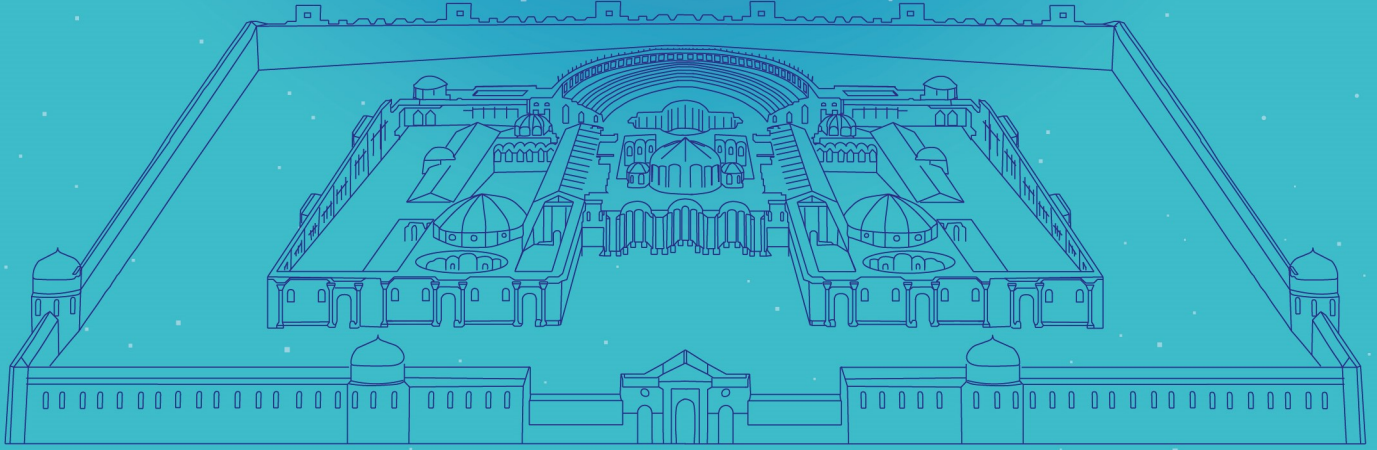




# Acta Medica Nicomedia

1996



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.  
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.





# Acta Medica Nicomedia

1996

Cilt: 4 - Sayı: 1 - Şubat 2021 / Vol: 4 - Issue: 1 - February 2021

Eski adı Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi / Formerly Medical Journal of Kocaeli University  
e-ISSN: 2717-8994



## Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunda Agresif Medikal ve Fizik Tedavinin İyileşme Sürecine Etkisi

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.  
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## Sayı Künyesi

Eski Adı 'Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi'

*Formerly 'Medical Journal of Kocaeli University'*

Yılda üç sayı: Şubat, Haziran ve Ekim

*Three issues annually: February, June and October*

Yayın dili: Türkçe ve İngilizce

*Publishing Language: Turkish and English*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

### İmtiyaz Sahibi | Privilege Owner

Prof. Dr. Sadettin Hülagü (Rektör), Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü Adına

### Baş Editör | Editor-In-Chief

Prof. Dr. N. Zafer Utkan, Kocaeli Üniversitesi

### Editörler | Editors

Doç. Dr. Murat Öztürk, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa Ümit Uğurlu, Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Önder Kara, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eda Aktaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep Akgün, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Uzm. Dr. Mustafa Çakan, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

### Asistan Editörler | Assistant Editors

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Tuğçe Demirtaş Şahin, Kocaeli Üniversitesi

Araş. Gör. Esra Acar, Kocaeli Üniversitesi

**Teknik Editörler | Technical Editors**

Dr. Öğr. Üyesi Görker Sel, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Dr. Gül Anıl Anakök, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Muzaffer Bilgin, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Dr. Ömer Karaca, Kocaeli Üniversitesi

Araş. Gör. Tuğcan Korak, Kocaeli Üniversitesi

**Türkçe Dil Editörü | Turkish Language Editor**

Doç. Dr. Selim Öncel, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Cem Yılmaz Budan, Kocaeli Üniversitesi

**İngilizce Dil Editörü | English Language Editor**

Dr. Öğr. Üyesi Mesut Güngör, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

**Biyoistatistik Editörü | Editor in Biostatistics**

Prof. Dr. Canan Baydemir, Kocaeli Üniversitesi

**Etik Editörü | Editor in Publication Ethics**

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi

**Mizanpaj | Grafik Tasarım**

Uğur Nişancı

\*Editör ve Danışma Kurulu listelerindeki ünvan ve isimler, isimlerin alfabetik sırasına göre yazılmıştır.

