonda 1 ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %62 olup 1 ve 5 yıllık hasta sağkalım oranları sırası ile %100 ve %87'dir. Hastaların 43'ünde cerrahi komplikasyon gelişirken 114 hastada

Cite this article as: Ölcücuoğlu E, Gönenç F. Renal Transplantasyonda On Yıllık Cerrahi İmmunolojik Ve Sağkalım Sonuçları. Medical Research Reports 2020;3(2):29-34

gelişmedi. Cerrahi komplikasyon içinde 17 hasta (%10,8) ile lenfösel enflamasyon görülmesi olup bunu sıklık sırasına göre 10 hasta (%6,4) üreterovesikal darlık, 6 hasta (%3,8) üreteromegali, 5 hasta (%3,2) yara yeri enfeksiyonu, 3 hasta (%1,9) renal arter stenozu, 2 hasta (%1,3) renal ven trombozu takip etmektedir.

Tartışma: Renal transplantasyon sonrası cerrahi komplikasyonların ve rejeksiyonların erken tanı ve tedavisi ile, greft fonksiyonu ve greft sağkalım süresi üzerindeki olumsuz etkiler önlenir.

Anahtar Kelime: Renal transplantasyon, Komplikasyon, Sağkalım

GİRİŞ

İlk uzun dönem başarılı renal transplantasyonu (RTx) 1954 yılında Boston'da Dr. Joseph Murray (1990 yılında nobel tıp ödülü almıştır) tarafından yapılmıştır ve hasta bir yıldan fazla yaşamıştır [1]. Türkiye'de 1975 tarihinde ilk bilimsel ve başarılı RTx Dr. Mehmet Haberal tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır [2]. Bir yıl sonrasında kliniğimizde de ilk başarılı RTx yapılmıştır.

Son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) başlıca 2 temel tedavi seçeneği vardır. Bunlar "diyaliz" ve "transplantasyon" olup renal replasman tedavisi olarak adlandırılır. Diyaliz tedavisi hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) olmak üzere ikiye ayrılırken renal transplantasyonda (RTx); verici yönünden kadavradan ve canlı donörden olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. Günümüzde SDBY'nin en modern tedavi şekli RTx dir [3]. RTx, HD ve sürekli PD ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin yükseltmede ve yaşam süresini uzatmada daha etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta ve uzun dönemde ekonomik maliyeti daha da düşük olmaktadır. SDBY hastasında kaliteli yaşamı en uzun süre sağlayacak olan tedavi seçilmelidir. RTx bu gereksinimi en iyi sağlayan tedavi seçeneği olma özelliğini halen korumaktadır [4, 5].

Ülkemizde yaşayan böbrek nakli yapılmış hasta sayısı diyalize girenlerin %10'unu teşkil eder iken bu oran batı ülkeleri ortalamasının çok altındadır. Türkiye'de milyon nüfus başına yıllık yapılan RTx oranı 47 iken bu oran İspanya'da 71 dir. Ülkemizde tüm böbrek nakilleri içinde kadavradan RTx oranı 2004 yılında %2 iken 2018 yılında %10.5'e gelmiş ancak bu oran gelişmiş ülkelerde %45-65 düzeyindedir [6].

METOD

Bu çalışmada 1996 ile 2006 tarihleri arasında Kliniğimizde RTx yapılan hastaların sonuçları; 1, 5 ve 10 yıllık greft ve hasta sağkalımı, immunolojik ve cerrahi komplikasyonlar yönünden incelendi. Böbrek nakli yapılan hastaların ve donörlerin operasyondan önce yasal bilgilendirilmiş onamı alındı. Tüm hastalara iliak fossaya gerekli disseksiyon uygulandıktan sonra greft vasküler yapıları eksternal iliak artere ve vene uç-yan anastomoz

edildi. Üreteroneostomide Lich-Gregoir tekniği kullanıldı. Tüm hastalara intraoperatif double J stent takıldı. Double J stent postoperatif ortalama 20. günde alındı. Hastalara günün koşullarına ve yeni kullanıma giren ilaçlara göre çeşitli immünsupresif protokoller uygulandı. Hastalara 4 farklı immünsupresyon ilaç protokolleri uygulanmıştı. Bunlar; 1.protokol Prednol + Azatiopürin + Sandimum, 2.protokol Basiliximab + Prednol + Sandimum + Microfenolat Mofetil, 3.protokol Basiliximab + Prednol + Tacrolimus + Microfenolat Mofetil, 4.protokol Basiliximab + Prednol + Everolimus + Sandimum şeklinde idi.

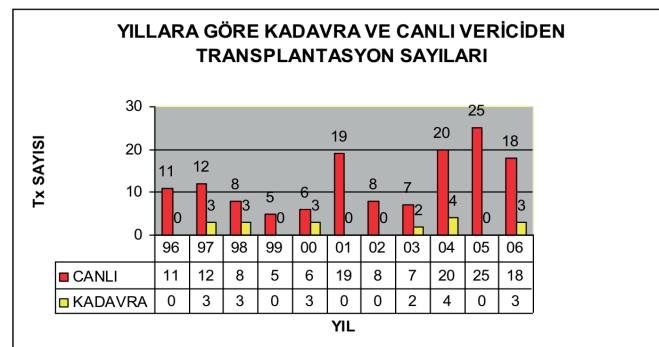
Herhangi bir nedene bağlanamayan greft fonksiyon bozukluklarında ve biyokimyasal değerlerde yükselme tespit edilen tüm hastalara allogreft biyopsisi ile histokimyasal tetkikleri yapıldı. Akut rejeksiyon gelişen hastalara 3 gün 500 mg metilprednizolon iv tedavi başlandı. Steroid rezistans gelişen hastalara ise antitimosit globulin (ATG) 100mg/kg/gün 7 gün uygulandı.

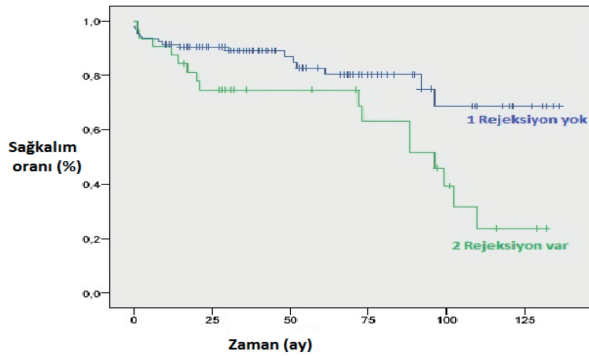
Çalışmamız hastanemizin eğitim plan ve koordinasyon kurulundan 2005/67 sayılı kararı ile onamı alınmıştır. İstatistiksel olarak hastaların genel özellikleri, ortalama \pm standart sapma, frekans ve yüzdeleri verilmiştir. Sağkalımlar Kaplan-Meier sağkalım analizi ile hesaplandı.

BULGULAR

Toplam hasta sayısı 157 olup 18 (%11)'i kadavradan 139 (%89)'u canlıdan elde edilen böbrekler ile RTx yapılmıştır. Canlı donörlerin dağılımı; anne 49 (%35,3), baba 33 (%23,7), kardeş 35 (%25,2), eş 11 (%7,9), çocuk 6 (%4,3), diğer (2. derece akraba) 5 (%3,6) şeklindedir. 113'ü erkek 44'ü kadın olup yaş

Grafik 1. Yıllara Göre RTx Sayıları





Grafik 2. Canlıdan RTx de Rejeksiyon ve Sağkalım (Kaplan Meier)

yaş ortalaması 30. 4±9. 8 yıldır. RTx yapılan en genç hasta 14 yaşında iken en yaşlısı 60 yaşındadır. Ortalama takip süresi 55 aydır. Yıllara göre canlı donörden ve kadavradan elde edilen böbrekler ile yapılan RTx sayıları grafik 1 de gösterilmiştir.