**Yayın Tarihi | Publication Date**

24.02.2021

**Yazışma Adresi | Correspondence**

Kocaeli Üniversitesi Batı Kampüsü

Araştırma Merkezi Binası, 1. Kat, 41001, Kocaeli

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

E-posta: [actamednicomedia@kou.edu.tr](mailto:actamednicomedia@kou.edu.tr)

[nicomediamedj@gmail.com](mailto:nicomediamedj@gmail.com)

Tel: +90 (262) 303 70 04



# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## KAPAK SAYFASI

## SAYI KÜNYESİ

i-iii

## İÇİNDEKİLER

iv

### A. Araştırma Makalesi

- **Kontakt Lens Kullanan Hastaların Demografik Verileri** 1-3  
Ayşe Sevgi Karadağ, Mübeccel Bulut, Abdurrahman Bilen, Ferhat Önder
- **Clinical And Functional Effects of Traction for Lumbar Disk Hernia Patients** 4-10  
Çağrı Kılıç, Bengi Özoğul Özi, Neşe Ölmez Sarıkaya, Sevtap Günay Uçurum, Asuman Memiş
- **Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunda Agresif Medikal ve Fizik Tedavinin İyileşme Sürecine Etkisi** 11-17  
Ebru YILMAZ
- **Bir Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşunda İzlenen Pediatrik Nöromusküler Hastalıkların İncelenmesi** 18-21  
Mesut Güngör, Bülent Kara






### B. Derleme

- **Koroner Anjiyografide Transradial Yaklaşım** 22-28  
Mehmet Kış, Hamza Duygu
- **Çocuklarda Covid-19'a İkincil Gelişen Multisistemik İnflamatuvar Sendrom** 29-34  
Eviç Zeynep Başar, Selim Öncel, Hafize Emine Sönmez

## Araştırma Makalesi | Research Article

# KONTAKT LENS KULLANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

## DEMOGRAPHIC DATA OF CONTACT LENS WEARERS

 Ayşe Sevgi Karadağ<sup>1</sup>,   Mübeccel Bulut<sup>2\*</sup>,  Abdurrahman Bilen<sup>1</sup>,  Ferhat Önder<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye. <sup>2</sup>Siverek Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda kontakt lens birimimizde kayıtlı hastaların demografik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** 2017-2019 tarihleri arasında birimize kontakt lens kullanmak amacıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek ve eğitim durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Bin hastanın dosyası incelendi. Katılımcıların yaş ortalamaları 23,33, 779 (%77,9)'u kadın, 221 (%22,1)'i erkek idi. Eğitim durumları %47,2'si lisans, %33,6'sı lise, %12,3'ü önlisans, %4,2'si ortaokul, %1,3'ü yüksek lisans, %1,2'si ilkokul mezunu, %0,2'si de okur yazar değildi. Katılımcıların %53,9'u öğrenci, %11,1'i öğretmen, %7,3'ü ev hanımı, %27,7'sini diğer meslek grupları oluşturmaktaydı.

**Sonuç:** Kontakt lens kullanımı son zamanlarda oldukça yaygınlaştığı için kontakt lens uyumunu belirlemek ve dikkatli kullanım gerektirdiğini anlatmak daha önemli bir hal almıştır. Bundan dolayı kontakt lens kullanımını tercih eden olguların demografik özelliklerini dikkate almak hastaların beklentilerini karşılayabilmek ve oluşabilecek komplikasyonları önleyebilmek adına daha faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Estetik kaygı, demografik veri, kontakt lens

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we investigated demographic data of contact lens wearers in our clinic.

**Methods:** We examined the hospital records of contact lens wearers between 2017 and 2019, retrospectively. Also, age, gender, job and level of education were evaluated.

**Results:** The files of 1000 patients were scanned. The average age of the participants was 23.33, 779 (77.9%) were women and 221 (22.1%) were men. Educational status: 47.2% was undergraduate, 33.6% graduated from high school, 12.3% had associate degree, 4.2% graduated from secondary school, 1.3% was graduate, 1.2% was primary school graduate and 0.2% was illiterate. 53.9% of the participants were students, 11.1% were teachers, 7.3% were housewives, and 27.7% were from other professional groups.

**Conclusion:** Since the use of contact lenses has widely spread recently, it has become more important to determine the compliance of patients during contact lens wear and to express significance of careful use. Therefore, it will be more beneficial to consider the demographic characteristics of the patients who prefer to wear contact lenses in order to meet the expectations of the patients and to prevent complications that may occur.

**Keywords:** Aesthetic concern, demographic data, contact lens

## Giriş

Kontakt lensler kırma kusurlarının düzeltilmesi amacı ile 19. yüzyılın erken dönemlerinden beri kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup> Günümüzde ise kozmetik, görsel rehabilitasyon, gözlükten rahatsızlık duyma, kırılma ve kaybolma riski olmaması, spor aktivitelerinde daha konforlu olması gibi sebeplerden dolayı yaygın olarak tercih edilmektedir. Spor ya da sahne ile uğraşanlar daha fazla tercih etmekte iken kimyasal maruziyet riski olan meslek grupları ise daha çok gözlük kullanımını tercih etmektedir. Kontakt lens önerirken hastanın oküler öyküsü ve medikal geçmişi iyi sorgulanmalıdır. Önceden gözlük veya lens kullanıp kullanmadığı, herhangi bir göz travması veya cerrahisi geçirip geçirmediği, şaşılık, ambliyopi, diplopi öyküsü, glokom veya diğer oküler hastalıklar iyi sorgulanmalıdır.<sup>3</sup> Bazı yayınlarda kontakt lens kullanıcılarının gözlük kullanıcılarına göre daha dışa dönük, optimistik ve kendine güvenen bireyler oldukları gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> Miyopik çocuklarda miyop progresyonu gözlük kullanımına göre kontakt lensde daha yavaştır.<sup>6</sup> Kontakt lensler, orta dereceli miyoplarda retinal görüntü büyütmesini artırır. Gözlük kullanımındaki çerçevenin görmeyi kısıtlayıcı etkisi yoktur. Işınlara geçişini artırır, bu bazen fotofobiye yol açabilir. Hasta sürekli optik akstan gördüğü için optik aberasyonları azalır.<sup>3</sup> Kontakt lenslerin kullanımını zorlaştıran ve hastaları tedirgin eden bir takım olumsuz özellikleri de vardır. Örneğin gözyaşı film tabakasını buharlaştırıcı etkisi ile kuru göz oluşumuna sebep olabilmesi kullanıcıların lens kullanımını bırakmasına neden olabilmektedir.<sup>7-9</sup> Ayrıca kontakt lens kullanımı keratit için en önemli risk faktörlerinden birisidir.<sup>10</sup> Kontakt lens önerilirken hastanın lens kullanımına uygun olup olmadığı ve beklentileri iyi değerlendirilmelidir. Kontakt lensin tıbbi bir ürün olduğu ve bakımının dikkatli yapılması gerektiği anlatılmalıdır. Çalışmamızda, kontakt lens kullanmayı tercih eden olguların uyumunu ve motivasyonunu daha iyi değerlendirebilmek kontakt lens kullanımının inceliklerini ve dikkat edilmesi gereken durumları daha iyi anlatabilmek için olguların demografik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

## Yöntem

Çalışmamızda yerel etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2018/8-20) alındıktan sonra, 2017-2019 tarihleri arasında birimize kontakt lens kullanmak amacıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek ve eğitim durumları kaydedildi. Veriler SPSS 20 programı ile analiz edildi. Oransal hesaplamalar yapıldı.

## Bulgular

2017-2019 tarihleri arasında kontakt lens birimize başvurmuş olan 1000 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Katılımcıların yaş ortalaması 23,33; 779'u

kadın (%77,9), 221'i erkeklerden (%22,1) oluşmaktaydı. Eğitim durumları %47,2'si lisans, %33,6'sı lise, %12,3'ü ön lisans, %4,2'si ortaokul, %1,3'ü yüksek lisans, %1,2'si ilköğretim mezunu, %0,2'si de okur yazar değildi. Katılımcıların %53,9'u öğrenci, %11,1'i öğretmen, %7,3'ü ev hanımı, %27,7'sini diğer meslek grupları oluşturmaktaydı.