Canlı RTx 0,1,2,3,4,5,6 mismatch sayıları sırasıyla 8 (%5,8), 21 (%15,1), 50 (%36), 50 (%36), 7 (%5), 3 (2,2) ve 0 şeklinde olup kadavra RTx da ise 0,1,2,3,4,5,6 mismatch olanların sayıları sırasıyla 0, 1 (%5,6), 4 (%22,2), 8 (%44,4), 4 (%22,2) ve 1 (5,6) şeklindedir (Tablo 1). İmmüsupresif ilaç protokolleri 4 gruba ayrıldı ve bu grupların sayı oranları canlıda sırasıyla 36 (%25,9), 52 (%37,4), 48 (%34,5), 3 (%2,2) olup kadavra ise 6 (%33,3), 4 (%22,2), 8 (%44,4) ve 0 dir. (Tablo 2).

RTx da greft ve hasta sağkalımı; canlıdan yapılanlarda; 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %92, %80 ve %50 olup 1, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %95, %90 ve %80 dir. Kadavradan yapılanlarda; 1 ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %62 olup 1 ve 5 yıllık hasta sağkalım oranı sırası ile %100 ve %87 dir (Tablo 3). 10 yıllık hasta ve greft sağkalımı hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Otuz sekiz akut, 6 kronik toplamda 44 rejeksiyon atağı gelişmiş, 31 hastada 1 kez, 5 hastada 2 kez, 1 hastada 3 kez rejeksiyon atağı 118 hastada ise rejeksiyon atağı gelişmemiştir. Ortalama ilk

	İmmün Supresyon protokolü	Canlı RTx Sayı (%)	Kadavra RTx Sayı (%)
1. grup	Prednol +Azatiopürin +Sandimum	36 (25,9)	6 (33,3)
2. grup	Basiliximap+Prednol +Sandimum +MMF	52 (37,4)	4 (22,2)
3. grup	Basiliximap+Prednol+ Tacrolimus +MMF	48 (34,5)	8 (44,4)
4. grup	Basiliximap+Prednol+Everolimus + Sandimum	3 (2,2)	0

Tablo 2. İmmüsupresif Tedavi Alan Grupların Dağılımı

rejeksiyon gelişme süresi 10,3 aydır. 4 hastaya akut rejeksiyon atağı sonrasında steroid rezistans kabul edilerek 100 mg/kg/gün 7 gün ATG verilmiştir. Canlı RTx larda; rejeksiyon geçirmeyenlerde 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %91, %80 ve %69 iken rejeksiyon geçirenlerde %87, %75 ve %25 olarak bulundu (Grafik2). Canlı RTxlarda; rejeksiyon geçirmeyenlerde ortalama greft sağkalım süresi 110±5ay iken rejeksiyon geçirenlerde 81±8 ay saptandı.

Hastaların 43'ünde Cerrahi Komplikasyon (CK) gelişirken 114 hastada CK görülmedi. CK içinde 17 hasta (%10,8) ile lenfosel ensik görüleni olup bunu sıklık sırasına göre 10 hasta (%6,4) üreterovezikal darlık (UVD), 6 hasta (%3,8) ürinom, 5 hasta (%3,2) yara yeri enfeksiyonu, 3 hasta (%1,9) renal arter stenozu (RAS) ve 2 hasta (%1,3) renal ven trombozu (RVT) takip etmektedir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Canlıdan ve kadavradan yapılan RTx'lerin oranı açısından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında büyük farklılıklar vardır [6,7]. Ülkemizde genel olarak kadavradan nakil oranları düşüktür. Son yıllarda yapılan organ bağıışı çalışmaları ile bir ilerleme sağlanmış ise de istenilen düzeye ulaşılamamıştır. Merkezimizde kadavra kaynaklı böbrekler ile yapılmış RTx oranı tüm RTx lar içinde %11 olup istenilen düzeyin altındadır. Ülkemizdeki kadavradan RTx oranlarının düşük olmasının başlıca nedeni

Tablo 1. RTx HLA doku uyumsuzluk (Mismatch) sayıları ve oranları

Mismatch sayısı	Hasta sayısı (%)	
	Canlıdan n:139 (%89)	Kadavradan n:18 (%11)
0	8 (5,8)	0
1	21 (15,1)	1 (5,6)
2	50 (36)	4 (22,2)
3	50 (36)	8 (44,4)
4	7 (5)	4 (22,2)
5	3 (2,2)	1 (5,6)

Tablo 3. Graft ve Hasta Sağkalımı oranları

		Sağkalım (yıl)		
		1	5	10
Canlıdan RTx	Graft	%92	%80	%50
	Hasta	%95	%90	%80
Kadavradan RTx	Graft	%89	%62	
	Hasta	%100	%87	

Cerrahi Komplikasyon	Sayı (%)
Yok	114 (72,6)
Lenfösel	17 (10,8)
Üreterovezikal Darlık	10 (6,4)
Üriner Leak (Ürinom)	6 (3,8)
Yara Enfeksiyonu	5 (3,2)
Renal Arter Stenozu	3 (1,9)
Renal Ven Trombozu	2 (1,3)

Tablo 4. Cerrahi Komplikasyonlar sayı ve oranları

halkımızın organ bağışi konusunda yetersiz ve yanlış bilgiye sahip olması gelmektedir [4].

Renal allogreftin disfonksiyonu transplantasyonu izleyen dönem içerisinde herhangi bir zamanda olabilir. CK, İmmunolojik olarak rejeksiyonlar, enfeksiyon, ilaç toksisitesi, obezite, diyabet, hipertansiyon ve malignite gelişimi RTx sonrası greft kaybının nedenleridir [8]. Son 35 yılda greft ve hasta sağkalımında immüsupresif ilaçlar, hasta bakımı ve takiplerindeki ilerlemeler sayesinde 2000'li yıllara kadar çok başarılı bir artış olmuş, 2000 yılından sonrasında ise çok sınırlı bir oranda artış sağlanmıştır [9]. Transplantasyon sonrası her yıl yaklaşık %6 oranında greft kaybı olmakta ve çalışmamızdaki sonuçlarımız bunu desteklemektedir [5]. Literatürde canlıdan RTx da 1, 5 ve 10 yıllık greft ve hasta sağkalımı sırasıyla %95, %80 ve %70 ve %97, %90 ve %86 civarındadır. Canlı donörlerden yapılanlarda greft sağkalımının kadavradan yapılanlara göre daha uzun süreli olup bununda nedeni soğuk iskemi süresini daha kısa olmasıdır [9]. Çalışmamızda canlı RTx'lardaki greft sağkalımının literatüre göre nispeten daha düşük olmasının nedenleri arasında ilk sırada hastanemize başvuran hastaların sosyoekonomik ve kültürel düzeylerinin yetersiz olması ve kırsal kesimden gelmeleri nedeniyle hasta uyumunun ve takibinin güç olması gösterilebilir. Hastalarımızın özellikle ilk yılda tedaviye uyumda zorlandığı görülmüştür. 5 hastanın ilk yıl içinde greftleri sağlıklı şekilde çalışırken kontrollere düzenli gelmediği ve verilen tedaviyi düzenli almadığı bununda greft sağkalım oranlarımızı olumsuz etkilediği görüldü. İkinci sırada ise hastalarımızın kırsal kesimden olması ve buradaki yaşadıkları ortamın hijyen yönünden kötü olmasına bağlı sık enfeksiyon atakları geçirmeleridir. Alexander S. Goldfarb – Romyantzev ve ark. çalışmasında, yüksek eğitim düzeyi olan, yerleşik hayatı olan ve özel sağlık sigortası olan hastaların greft ve hasta sağkalımının daha iyi olduğu belirtilmiştir [10].

İmmüsupresif ilaçlar içerisinde azathiopürin yerine Microfenolat Mofetil (MMF) grubu ilaçların kullanılmasının greft sağkalım süresi üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı ancak azathiopürin alan

hastalarda kemik iliği toksisitesi, enfeksiyona eğiliminin artmasına bağlı olarak hasta sağkalımının olumsuz etkilendiği görüldü [11,12]. Hasta sağkalımı riski göz önünde bulundurularak kliniğimizde 2000 yılından sonra azathiopürin yerine MMF grubu ilaçlar tercih edilmiştir.

Canlı RTx lerde mismatch sayılarına göre 1 ve 10 yıllık greft sağkalım süreleri değerlendirildiğinde 1 mismatchlilerde (21 hasta) % 95 ve %70 iken 3 mismatchlilerde (48 hasta) %75 ve % 52 dir. Literatürde RTx'de HLA doku uyumunun etkinliğine bakıldığında uzun dönem sonuçlarda HLA doku uyumu tam olan hastalarda greft sağkalım süresinin %50 daha uzun olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada aynı kadavra donörden alınan böbreklerden biri HLA doku uyumu tam olan alıcılara diğeri de HLA doku uyumu gözetmeksizin verildiğinde HLA doku uyumu tam olan grupta akut rejeksiyon oranının diğeri gruba göre daha düşük (%13 ve %19) olduğu bildirilmiştir [13]. 45 ülkede 300 transplantasyon merkezinin katkıları ile gerçekleştirilen ortak transplant çalışmasında (Collaborative Transplant Study-CTS) HLA uyumunun canlı donörden alınanlardan olduğu gibi kadavral böbrek nakillerinde önemini koruduğu gösterilmiştir. HLA doku uygunluğu greft kaybı riskini %40 oranında azaltır, uzun greft sağkalımının yanında immüsupresyon dozunda düşürerek, ekonomik maliyeti de azaltır [14, 15].

Patolojik olayın doğru değerlendirilmesi tedavi planlanması açısından son derece önemlidir. Transplante böbreğin operasyon sonrası dönemde immün reaksiyonlar sonucu gelişen patolojiler deneyimli patologlar tarafından çeşitli şekillerde sınıflandırılarak incelenmelidir. Kliniğimizde 37 hastaya allogreft biyopsisi yapılarak rejeksiyon tanısı konuldu. Canlı RTx'larda Ortalama greft sağkalım rejeksiyon geçirenlerde 81±8 ay iken rejeksiyon geçirmeyenlerde 110±5 aydır. Rejeksiyon geçirmeyenlerde 8 yıllık greft sağkalım oranı %69 iken rejeksiyon geçirenlerde %46 olup rejeksiyonun greft sağkalımı üzerine olumsuz etkisi net olarak görülmektedir. Çalışmamızda rejeksiyon zamanı açısından RTx sonrası ilk 1 yılda akut rejeksiyon geçirenler ile sonraki dönemde rejeksiyon geçirenler arasında greft sağkalım yönünden fark izlenmemiştir. Ancak literatürde özellikle ilk 1 yıl içerisinde gelişen akut rejeksiyon ataklarının greft sağkalım süresini olumsuz etkilediği gösterilmiştir [16, 17]. Ayrıca rejeksiyon atak sayısı arttıkça greft sağkalım süresi daha da olumsuz olarak etkilenmektedir [17].

RTx sonrası meydana gelen CK oranı çeşitli serilerde %1-13 arasında bildirilmektedir [18, 19]. En sık görülen CK lenfösel olup oranı %1-20 arasında değişmektedir [20]. Hastalarımızda bu oran %10,8 oranında görülmüştür. Lenföselin etyopatogenezi net olarak açıklanamamış olmakla birlikte hem

greftte hem de alıcıya ait bazı lenf akım bozukluklarının neden olabileceği düşünülmektedir. Lenfosel oluşumunu artıran risk faktörleri arasında benchdeki disseksiyon önemli bir yer tutmaktadır [20, 21]. Hastaların %50' sinde ultrasonografi (USG) ile ölçülen 50 ml'nin altında klinik olarak önemsiz ve kendi kendine absorbe olan lenfosel gelişebilmektedir [19, 20]. Lenfoselde cerrahi girişim toplayıcı sistem ve vasküler yapıları bası nedeniyle üriner sistemde retansiyon ve kanda üre ve kreatinin artışı meydana gelmiş ise gerekmektedir. USG eşliğinde perkütan drenaj tedavide ilk aşama olarak akla gelmelidir. İkinci aşamada skleroterapi (cerrahi alana Doksissiklin) yapılabilir. Başarı sağlanamayan vakalarda %80'nin üzerinde başarısı olan laparoskopik işlem ile peritona fenestrasyonu sağlanmalıdır [19, 21]. Kliniğimizde lenfosel gelişen 17 hastanın 5 ine USG eşliğinde perkütan drenaj yapılarak başarılı şekilde tedavi edilmiştir. 12 hasta takiplerinde lenfosel kendi kendine absorbe olmuştur.

Transplantasyon üreteri komplikasyonlara açıktır. Özellikle böbrek intraoperatif hazırlanır iken dikkatli olunmalı aksi halde damarsal hasarlanmaya bağlı üreteral iskemi ve nekroz gelişebilir. Üreterin çok kısa ve uzun olmasında komplikasyonların gelişimine neden olabilmektedir. CK içerisinde üriner leak %3-10 oranında görülmekte hastada greft bölgesinde ağrı, akıntı ve şişliğe neden olmaktadır. Etyopatogenezinde donör üreterinin mesaneye anastomozundaki teknik hatalara ve üreter alt uçtaki iskemiye bağlı olarak gelişebilir USG eşliğinde yapılan perkütan drenajda alınan sıvının biyokimyasal analizinde idrar ile uyumlu gelmesi ile lenfoselden ayrılır. Tedavide perkütan nefrostomi yararlıdır. Nefrostomi hem idrar kaçağının kontrol altına alınmasının hem de opak madde verilerek çekilecek antegrad pyelografi ile tanının kesinleşmesinde ve üriner kaçağının düzeyini göstermede yararlıdır. Üriner kaçağın şiddetine ve düzeyine göre çoğu hastaya açık cerrahi girişim gerekebilir [19]. Kliniğimizde 6 hastada (%3,8) üriner leak gelişti. 4 hastaya açık cerrahi girişimi ile tekrar üreteroneostomi (UNC) yapıldı. 2 hastaya nefrostomi takılarak tedavi yapıldı.

UVD %3-5 oranında görülür. Oligüri ile birlikte, renal fonksiyonlarda azalma ile kendini gösterir. UVD neden olarak lenfosel, ürinom ve hematoma bağlı bası nedeni ile üreter alt ucunda meydana gelen fibrozis ve tekniğine uygun yapılmayan UNC gösterilmektedir. USG'de toplayıcı sistemde dilatasyon, antegrad pyelografide ise darlığın gösterilmesi ile tanı konulur. Tedavi çoğu zaman açık cerrahi girişim ile yeniden UNC dir [19]. 10 hastamızda (%6,4) UVD gelişti. Tüm hastalara açık cerrahi girişim yapılarak yeniden UNC yapıldı.

Vasküler komplikasyonlar ürolojik komplikasyonlara göre daha az görülmek ile birlikte greft sağkalımı açısından büyük önem arz eder. Bunlardan özellikle trombozis erken dönemde ortaya çıkar. RVT %2 oranında görülmekte olup nedenleri arasında alıcı ile verici arasındaki damar çapı uyumsuzluğu, anastomozların uygun suture materyalleri ile yapılmaması, disseksiyon sırasında damar duvarında intimal hasarın meydana gelmesidir. Erken dönemde anüri, greftde hassasiyet ve renal doppler USG de kan akımının gösterilememesi ile tanı konulur [19, 22]. Erken dönemde fark edildiğinde trombektomi yapılabilir ancak çoğu zaman greft kaybı ile sonuçlanmaktadır [19]. Kliniğimizde 2 hastada RVT gelişti ve her iki hastaya da greft nefrektomi yapıldı.

RAS ise %2-10 oranında görülmekte olup daha çok progresif olarak renal fonksiyonlarda bozulma, şiddetli ve dirençli hipertansiyon ile kendini gösterir. Renal Doppler USG sonrası angiografi ile kesin tanı konulur. Böbrek fonksiyonlarında bozulma olması ve darlık derecesine göre perkütan angioplasti ve/veya stent uygulanabilir [19, 22]. Kliniğimizde 3 hastada RAS gelişti. Darlık oranlarının %50 den az olması ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye yol açmadığı için herhangi girişim yapılmadı. Bu hastaların takiplerinde greft işlevlerinin normal olduğu saptandı.