## Tartışma

Kontakt lenslerin 1550'li yıllardan başlayıp 2000'li yıllara uzanan geniş bir tarihçesi vardır.<sup>2</sup> Bu süreçteki en önemli amaçlardan biri en iyi görme keskinliğini sağlamak olmuştur. Günümüzde kozmetik nedenlerden dolayı gözlük kullanımına alternatif olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontakt lenslerin gözlük kullanımı ile kıyaslandığında birtakım üstünlükleri vardır. Kırma kusuru göz yüzeyinde düzelttikleri için görme alanı genişler, sferik, kromatik sapmalar ve biçimsel bozulmalar azalır, görüntü kalitesi artar. Ayrıca gözlüğe bağlı estetik sorunlar oluşmaz. Kontakt lensler, gözlüğe göre sağladıkları bu optik ve estetik üstünlük nedeniyle özellikle genç yaş grubu tarafından tercih edilir.<sup>11,12</sup> Kontakt lens kullanımı enfeksiyonlar başta olmak üzere görme kaybına kadar gidebilen bazı komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir.<sup>13</sup> Bu komplikasyonların azaltılması, bilinçli kullanım ve eğitimden geçmektedir. Hastaların kontakt lens kullanımının inceliklerini anlayabilmesi ve dikkat edilmesi gereken kuralları bilmesi başta biz oftalmologlara düşmektedir. Biz bu çalışmada kontakt lens kullanımını hangi sosyoekonomik düzeyde ve hangi eğitim seviyesinde insanların daha çok tercih ettiğini görmeyi amaçladık. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 23'tü ve çoğu öğrenciydi. Gençlerde kullanım oranının yüksek olması yine estetik kaygı, spor aktiviteleri ve hareketli yaşam tarzları nedeni ile olabilir. Hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak kadınlar ağırlıktaydı. Kadınlar kontakt lensi estetik kaygılardan dolayı daha çok tercih ediyor olabilir.<sup>14</sup> Eğitim durumuna göre incelediğimizde genellikle eğitim düzeyi yüksek olgular kontakt lens tercih etmekteydi. Kontakt lensleri kullanmak uyum ve özen gerektirdiği için özellikle genç ve eğitim düzeyi yüksek olgular lens kullanmayı daha fazla tercih ediyor olabilir. Sonuç olarak kozmetik görünüme daha çok önem veren genç ve bayan kesimde kontakt lens kullanım oranı yüksekti. Yine estetik kaygı ve hareketli yaşam tarzı nedeni ile eğitim düzeyi yüksek olgular ve çalışan olgular kontakt lens tercih etmekteydi. Her ne kadar sosyoekonomik ve kültürel düzeyi yüksek olgular lens kullanımını tercih etse de her hastanın kontakt lens kullanımı için iyi bilinçlendirilmesi gerekliliği akılda tutulmalı ve oluşabilecek komplikasyonları önlemek için doğru yapılmalıdır.

## Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamızla ilgili etik kurul onayı, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2018/8-20).



### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

ASK, AB: Fikir, tasarım, denetleme; MB, FÖ: Kaynaklar, veri toplama; FÖ: Malzemeler; MB: Analiz, Literatür taraması, Yazım; ASK, MB, AB, FÖ: Eleştirel inceleme.

### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Mc Canna DJ, Driot JY, Hartsook R, Ward KW. Rabbit models of contact lens-associated corneal hypoxia: a review of the literature. *Eye Contact Lens*. 2008;34(3):160-165. doi:10.1097/ICL.0b013e31815788d7
2. TOD Eğitim Yayınları 4. Kontakt Lenslerin Tarihçesi, Kornea Anatomi ve Fizyolojisi, Kontakt Lensler Ve Uygulanması. 1. İstanbul. 2005:1-7.
3. Bennett Edward S, Vinita Allee Henr. *Clinical Manual of Contact Lenses*, 4th. Edition. China: Wolters Kluwer Health; 2013.
4. Terry RL. The effect of glasses on personality perception. *Contact Lens Spectrum*. 1989;4(7):58-60.
5. Walline JJ, Sinnott L, Johnson D, Ticak A, Jones S, Jones L. Children's attitudes about kids in eyeglasses (CAKE) Study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2008;28(3):218-224. doi:10.1111/j.1475-1313.2008.00559.x
6. Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, Zadnik K. A Randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1760-1766. doi:10.1001/archophth.122.12.1760
7. Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical population with and without contact lens wear. *Cont Lens Ant Eye*. 2006;29(1):25-30. doi:10.1016/j.clae.2005.12.004
8. Terry RL, Schnider CM, Holden BA, Cornish R, Grant T, Hood D, et al. CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. *Optom Vis Sci*. 1993;70(3):234-243. doi:10.1097/00006324-199303000-00011
9. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea*. 2007;26(2):168-174. doi:10.1097/01.icc.0000248382.32143.86
10. Doğru M, Baykara M, Aygül F, Özmen A, Ertürk H, Özçetin H. Bakteriyel keratitli olgularda klinik deneyimimiz. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi*. 2003;12(4):208-214.
11. Ehsaei A, Chisholm CM, Maclsaac JC, Mallen EA, Pacey IE. Central and peripheral visual performance in myopes: contact lenses versus spectacles. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(3):128-132. doi:10.1016/j.clae.2011.02.011
12. Liou SW, Chiu CJ. Myopia and contrast sensitivity function. *Curr Eye Res*. 2001;22(2):81-84. doi:10.1076/ceyr.22.2.81.5530
13. Feys J. Rules and regulations concerning contact lens-related infection. *J Fr Ophthalmol*. 2004;27(4):420-423. doi:10.1016/s0181-5512(04)96155-4
14. Moghadam S.R, Hashemi H, Jafarzadehpur E, Yekta A.A, Khabazkhoob M. Corneal biomechanical changes following toric soft contact lens wear. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(2):131-135. doi:10.4103/2008-322X.183921

## Research Article | Araştırma Makalesi

# CLINICAL AND FUNCTIONAL EFFECTS OF TRACTION FOR LUMBAR DISK HERNIA PATIENTS

## LOMBER DİSK HERNİLİ HASTALARDA TRAKSİYONUN KLİNİK VE FONKSİYONEL ETKİLERİ

Çağrı Kılıç<sup>1\*</sup>, Bengi Özoğul Özi<sup>2</sup>, Neşe Ölmez Sarıkaya<sup>2</sup>, Sevtap Günay Uçurum<sup>3</sup>, Asuman Memiş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başak Medicine Center, Ankara, Turkey. <sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Education and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey. <sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, İzmir, Turkey.