Yara enfeksiyonu çoğu zaman immunsupresyona bağlı gelişir [19]. 5 hastada yara enfeksiyonu gelişti. Uygun antibiyotik ve sekonder sutureasyon ile tedavi edildi.

Merkezimizde yapılan 157 RTx in 17 si takipler sırasında exitus olup exitus nedenleri; 3 hasta intrakranial kanama, 2 hasta vasküler anastomoz kacağına, 1 hasta pnömoni, 1 hasta pulmoner tromboemboli, 1 hasta kronik allogreft nefropatisi (hemodializ sırasında), 1 hasta viral menenjit ve 1 hasta koroner arter hastalığı (koroner by pass operasyonu sonrası postop 4. günde exitus) şeklindedir. 7 hasta ise evinde exitus olmuş ve nedeni öğrenilememiştir.

Makalemizde Türkiye'de böbrek nakline ilk başlayan merkezlerden olan Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesindeki on yıllık sonuçlar gözden geçirilmiş ve sonuçlar litaretürdeki sonuçlarla benzerdir.

Sonuç

RTx'un başarısı iyi bir cerrahi teknik, etkin immünsupresif tedavi ve düzenli kontrol ve takiple bağlıdır. Rejeksiyon ve CK'ların erken tanınması ve bunların uygun bir şekilde tedavi edilmesi hasta ve greft sağkalımını uzatmaktadır.

* Bu makale Erkan Ölçücüoğlu'nun "1996 – 2006 TARİHLERİ ARASINDA KLİNİĞİMİZDE YAPILAN RENAL TRANSPLANTASYONLARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

ÇALIŞMA ESNASINDA HERHANGİ BİR FİNANS DESTEK VE ÇIKAR ÇATIŞMASI YOKTUR.

KAYNAKLAR

1. Murray JE, Barnes BA, Atkinson J. Fifth report of The Human Kidney Transplant Registry. *Transplantation*. 1967;5(4):752-74.
2. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplantation proceedings*. 2005;37(7):2905-8.
3. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation*. 1992;54(4):656-60.
4. Titiz İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. İkinci Baskı). 2004;1:11-100.
5. Cohen D VA. In: Lee Goldman AIS, editor. *Goldman-Cecil Medicine. Treatment of irreversible renal failure*2020. p. 804-11.
6. Dominguez-Gil B. International figures on donation and transplantation 2018. In: Dominguez-Gil B, editor. *Newsletter Transplant: The EDQM/Council of Europe* 2018.
7. Moosa MR. *Kidney transplantation in developing countries. Kidney Transplantation—Principles and Practice: Elsevier*; 2014. p. 643-75.
8. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatric Clinics*. 2019;66(1):269-80.
9. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short-and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney international*. 2018;94(5):964-73.
10. Goldfarb-Rumyantzev AS, Koford JK, Baird BC, Chelamcharla M, Habib AN, Wang B-J, et al. Role of socioeconomic status in kidney transplant outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(2):313-22.
11. Shah S, Collett D, Johnson R, Thuraisingham RC, Raftery MJ, Rudge CJ, et al. Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: A paired kidney analysis. *Transplantation*. 2006;82(12):1634-9.
12. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. *Transplantation*. 2012;94(2):152-8.
13. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(15):1078-84.
14. Baumeister S, Kleist C, Döhler B, Bickert B, Germann G, Opelz G. Risks of allogeneic hand transplantation. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 2004;24(2):98-103.
15. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(11):1642-50.
16. Park Y-H, Min S, Lee J, Lee H, Jung W, Lee J, et al. Risk factors on graft survival of living donor kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2004;36(7):2023-5.
17. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(9):1697-707.
18. Koçak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Özsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urologia internationalis*. 2004;72(3):252-6.
19. Faba OR, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, et al. European association of urology guidelines on renal transplantation: Update 2018. *European urology focus*. 2018;4(2):208-15.
20. Zi tek Z, Sulikowski T, Tejchman K, Sierko J, Janeczek M, Iwan-Zi tek I, et al. Lymphocele after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2007;39(9):2744-7.
21. Golriz M, Klauss M, Zeier M, Mehrabi A. Prevention and management of lymphocele formation following kidney transplantation. *Transplantation Reviews*. 2017;31(2):100-5.
22. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis N, Katsaronis P, et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplantation proceedings*. 2009;41(5):1609-14.

REVIEW

RATE OF TOBACCO USE AND ITS EFFECTS ON THE YOUNGER GENERATION IN TURKEY

Abdul-Ghaffar DONKOR¹  Nimetcan MEHMET² 

1 Bagabaga Health Centre, Sagnarigu District Health Directorate, Sagnarigu, Tamale, Ghana
2 Department of Public Health, Faculty of Medicine, Ankara Yildirim Beyazit University

ABSTRACT

Objective: The study aims to assess the rate of tobacco use and its effects on the younger generation in Turkey through a systematic review..

Methods: A review was conducted on the rate of tobacco use in Turkey and its effects on the younger ones. Articles reviewed were retrieved from Sciencedirect, Google scholar, Medline and PubMed on tobacco use.

Results: The study revealed that about 14.5 million adults and 252,000 children in Turkey use tobacco every day. It also revealed that more males smoke than females. The effects of smoking on the younger generation do not only include health problems from second hand smoking and others but also an avenue for children to initiate smoking early. The country has tobacco control laws since 1997.

Conclusion: The rate of smoking is high and its effects are numerous. There are good anti-tobacco laws in Turkey but much effort needs to be done in reducing the rate of smoking in Turkey.

Key Words: Tobacco, Smoking, Effects, Children, Turkey

ÖZET

Türkiye'deki Tütün Kullanım Oranı ve Genç Nesiller Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türkiye'deki tütün kullanım oranını ve genç nesiller üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem : Bu çalışmada Türkiye'de tütün kullanım oranı ve gençlere etkileri üzerine inceleme yapılmıştır. Yayınlanan çalışmalar PubMed, ScienceDirect, Google Akademik veri tabanlarında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma, Türkiye'de yaklaşık 14.5 milyon yetişkin ve 252.000 çocuğun her gün tütün kullandığını ortaya koymuştur. Ayrıca, erkeklerin sigara içme oranının kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sigara içmenin genç nesiller üzerindeki etkileri sadece ikinci el sigara içimi veya neden olduğu diğer sağlık sorunlarını değil, aynı zamanda çocukların erken yaşta sigara içmeye başlaması olduğu dikkat çekmiştir. Ülkede tütün kontrol yasası 1997 yılından beri yürürlüktedir.

Tartışma: Türkiye'de sigara içme oranı yüksektir ve çeşitli birçok etkileri mevcuttur. Yürürlükteki tütün karşıtı yasalara karşın Türkiye'de sigara içme oranını azaltmak için daha çok çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tütün, Sigara İçme, Etkileri, Çocuklar, Türkiye

Cite this article as: Donkor A, Mehmet N. Rate Of Tobacco Use And Its Effects On The Younger Generation In Turkey. Medical Research Reports 2020;3(2):35-38.

INTRODUCTION

Tobacco products are products made entirely or partly of leaf tobacco as raw material, which are intended to be smoked, sucked, chewed or snuffed. All contain the highly addictive psychoactive ingredient, nicotine. The tobacco epidemic is one of the biggest public health problems globally [1]. Smoking is a major risk factor for malignancies, cardiovascular and respiratory diseases and many other health problems [2]. Globally, it kills more than 7 million people a year. More than 6 million of those deaths are the result of direct tobacco use while around 890 000 are the result of non-smokers being exposed to second-hand smoke [1]. In 2015, over 1.1 billion people smoked tobacco. Far more males than females smoked tobacco. Although it is declining worldwide and in many countries, the prevalence of tobacco smoking appears to be increasing in the WHO Eastern Mediterranean Region and the African Region [1]. Tobacco smoking causes numerous health problems in infants and children, including more frequent and severe asthma attacks, respiratory infections, ear infections, sudden infant death syndrome, cancers and other health conditions.

In Turkey, more than 100 000 people die every year as a consequence of smoking (a quarter of all deaths), a number that is estimated to rise to 240 000 by 2030[2]. Various laws are in place in Turkey to curb this public health problem yet the problem still persists. The study therefore aimed to explore the effects of tobacco smoking on the younger generation and what needs to be done in curbing this problem in Turkey.

METHOD

A detailed review of published articles on tobacco use was conducted. Search was conducted in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar databases to retrieve studies published on tobacco use. The keywords used were tobacco, smoking, rate, effects, children, Turkey. Only articles, reports, statistics from TURKSTAT, and other international organizations published in English Language were included. Unofficial statistics and unpublished reports were excluded from this study. Only full-length articles and reports were reviewed in this study. It is established that tobacco use is one of the main public health challenges in Turkey. We reviewed studies base on the research question 'Does tobacco use have serious effects on the younger generation (children) in Turkey?' and we tried to find out the answer through this review and offered recommendations.

Literature was reviewed on 18 articles which focused on the incidence of tobacco use, anti-tobacco laws and tobacco effects on the younger generation (children) in Turkey after exclusion criteria applied. Two of the articles elaborated on the incidence of tobacco use in Turkey. Five focused on anti-tobacco laws in Turkey and the remaining eleven articles focused on the effects of tobacco use on the younger generation.

RESULT AND DISCUSSION

The Rate of Tobacco Use in Turkey

The rate of tobacco use in Turkey is very high. According to TURKSTAT, Turkey Health Interview Survey, over 40% of the population in Turkey has smoked tobacco before. It indicated that only 56.5% of the Turkish population never smoked in 2016[3]. New estimates from tobacco atlas in 2019 showed that about 14.5 million adults and 252,000 children in Turkey use tobacco every day[4].

Daily smokers' percentage in Turkey in 2016 was 26.5%. Daily smokers are those who smoke tobacco every day. 4.1% were occasional smokers—those who do not smoke every day. 12.9% have smoked before but have stopped. It also indicated that more males smoke tobacco than females in Turkey. About 40% of males smoke in Turkey while only about 13% of the females smoke tobacco [3]. International Comparison of Daily Tobacco consumption in 2015 revealed that Turkey is the third country in the world that uses tobacco a lot. Chile was the first country followed by Greece [3].

Anti-Tobacco Laws in Turkey

Because of the high rate of smoking in Turkey, Turkey has put a lot of measures in place to reduce the rate of smoking.

"Law on Preventing Harms of Tobacco Products, No. 4207" was accepted by the parliament on November 7, 1997, and approved by the president on November 26, 1997. The law includes the following: Banned smoking at health, education, sports and cultural facilities, and offices in which five or more persons work; Banned smoking on public transport and on flights, ships, trains, and busses; Banned all kinds of advertisement and promotion of tobacco products; Banned selling tobacco products to youth less than 18 years of age; tasked television networks to broadcast programs and advertisements on the harms of smoking for 90 minutes per month; and also indicate "tobac-

co harms health" on tobacco packaged as health warning to users [2].

More so, Turkey signed the WHO framework convention on tobacco control in 2004. The Tobacco Control Law was substantially amended in 2008 and is now one of the most advanced tobacco control laws in the world [5]. With this, Turkey became one of the first six countries in world to have a strong anti-tobacco law [4]. In addition, a National Tobacco Control Programme was organized with the participation of related ministries, universities and non-governmental organizations. The main objective of the Programme was to increase the proportion of people aged over 15 years who do not smoke to 80%, and reduce smoking among youngsters aged under 15 years and below to nil [2]. Also Since 2002, Turkey has significantly increased tobacco taxes. The effective total tax rate of retail price of tobacco in Turkey has increased from 64.8 percent in 2002 to 83 percent in 2017 [6].

Furthermore, starting from 2019, Turkey adopted plain packaging of tobacco law in fight against smoking. This means that cigarette and other tobacco products must be sold in uniform packages with a prominent display of health warnings. The logo of the tobacco company or the brand will be absent on the new packages [7]. The aims of plain packaging are to: reduce the attractiveness of tobacco products; eliminate the effect of tobacco packaging as a form of advertising and promotion; eliminate package design techniques that may suggest that some products are less harmful than others; and increase the noticeability and effectiveness of health warnings [8].

Despite these measures in place, there has not been much reduction of the rate of tobacco use in the recent years. For example, the total percentage of daily smokers in 2012 was 23.2%, 27.3 in 2014 and 26.5% in 2016 respectively [3]. These figures are not encouraging since there isn't constant reduction in rate from 2012 to 2016. Much needs to be done in reducing the high rate of tobacco use.

Effect on the Upcoming Generations

The current high rate of smoking in Turkey has bad effects on the young ones (Children). This is only not related to the various health conditions that people acquire through second hand smoke but also the influence it has on the young ones in smoking initiation. Secondhand smoke is the combination of smoke from the burning end of a cigarette and the smoke breathed out by smokers. It con-

tains more than 7,000 chemicals. Hundreds are toxic and about 70 can cause various cancers [9]. There is no risk-free level of exposure to second-hand smoke. Secondhand smoke causes numerous health problems in infants and children, including more frequent and severe asthma attacks, respiratory infections, ear infections, sudden infant death syndrome and other conditions [10]. Most adult smokers began smoking during adolescence [11]. Studies show that parental smoking increases the risk of the young ones' (adolescents) smoking initiation [12]. The likelihood of adolescent smoking increases with the number of smoking parents and the number of years exposed to parental smoking [13,14]. Vuolu and Staff conducted a study which also revealed that there is strong relationship between parental smoking and adolescent smoking. It explained that parents who smoke usually have children in the adolescence smoking to [15]. Maternal smoking during pregnancy is associated with several fetal developmental complications with increased risk of long-term complications [16]. Nicotine crosses the placenta and may cause fetal developmental problems [17]. This may lead to low birth weight, preterm babies and fetal hypoxia [18]. Other conditions may include overweight and obesity, brain developmental and cardiovascular problems [16,19]. The upcoming generation (children and those yet to be born) will be faced with the problems above if the rate of smoking does not decrease drastically in Turkey. Any child who is born or lives in Turkey faces most of these challenges even if born by parents who non-smokers. Children born by non-smoking parents will suffer the effects of secondhand smoke and may end up taking up the behavior of smoking from peers especially in schools.

The rate of tobacco use in Turkey is not decreasing significantly most probably due to the fact that children in Turkey keep taking up the behaviors of their smoking parents. Most children may think that smoking is a normal thing, so they start smoking the little opportunity they get.

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

There are good anti-tobacco laws in Turkey which try to reduce the rate of smoking in Turkey but the rate is still high. Much effort needs to be put in place to help reduce the effects of smoking in Turkey especially on the upcoming generation. There is the need to ensure that anti-socialization programmes are implemented. This involves internalization of attitudinal and behavioral norms aga-

inst smoking initiation, parental monitoring of smoking, teaching the negative consequences of smoking and the benefits of not smoking. There is also the need for parents to stop smoking in the presence of the children. There should be strict laws on smoking while driving private cars especially when a child /children are present in the car. This could help prevent those who usually smoke in their private cars even if others are in the car with them.