### ABSTRACT

**Objective:** In our study we performed continuous, intermittent and placebo traction treatment as physiotherapy modality for lumbar disk hernia and researched the effect on pain and functional status and superiority of the methods.

**Methods:** Our prospective, randomized, controlled study included 90 patients with lumbar disk hernia, randomly divided into three groups of 30 patients. Each group had heat pack and ultrasound applied before traction and, was taught isometric exercises. One of the groups underwent placebo traction, the second group had intermittent traction and the third group underwent continuous traction. Treatment was performed in fifteen sessions over three weeks. Patients were evaluated before treatment, after treatment and in the 3rd month after treatment. The visual analog scale (VAS), Oswestry low back pain disability questionnaire, LANSS pain scale (LANSS), modified lumbar Schober, finger-floor distance (FFD), paravertebral muscle spasm and lateral flexion were evaluated. Patients were compared within and between groups.

**Results:** When all groups are compared before treatment with after treatment and 3 month check-up, the LANSS score did not have significant improvement. The VAS, Oswestry, lumbar Schober, FFD and paravertebral muscle spasm scores significantly improved but there were no statistically significant differences between the groups.

**Conclusion:** In our study, no statistically significant superiority was shown for intermittent traction using 25-50% of body weight over continuous application using 25% of body weight. Additionally, both types of traction did not have statistically significant superiority to placebo traction application using 10-20% of body weight.

**Keywords:** Lumbar disk hernia, physical therapy modality, traction

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda lomber disk hernisi tanısı alan hastalarda fizik tedavi modalitelerinden biri olan traksiyon tedavisinin, sürekli, intermittant ve plasebo olarak uygulandığında, ağrı ve fonksiyonel duruma etkisini ve kendi aralarındaki üstünlüklerini araştırdık.

**Yöntem:** Prospektif, randomize kontrollü yapılan çalışmamıza, klinik değerlendirme ve çekilen lomber MRG sonucunda lomber disk hernisi tanısı konan 90 hasta alındı, 30 kişilik rastgele üç gruba ayrıldı. Her gruba traksiyon öncesi lumbosakral hotpack ve paravertebral ultrason uygulandı, bel karın izometrik güçlendirme egzersizleri öğretildi. Gruplardan birincisine plasebo traksiyon, ikincisine intermittant traksiyon, üçüncüsüne sürekli traksiyon uygulandı. Tedavi üç hafta boyunca onbeş seans olarak yapıldı. Hastalar tedaviden önce, tedaviden sonra ve üçüncü ayda değerlendirildi. Görsel Analog Ölçeği (GAÖ), Oswestry bel ağrısı değerlendirmesi, LANNS skalası, modifiye lomber Schober, el-parmak zemin mesafesi (EPZ), lumbosakral paravertebral kas spazmı ve lateral lomber fleksiyon değerlendirildi. Hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası ve 3. ay kontrollerinde tüm gruplarda LANNS nöropatik ağrı skorunda anlamlı düzelmeye olmadı. Görsel Analog Ölçeği, Oswestry bel ağrısı değerlendirmesi, modifiye lomber Schober, EPZ ve lumbosakral paravertebral kas spazmı skorları anlamlı düzeldi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızda lomber disk hernisinde vücut ağırlığının %25-50'sinin kullanıldığı intermittant traksiyon uygulamasının vücut ağırlığının %25'nin kullanıldığı sürekli uygulamasından istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü gösterilemedi. Ayrıca her iki traksiyon tipinin de vücut ağırlığının %10-20'sinin kullanıldığı plasebo traksiyon uygulamasından istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Lomber disk hernisi, fizik tedavi modalitesi, traksiyon

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Çağrı Kılıç; Başak Medicine Center, Ankara, Turkey.