Funding: No source of funding.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. WHO, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> 2018. Accessed on 5th January, 2019.
2. WHO, Tobacco Control in Turkey, 2009. http://ssuk.org.tr/eski_site_verileri/pdf/TobaccoControlinTurkey.pdf. Accessed on 5th January, 2019.
3. TURKSTAT, Turkey Health Interview Survey, 2016. <http://ohsad.org/wp-content/uploads/2017/12/13160.pdf>. Accessed on 5th January, 2019.
4. Mesude E. 14.5 million adults, 252,000 children smoke in Turkey: Data. <https://www.hurriyetdailynews.com/14-5-million-adults-252-000-children-smoke-in-turkey-data-142681>. Accessed on 1st June, 2020.
5. WHO, Tobacco Control in Turkey; Story of commitment and leadership. 2012. Public Health Institution of Turkey. Global adult tobacco survey, Turkey 2012. Ankara; 2014.
6. Ayda Y , Önder Z, Elibol M, Erk N, Cabuk A, Fisunoglu M, Erk SF, and Frank J "The Economics of Tobacco and Tobacco Taxation In Turkey." Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Chaloupka. 2010.
7. Daily Sabah. Turkey adopts plain packaging law in fight against smoking. <https://www.dailysabah.com/turkey/2018/12/06/turkey-adopts-plain-packaging-law-in-fight-against-smoking>. Accessed on 19th January, 2019.
8. WHO, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/key-policy-documents/who-framework-convention-on-tobacco-control-who-fctc/key-areas-of-tobacco-control-policy/plain-packaging>. Accessed on 15th January, 2019.
9. U.S. Department of Health and Human Services. Let's Make the Next Generation Tobacco-Free: Your Guide to the 50th Anniversary Surgeon General's Report on Smoking and Health (<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/consumer-guide.pdf>) . [PDF-795 KB] Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Accessed on 21st January, 2019.
10. U.S. Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General: How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Accessed on 21st January, 2019.
11. Gilpin EA, Lee L, Evans N, Pierce JP. Smoking initiation rates in adults and minors: United States, 1944-1988. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(6):535-543.
12. Bricker JB, Peterson AV Jr. Sarason IG, Andersen MR, Rajan KB. Changes in the influence of parents' and close friends' smoking on adolescent smoking transitions. *Addict Behav* 2007;32(4):740-757.
13. Fergusson DM, Horwood LJ, Boden JM, Jenkin G. Childhood social disadvantage and smoking in adulthood: results of a 25-year longitudinal study. *Addiction* 2007;102(3):475-482.
14. Rossow I, Rise J. Concordance of parental and adolescent health behaviors. *Soc Sci Med* 1994;38 (9):1299-1305.
15. Vuolo M and Staff J. Parent and Child Cigarette Use: A Longitudinal, Multigenerational Study. *American Academy of Pediatrics*, 2013.
16. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci.* 2010;116:364-74.
17. Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2012;3:437.
18. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatric Neonatol.* 2014;55:20-7.
19. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta analysis. *Int J Obes.* 2008;32:201-10.

REVIEW

CATASTROPHIC HEALTH EXPENDITURES ON ACCESSING DIFFERENT HEALTHCARE SERVICES IN ETHIOPIA AND KENYA

Hamda Mohamed MOUHOUED¹  Salih MOLLAHALILOĞLU¹ 

¹ Ankara Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Department of Public Health

ABSTRACT

Objective: The aim of this review was to investigate the catastrophic health expenditures and its underlying determinant in Ethiopia and Kenya.

Methods: A review was conducted on catastrophic health expenditure on accessing different healthcare services in Ethiopia and Kenya. The main outcome of interest was the determinants of catastrophic health expenditure due to out of pocket payments.

Results: Thirteen studies met the inclusion criteria for review. The analysis revealed that the socio-economic characteristics of the patients were the most significant factors associated with household catastrophic health expenditure.

Conclusion: Therefore, this calls for strengthening the health policies and financing structure of the healthcare system to increase utilization and provide equitable access to healthcare services.

Key Words: Catastrophic Health Expenditure, Out-of-Pocket Payment, Ethiopia, Kenya, Comparative

ÖZET

Etiyopya ve Kenya'da Farklı Sağlık Hizmetlerine Kullanmalarında Katastrofik Sağlık Harcamaları

Amaç: Bu çalışmada, Etiyopya ve Kenya'daki katastrofik sağlık harcamalarını ve belirleyicileri incelenmesini amaçlamıştır.

Yöntem : Etiyopya ve Kenya'da farklı sağlık hizmetlerine erişimin katastrofik sağlık harcamaları üzerine bir inceleme yapılmıştır. Temel amaç cepten ödemeleri nedeniyle katastrofik sağlık harcamalarını 'yi belirlemektir.

Bulgular: On-üç çalışma inceleme için dahil etme kriterlerini karşılamıştır. Analiz, hastaların sosyo-ekonomik özelliklerinin katastrofik sağlık harcamaları 'siyle ilişkili en önemli faktörler olduğunu göstermiştir.

Tartışma: Bu nedenle, sağlık hizmetlerine eşit erişim sağlamak için sağlık politikalarının ve sağlık sisteminin finansman yapısının güçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Katastrofik Sağlık Harcamaları, Cepten Ödeme, Etiyopya, Kenya, Karşılaştırmalı

Cite this article as: Mouhoumed HM, Mollahaliloğlu S. Catastrophic Health Expenditures On Accessing Different Healthcare Services In Ethiopia And Kenya. Medical Research Reports 2020;3(2):39-44.

INTRODUCTION

The healthcare financial protection is a growing focus in recent years as one of the foundation blocks of Universal Health Coverage (UHC) [1]. The primary goal of the system of healthcare is to ensure that individuals have adequate financing mechanisms for acquiring preventive and curative care without deepening into poverty [2,3]. Moreover, tackling the inequalities in access to healthcare and mitigating financial burden are two crucial tasks for creating a health system that is effective, efficient and practical [4].

The dominance of out-of-pocket (OOP) payments and the absence of alternative payment systems, such as taxation and insurances are characteristics of the healthcare financing system in low-income countries [5]. Paid expenses directly by households to providers for services and health products is said to be OOP [6]. Many people in low-middle-income-countries (LMIC) depend on OOP payment any time they receive care and, unfortunately, because of high healthcare expenses, they are not shielded from financial hardships [7]. Hence, The OOP payment to healthcare at service point is considered an inequitable financing method of the system of healthcare [2].

The purchasing of medical care from OOP payment affects the living standards of the household. This disruption is considered catastrophic when health care expenses are higher in proportion to the resources available to the household [5]. More households face catastrophic expenditure in general when the system relies heavily on OOPS to finance services for health [6]. Irrespective of the methods used to finance healthcare system, the Catastrophic Health Expenditure (CHE) through OOP payment is a global issue that continue to exist. Nevertheless, in most LMICs countries, the OOP payments constitutes the most significant health expenditure [7]. In addition, the OOP, as the most ineffective health-financing process, puts the largest pressure on the vulnerable and is correlated with the increased likelihood of CHE household impoverishment [4].

The CHE is helpful when estimating and monitoring the financial protection in the health sector, and different ways of determining the proportion of households experiencing CHE exist [8]. Furthermore, the World Health Organization (WHO) describes CHE as the household expenses on health exceed at least 40% of the family's non-food spending [9].

The catastrophe indicator is estimated and the percentage is compared to the threshold level to determine the percentage of households incurring CHE [10]. Catastrophic payments for the OOP occur if the spending on health services reaches a certain threshold [11]. However, in the literature the threshold level varies by 10-25% of total cost of consumption to estimate CHE [12,13]. However, even small quantities of health expenditure can lead to catastrophe to vulnerable households and push them to poverty [14,15].

OOP is accountable for an increasing and considerable portion of global health expenditure (16). Moreover, about 150 million people are impacted annually by the economic burden of healthcare payments and nearly 100 million are placed into poverty through OOP payments. The utilization of healthcare services are highly impacted by the OOP payments particularly, people in LMIC, in which on average, OOP payment nearly compromises 40% of health spending [17]. Furthermore, in LMIC average OOP expenditure per individual has risen by 66% between 2000 and 2017 [6]. The Increased OOPs, particular in developing countries, can cause economic difficulty [18,19]. Also, this increase causes risk expansion and disintegrates the unequal distribution of resource and as a result, vulnerable individuals suffers from CHE [20]. It may also contribute to impoverishment and income loss due to the sale of household assets to finance needs for healthcare services [7].

This comparative analysis on the catastrophic expenditure on health in Kenya and Ethiopia provides an overview of the determinant of CHE due to OOP. These two countries health systems are predominantly funded through OOP payments. This review therefore aimed to highlight the scale of the problem and identify any gaps that could potentially strengthen future research in CHE.