Phone/Telefon: +90 (312) 269 17 17 e-mail/e-posta: drckfb@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 01.06.2020

Accepted/Kabul: 18.02.2021

Published Online/Online Yayın: 24.02.2021

## Introduction

The lumbar vertebral column, which accounts for 25% of the entire spine length, consists of five active vertebrae.<sup>1</sup> Lumbar disk hernia is a clinical tableau characterized by low back and leg pain occurring due to compression of the lumbar spinal nerve root by a disk. Though not as common as supposed, it is a cause of acute, chronic or recurrent low back pain.<sup>2</sup> Nearly 60-80% of adults experience low back pain in at least one period of their lives. However, generally, the prevalence of lumbar disk hernia in society is reported as 1-3%. Lumbar radiculopathy occurs more often in the fourth and fifth decades of life. In males the prevalence of lumbar disk hernia is 2%, while it is 1.5% in females.<sup>3,4</sup> The most significant risk factors are physical activity, intense sport, lifting weights, frequent rotation of the trunk, exposure to vibration, age, tall height, obesity, smoking, psychological and genetic factors.<sup>3,5</sup> Lumbar disc hernias are a pathological process, often caused by degeneration of the lower lumbar vertebrae, which carry the load of the body. The annulus of the nucleus pulposus ruptures, causing hernia.<sup>6</sup> According to general opinion, the basic event in the pathogenesis of disk herniation is degeneration of the disk.

With the occurrence of lysosomal enzymes, the balance between proteoglycan synthesis and depolymerization is disrupted. Fluid intake increases as a result of proteoglycan degradation. Thus, increasing intradiscal pressure weakens the annulus and causes formation of herniation.<sup>7</sup> Diagnosis is generally made with clinical history and physical examination, but radiological assessment is important. In the acute period of the disease, the basis of treatment is controlled physical activity. In acute painful situations, it may be necessary to rest in bed in an appropriate position for a few days. Another important part of treatment is medical treatment. Medical treatment applies physiotherapy modalities to patients with uncontrolled pain and begins a rapid exercise program. Patients with mechanical low back pain, especially disk herniation patients, need to be included in "low back school" programs to protect their lower back against injury, take responsibility for their lower back and prevent recurrence, after the acute period has passed. Patients with cauda equina syndrome or progressive neurological deficits require emergency surgical interventions.<sup>8,9</sup> Physiotherapy methods, various physiotherapy modalities commonly used in the treatment of disc hernia help with early mobilization by healing symptoms such as pain and spasm. Physiotherapy modalities used for this purpose include superficial heat (hot and cold), traction, biofeedback, electrotherapy, acupuncture, exercise and corsets.<sup>10</sup>

Traction is a pulling technique applied to a part of the body to stretch soft tissue, widen joint intervals or separate fractured bone fragments from each other. Treatment of painful spinal column diseases with traction is a method used since the first ages, though it has begun to be used more commonly in the last 50 years.<sup>11,12</sup>

Traction may be beneficial to resolve causes of mechanical pain like root nerve compression and irritation due to herniated disk mass or osteophytes, degeneration of cartilage in facet joints and synovitis development, facet subluxation, locking, compression of synovial membrane, stress on anterior or posterior longitudinal ligament and capsule, and muscle spasm.<sup>12,13</sup> In our study, the physiotherapy modality of traction was applied continuously and intermittently to patients with lumbar disk hernia diagnosis and we researched in terms of pain, clinical and functional status, and the superiority of each treatment method compared to placebo traction.

## Methods

Our study received permission from Izmir Atatürk Education and Research Hospital Chief of Staff Local Ethics Committee (Decision No: 624, Date: 04/06/2009). The study included 90 patients attending Physiotherapy clinic in between April 2009 and December 2009 with complaint of low back-leg pain, with lumbar disk hernia diagnosis due to clinical assessment and MRI and was planned as a prospective, randomized, and controlled study. Those with aorta aneurysm, cauda equina compression, spondylolisthesis, severe osteoporosis, primary or metastatic spinal tumor, osteomyelitis, tuberculosis, inflammatory or infectious diskitis, spinal fracture, severe CVS disorder, sequestered disk or medulla compression, umbilical, hiatal or inguinal hernia, previous spinal surgery and pregnant cases were excluded from the study. Demographic features of the patients were similar. The treatment groups were created with 30 random individuals.

Mean age of cases in the first group was 38.26±11.34 years (17 males, 13 females), mean age of cases in the second group was 36.63±11.53 (13 males, 17 females), while mean age of cases in the third group was 41.33±14.07 years (19 males, 11 females). There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean age, body mass index, mean duration of illness and gender. Each group had heat pack applied to the lumbosacral region for 15 minutes and then paravertebral ultrasound 1.5 w/cm for 10 minutes before traction. The first group (30 patients) had placebo traction (pulling force of 15-20% of body weight for 30 minutes), the second group (30 patients) had intermittent traction (pulling force beginning at 25% of body weight and increasing until limit of toleration with maximum weight of 50% body weight, applied for 30 minutes with 40 s pull and 10 s relaxation periods), and the third group (30 patients) had continuous traction (pulling force up to 25% of body weight for 1 hour) applied. In all three groups, the first day of treatment started with 10 minutes and the duration of treatment was gradually extended. Patients completing the treatment and follow-up periods were evaluated before treatment, after treatment and 3 months later. Pain severity was evaluated with the visual analog scale (VAS) and Oswestry low back pain disability questionnaire,

neuropathic pain was evaluated with the LANSS pain scale (LANSS), and physical status was evaluated with the finger-floor distance (FFD), paravertebral muscle spasm (PVMS), lumbar lateral flexion and modified lumbar Schober scale. Among the evaluation methods used in the study, VAS was measured in millimeters, FED, lateral flexion and Schober in centimeters, PVMS and LANSS as positive or negative. In addition, the VAS was evaluated in three situations: resting, nighttime and movement. Patients were compared within and between groups. The study was completed in accordance with the Helsinki Declaration. Patients were informed about the procedures and patient consent forms were obtained.