METHOD

A review of published articles conducted with a purpose of measuring CHE related to OOP payment was included in this review and was limited to studies in Ethiopia and Kenya. A search in several databases namely PubMed, Google Scholar, and Science Direct were commenced. The search terms included 'Catastrophic', 'health expenditure', 'out-of-pocket payment', 'Economic burden' 'incidence' 'determinant'. The abstracts of the articles published in English language in the last 8 years (2012–2020) were included for review to find out which of the studies met inclusion criteria and then



Figure 1: Flow diagram for the process of review of the literature

only those full length articles that complied with the inclusion criteria were reviewed. The inclusion criteria was articles written in English, focusing on all population groups, and assessed CHE in accessing all types of healthcare services. Articles of discussion, outside the selected countries and used approaches other than CHE to measure health spending was excluded.

Initially, the search process yielded 46 articles. Based on title many articles were exempted and only few full text references were retained for further scrutiny. Duplicates were further removed and a total of 25 articles remained. All the articles identified were screened using the title and abstracts and finally 13 eligible studies were reviewed in details (Fig. 1).

RESULTS

The list of the selected articles from Ethiopia and Kenya on the catastrophic health expenditures on different healthcare services is presented in (Table 1). Most of the studies reported frequently on the incident and determinant of CHE on households. This review comprised studies focusing in both the rural and urban settings on all populations, including vulnerable groups.

Of the 13 studies assessed, 7 were from Kenya and 6 from Ethiopia. Majority the studies identified were observational, of which 5 were cross-sectional studies, 2 cohorts, 1 randomized trial and 5 secondary nationwide data (Table 2).

No	Title of the selected article	Year of Publication	Reference
1!	Catastrophic out-of-pocket payments for households of people with severe mental disorder: a comparative study in rural Ethiopia	2019	(25)
2!	Financial burden of HIV and TB among patients in Ethiopia: a cross-sectional survey	2020	(26)
3!	Out-of-pocket expenditures for prevention and treatment of cardiovascular disease in general and specialised cardiac hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional cohort study	2017	(30)
4!	Catastrophic health expenditure and impoverishment in households of persons with depression: a cross-sectional, comparative study in rural Ethiopia	2019	(21)
5!	Financial risk of seeking maternal and neonatal healthcare in southern Ethiopia: a cohort study of rural households	2020	(31)
6!	Household expenditures on pneumonia and diarrhoea treatment in Ethiopia: a facility-based study	2017	(27)
7!	Catastrophic health expenditure and its determinants in Kenya slum communities	2015	(22)
8!	The catastrophic and impoverishing effects of out-of-pocket healthcare payments in Kenya, 2018	2019	(23)
9!	Assessing the impoverishing effects, and factors associated with the incidence of catastrophic health care payments in Kenya	2017	(29)
10!	Catastrophic health care spending and impoverishment in Kenya	2012	(24)
11!	Out-of-pocket costs for paediatric admissions in district hospitals in Kenya	2012	(33)
12!	Patient costs of hypertension care in public health care facilities in Kenya	2019	(28)
13!	Catastrophic Health Expenditure and household Impoverishment: a Case of Prevalence of Non-Communicable Diseases in Kenya	2016	(34)

Table 1: List of the selected articles and date of publication

Incidence and intensity of catastrophic health expenditure

There was a various threshold values for the percentage of households suffering catastrophic costs. In most studies, when higher thresholds were used the incidence of catastrophic expenditure was seen to be lower [21–24]. In general, when a specific condition is assessed, we noticed that CHE is highest [21,25–28]. The intensities reported for general healthcare were quite different from those reported for specific conditions such as serious mental disorder, HIV/TB, pneumonia/diarrhea, depression and high disabilities and chronic diseases.

Determinants of catastrophic health expenditure

The articles assessed various determinants; therefore the general determinants mentioned in most studies would be addressed in this review.

a. Residency

Some of the possible determinants of CHE was investigated as household residence in the studies. Many noted that urban households are more prone to receive catastrophic OOP payments [21,23], whilst others indicated that households in a marginalized county are at risk of CHE [29].

b. Economic Status

The income level of households was the most common determinant of CHE, the odds of incurring

CHE in middle income and lower income groups were higher than in higher income groups [23,25,26,28–31].

c. Employment

In households with two or more working adults the risk of incurring CHE was low [22]. In addition, households with an unemployed head the probability of incurring CHE was 75% [29].

d. Type of Healthcare Facility

Some studies found higher rates of CHE when healthcare is sought from private health facilities [30], whereas others had the risk of incurring CHE attending public or private health center relative to seeking cures through purchased medication from a pharmacy or off the counter [22].

e. Presence of a family member with a chronic illness

Presence of a household member with a chronic disease increases the likelihood of experiencing CHE [21–23,29,31]. In cases of co-infection of HIV/TB, households were very likely to have TB-related CHE [26]. The CHE for households with an adult suffering from severe mental disease were substantially higher [25]. Contrarily to the expectations, the chances of incurring CHE were significantly higher if the illness is non-communicable disease (NCD) [32], this could be due to the fact that NCDs need a continuous treatment.

f. Household size

A number of studies investigated the household size relationship to incurring CHE. Having a large family was associated with CHE [29]. In contrast, other studies found a decrease in CHE in household with more members [21,23,25].

g. Presence of an elderly person in family

It has been noted that the elderly are prone to the risk of CHE in the household. The catastrophic OOP payments in households with an elderly member was significantly higher [22,23,25,29].

h. Illness and treatment related factors

A significant positive indicator for CHE is observed in hospitalization. CHE has been considerably higher among hospitalized persons than among non-hospitalized [26,30]. In addition, the risk of CHE is increased by accessing health services [26], this is attributed to not only the direct expenses of the service provided but also the transport costs [29]. However, households with a health insurance scheme had a protection from CHE [23,26].

DISCUSSION

Majority of the reviewed studies were focusing on CHE of certain condition or disease. Differences in statistical decisions, such as CHE measurement and threshold criteria provide a minimal clear contrast. The analysis nevertheless showed .

Country	Study Design	Study period	Study Location	Study Population	Age of Sample
Ethiopia					
Hailemichael (25)	Comparative cross-sectional	2015	Rural	579	>18 y
Assebe (26)	Cross-sectional	2016 HIV and 2018-2019 TB	Both	1793	-
Tolla (30)	Cross-sectional cohort	2015	Urban	589	>18 y
Hailemichael (21)	Comparative cross-sectional	2015	Rural	257	>18 y
Borde(31)	Cohort	2017-2018	Rural	2350	All age groups
Memirie (27)	Retrospective and prospective	2013	Both	686	0-59 months
Kenya					
Buigut (22)	Secondary data	2011-2013	Urban	8171	-
Salari (23)	Secondary data	2018	Both	37,500	15-55 y
Barasa (29)	Secondary data	2013	Both	33,675	-
Chuma (24)	Secondary data	2007	Both	8414	-
Barasa (33)	Randomized trial	2008	Rural	256	2-59
Oyando (28)	Cross-sectional	2017	Rural	212	>18 y
Mwai (34)	Secondary data	2007	Both	8,844	-

Table 2: Summary of catastrophic Health Expenditure in Ethiopia and Kenya

that the determinants of CHE were generally comparable. Irrespective of the economic condition of the countries under research, in general, one of the important CHE indicators across countries was socioeconomic status. The findings of the analysis indicate that disadvantaged people have a higher prevalence and are more prone to acquire CHE [23,25,26,28–31]. This is largely due to the fact that for households with a low income, even a small amount of health care costs can be catastrophic [35].

The review revealed the financial burden of non-medical expenses like transportation to be an important contributor to CHE especially for the poor living in marginalized areas or far from the health facilities [28,29]. As may be anticipated, the financial cost of patients traveling to get treatment and attending private health facility had a higher risk. This is attributed to the extra expenses associated

with transportation and higher service prices of private facilities. The CHE non-medical cost significance of has been identified by others [36,37].

Consistent with other studies [38,39], suffering from chronic diseases was recognized as another important cause of exposure to catastrophic expenditures [21–23,29,31]. Having an older household member was also associated with catastrophic health expenditure. In other studies, the presence of elderly members in the household was also found to lead to catastrophic health expenditure. This may be because older adult members require more health care that may result in higher health expenditure [25].

Conclusion

The risk of economic burden from healthcare expenses is high for low-income households and the healthcare costs are often sufficiently high enough to impoverish them. The conclusions of this review show that health policies and health financing structure should be revised so that the gap in socio-economic inequality is narrowed. For people with a high need for healthcare, including the elderly, disabled individuals and chronically ill individuals, social security nets should be established and strengthened.

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

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

REFERENCES

- Matheson D. Will universal health coverage (UHC) lead to the freedom to lead flourishing and healthy lives?: Comment on "inequities in the freedom to lead a flourishing and healthy life: Issues for healthy public policy." *Int J Heal Policy Manag.* 2015;4(1):49–51.
- World Health Organization. Overview of The World Health Report 2000 health systems: Improving performance. Geneva: World Health Organization. 2001.
- Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F. Improving Health: Measuring Effects of Medical Care. *Milbank Q [Intern].* 1994 Jun 19;72(2):225–58.
- World Health Organization. Health systems financing: The path to universal coverage. Geneva (Switzerland); 2010.
- O'Donnell O, Eddy van Doorslaer, Wagstaff A, Lindelow M. Catastrophic Payments for Health Care. In: *Analyzing Health Equity Using Household Survey Data.* 2008. p. 203–12.
- WHO. Global Spending on Health: A World in Transition 2019. *Glob Rep.* 2019;49.
- Xu K, Evans DB, Carrin G, Aguilar-Rivera AM, Musgrove P, Evans T. Protecting households from catastrophic health spending. *Health Aff (Millwood).* 2007;26(4):972–83.
- Su TT, Kouyaté B, Flessa S. Catastrophic household expenditure for health care in a low-income society: a study from Nouna District, Burkina Faso. *Bull World Health Organ.* 2006/02/23. 2006 Jan;84(1):21–7.
- Xu K, Evans DB, Kawabata K, Zeramdini R, Klavus J, Murray CJL. Household catastrophic health expenditure: a multicountry analysis. *Lancet (London, England).* 2003 Jul;362(9378):111–7.
- Onoka CA, Onwujekwe OE, Hanson K, Uzochukwu BS. Examining catastrophic health expenditures at variable thresholds using household consumption expenditure diaries. *Trop Med Int Health.* 2011 Oct;16(10):1334–41.
- Berki SE. A look at catastrophic medical expenses and the poor. *Health Aff (Millwood).* 1986;5(4):138–45.
- Ranson MK. Reduction of catastrophic health care expenditures by a community-based health insurance scheme in Gujarat, India: current experiences and challenges. *Bull World Health Organ.* 2002;80(8):613–21.
- Wagstaff A, Flores G, Hsu J, Smitz MF, Chepynoga K, Buisman LR, et al. Progress on catastrophic health spending in 133 countries: a retrospective observational study. *Lancet Glob Heal.* 2018;6(2):e169–79.
- Russel S, Gilson L. Are health services protecting the livelihoods the urban poor in Sri Lanka? Findings from two low-income areas of Colombo. *Soc Sci Med.* 2006 Oct;63(7):1732–1744.
- WHO. Distribution of health payments and catastrophic expenditures Methodology. FER/EIP Discuss Pap; 2005;1–6.
- WHO, The World Bank. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. World Health Organisation. 2017. 88 p.
- Xu K, Saksena P, Evans DB. Health financing and access to effective interventions. *World Heal Organ.* 2010;18.
- van Doorslaer E, O'Donnell O, Rannan-Eliya RP, Somanathan A, Adhikari SR, Garg CC, et al. Effect of payments for health care on poverty estimates in 11 countries in Asia: an analysis of household survey data. *Lancet (London, England).* 2006 Oct;368(9544):1357–64.
- McIntyre D, Thiede M, Dahlgren G, Whitehead M. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? *Soc Sci Med.* 2006 Feb;62(4):858–65.
- Rahman MM, Gilmour S, Saito E, Sultana P, Shibuya K. Health-related financial catastrophe, inequality and chronic illness in Bangladesh. *PLoS One.* 2013/02/25. 2013;8(2):e56873–e56873.
- Hailemichael Y, Hanlon C, Tirfessa K, Docrat S, Alem A, Medhin G, et al. Catastrophic health expenditure and impoverishment in households of persons with depression: A cross-sectional, comparative study in rural Ethiopia. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–13.
- Buigut S, Ettarh R, Amendah DD. Catastrophic health expenditure and its determinants in Kenya slum communities. *Int J Equity Health.* 2015;14(1):1–12.
- Salari P, Di Giorgio L, Ilinca S, Chuma J. The catastrophic and impoverishing effects of out-of-pocket healthcare payments in Kenya, 2018. *BMJ Glob Heal.* 2019;4(6):1–13.
- Chuma J, Maina T. Catastrophic health care spending and impoverishment in Kenya. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:413.
- Hailemichael Y, Hailemariam D, Tirfessa K, Docrat S, Alem A, Medhin G, et al. Catastrophic out-of-pocket payments for households of people with severe mental disorder: A comparative study in rural Ethiopia. *Int J Ment Health Syst.* 2019;13(1):1–13.
- Assebe LF, Negussie EK, Jbaily A, Tolla MTT, Johansson KA. Financial burden of HIV and TB among patients in Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2020;10(6):e036892.
- Memirie ST, Metaferia ZS, Norheim OF, Levin CE, Verguet S, Johansson KA. Household expenditures on pneumonia and diarrhoea treatment in Ethiopia: A facility-based study. *BMJ Glob Heal.* 2017;2(1):1–10.
- Oyando R, Njoroge M, Nguhiu P, Kirui F, Mbui J, Sigilai A, et al. Patient costs of hypertension care in public health care facilities in Kenya. *Int J Health Plann Manage.* 2019;34(2):e1166–78.
- Barasa EW, Maina T, Ravishankar N. Assessing the impoverishing effects, and factors associated with the incidence of catastrophic health care payments in Kenya. *Int J Equity Health.* 2017;16(1):1–14.

30. Tolla MT, Norheim OF, Verguet S, Bekele A, Amenu K, Abdisa SG, et al. Out-of-pocket expenditures for prevention and treatment of cardiovascular disease in general and specialised cardiac hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: A cross-sectional cohort study. *BMJ Glob Heal.* 2017;2(2).
31. Borde MT, Loha E, Johansson KA, Lindtjörn B. Financial risk of seeking maternal and neonatal healthcare in southern Ethiopia: a cohort study of rural households. *Int J Equity Health.* 2020;19(1):69.
32. Bennani KA, Mounir B, Hachkar M, Bakasse M, Yaacoubi A. Adsorption of cationic dyes onto Moroccan clay: Application for industrial wastewater treatment. *J Mater Environ Sci.* 2015;6(9):2483–500.
33. Barasa EW, Ayieko P, Cleary S, English M. Out-of-pocket costs for paediatric admissions in district hospitals in Kenya. *Trop Med Int Heal.* 2012;17(8):958–61.
34. Mwai D, Muriithi M. Catastrophic health expenditure and household impoverishment: A case of prevalence of Non-Communicable Diseases in Kenya. *Epidemiol Biostat Public Heal.* 2016;13(1):1–7.
35. Masiye F, Kaonga O, Kirigia JM. Does User Fee Removal Policy Provide Financial Protection from Catastrophic Health Care Payments? Evidence from Zambia. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146508.
36. Beaulière A, Touré S, Alexandre P-K, Koné K, Pouhé A, Kouadio B, et al. The Financial Burden of Morbidity in HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy in Côte d'Ivoire. *PLoS One.* 2010 Jun 18;5(6):e11213.
37. Arsenault C, Fournier P, Philibert A, Sissoko K, Coulibaly A, Tourigny C, et al. Emergency obstetric care in Mali: catastrophic spending and its impoverishing effects on households. *Bull World Health Organ.* 2013/01/17. 2013 Mar 1;91(3):207–16.
38. Jaspers L, Colpani V, Chaker L, van der Lee SJ, Muka T, Imo D, et al. The global impact of non-communicable diseases on households and impoverishment: a systematic review. *Eur J Epidemiol.* 2015 Mar;30(3):163–88.
39. Mondal S, Kanjilal B, Peters DH, Lucas H. Catastrophic out-of-pocket payment for health care and its impact on households : Experience from West Bengal , India. *Heal San Fr.* 2010;