### Statistical Analysis

For statistical analysis, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program was used. For group assessments, one-way ANOVA test was used for variables with normal distribution and the Kruskal Wallis test was used for variables without normal distribution. If differences were present, the Mann Whitney U test was used to compare two groups. The chi-square test was used to research the differences between categorical variables in the groups. For comparison of repeated measurements within the groups, ANOVA was used for comparison of measurements with normal distribution. The Bonferroni multiple comparison test was used to determine which measurements cause the difference, if significant differences were present. To compare categorical variables within the groups, the McNemar chi-square test was used. For all statistical analyses, the limit of significance was assessed as ( $p < 0.05$ ).

### Results

There were no statistically significant differences between the groups in terms of mean age, body mass index, mean disease duration and sex, respectively ( $p = 0.333$ ,  $p = 0.144$ ,  $p = 0.944$ ,  $p = 0.285$ ). In the first group, the FFD was mean 23.5 cm initially, and this value fell to 10.53 after treatment ( $p < 0.001$ ). In group 2 and 3 significant reductions were observed ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). In Group 2 the initial FFD was 23.2 cm, while it fell to 11.03 cm after treatment, while in Group 3 these values were 23.5 cm and 11 cm, respectively. Statistically significant improvements were observed in all three groups after physiotherapy compared to initially for modified Schober and paravertebral lumbar muscle spasm ( $p < 0.05$ ). When lumbar lateral flexion ( $p = 0.763$ ), modified lumbar Schober ( $p = 0.669$ ), finger to floor distance ( $p = 0.844$ ), lumbosacral paravertebral muscle spasm ( $p = 0.538$ ) and straight leg raise test ( $p = 0.343$ ) improvements were compared between the groups after physiotherapy, there were no statistical differences observed (Table 1). In all three groups, when the severity of pain at rest, at night and when moving are evaluated, the VAS scores showed a statistically significant reduction after physiotherapy ( $p < 0.001$ ). The Oswestry score

measuring disability showed significant improvement after physiotherapy compared to before in all three groups ( $p < 0.001$ ). The LANSS score determining the presence of neuropathic pain showed no differences within the groups in the three groups ( $p > 0.05$ ). Evaluations after physiotherapy showed no statistically significant differences between severity of pain at rest ( $p = 0.447$ ), at night ( $p = 0.653$ ) and when moving ( $p = 0.661$ ), Oswestry Low back pain disability scores ( $p = 0.347$ ) and neuropathic pain presence assessed with LANSS ( $p = 0.856$ ) between the groups (Table 2). Comparisons within and between groups at check-ups 3 months later observed the FFD was 10.5 cm in the first group, 10.7 cm in the second group and 11.73 cm in the third group. Compared with initial values, there were significant reductions in FFD for all three groups at 3<sup>rd</sup> month control ( $p < 0.001$ , for all). Lateral flexion improved from 46.1 cm to 45.0 cm in the first group; however, this was not statistically significant ( $p = 0.569$ ). In the second and third groups, statistically significant improvements were observed within the groups, respectively ( $p = 0.006$ ,  $p < 0.001$ ). The modified Schober and paravertebral lumbar muscle spasm showed significant improvement at 3-month check-up compared to initial values for all three groups ( $p < 0.05$ ). The proportion of patients with paravertebral muscle spasm was 80.6% in the 1<sup>st</sup> group initially, while this improved to 0% at the end of the 3<sup>rd</sup> month. For patients in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, the proportion with PVMS in the 3<sup>rd</sup> month was 10%. When the lumbar lateral flexion, modified lumbar Schober and FFD measurements and lumbosacral paravertebral muscle spasm are compared between the groups in the 3<sup>rd</sup> month after treatment, no statistically significant difference was observed ( $p > 0.05$ ) (Table 3). Mean VAS value for resting pain was 39.7 mm in the 1<sup>st</sup> group initially and reduced to 16.5 mm at the end of the 3<sup>rd</sup> month. In the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, this value fell to 14.8 mm and 15.3 mm. In all three groups, the improvement in resting pain was found to be statistically significant compared to initial values ( $p < 0.001$ ). Mean VAS value for night pain was 10.1 mm in the 1<sup>st</sup> group, 5.8 mm in the 2<sup>nd</sup> group and 8.1 mm in the 3<sup>rd</sup> group and compared to initial values the measurements in the 3<sup>rd</sup> month showed significant reduction in all three groups ( $p < 0.001$ ). The movement pain and Oswestry score in all three groups showed significant improvement in the 3<sup>rd</sup> month ( $p < 0.001$ ). Only the proportion of patients with neuropathic pain determined with the LANSS score did not show improvement within the groups for all groups ( $p = 1.000$ ). In the 3<sup>rd</sup> month after physiotherapy, when the pain severity values at rest, at night and when moving VAS are compared between the groups, there was no difference between the groups. There was no statistically significant difference identified between the three groups in terms of Oswestry low back pain disability scores and presence of neuropathic pain evaluated with the LANSS ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

**Table 1.** Comparison within and between groups for finger-floor distance measurement, paravertebral muscle spasm, lateral flexion and modified lumbar Schober values at first check-up after physiotherapy

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		p
	Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		
	BT	AT	BT	AT	BT	AT	
<b>FFD (cm)</b>	23.5±6.1	10.53±4.2	23.2±6.7	11.03±3.7	23.5±5.7	11.0±3.6	0.844
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>L. Flex. (cm)</b>	46.1±7.3	44.7±2.7	47.6±2.9	44.6±2.5	47.4±3.1	44.3±2.6	0.763
	p=0.568		p=0.077		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>M. Schober (cm)</b>	6.5±1.5	7.50±1.52	6.1±1.1	7.18±1.40	6.1±1.2/	7.32±1.14	0.669
	<b>p=0.029</b>		<b>p=0.017</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>PVMS, n(%)</b>							0.538
(+)	29(96.7)	5(16.7)	28(93.3)	3(10)	25(83.3)	3(10)	
(-)	1(3.3)	25(83.3)	2(6.7)	27(90)	5(16.7)	27(90)	
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		

FFD: Finger-floor Distance, PVMS: Paravertebral Muscle Spasm, SD: Standard Deviation, BT: Before Treatment, AT: After Treatment

**Table 2.** Comparison within and between groups for pain scores, LANSS pain scale, Oswestry low back pain disability questionnaire and visual analog scale results after physiotherapy

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		p
	Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		
	BT	AT	BT	AT	BT	AT	
<b>Pain at rest</b>	39.7±8.0	16.0±6.0	40.7±8.0	15.3±7.5	39.5±8.4	13.8±6.5	0.447
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Pain at night</b>	32.3±8.7	9.8±7.1	31.2±7.7	8.6±7.3	31.7±7.7	8.3±5.1	0.653
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Pain when moving</b>	69.8±8.7	30.3±5.5	68.3±7.7	28.8±7.1	70.2±9.2	29.8±6.6	0.661
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Oswestry score</b>	0.47±0.03	0.4±0.002	0.47±0.02	0.34±0.02	0.47±0.03	0.34±0.03	0.347
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>LANSS, n(%)</b>							0.856
(+)	3(10)	3(10)	2(6.7)	2(6.7)	3(10)	2(6.7)	
(-)	27(90)	27(90)	28(93.3)	28(93.3)	27(90)	28(93.3)	
	p=1.000		p=1.000		p=0.856		

BT: Before Treatment, AT: After Treatment, SD: Standard Deviation

**Table 3.** Comparison within and between groups for finger-floor distance measurement, paravertebral muscle spasm, lateral flexion and modified lumbar Schober values at check-up after three months after physiotherapy

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		p
	Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		
	BT	AT	BT	AT	BT	AT	
<b>FFD (cm)</b>	23.5±6.1	10.5±4.0	23.2±6.2	10.7±4.0	23.5±5.7	11.7±2.93	0.393
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>L. Flex (cm)</b>	46.1±7.3	45.0±2.6	47.6±2.9	43.4±7.79	47.4±3.1	44.26±2.87	0.514
	p=0.569		p=0.006		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>M. Schober (cm)</b>	6.5±1.5	7.8±1.5	6.2±1.2	7.6±1.7	6.1±1.2	7.4±1.3	0.621
	<b>p=0.003</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>PVMS, n(%)</b>							0.800
(+)	25(83.3)	0(0)	28(93.3)	3(10)	25(83.3)	3(10)	
(-)	5(16.7)	30(100)	2(6.7)	27(90)	5(16.7)	27(90)	
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		

FFD: Finger-floor Distance, PVMS: Paravertebral Muscle Spasm, SD: Standard Deviation, BT: Before Treatment, AT: After Treatment

**Table 4:** Comparison within and between groups for pain scores, LANSS pain scale, Oswestry low back pain disability questionnaire and visual analog scale results three months after physiotherapy

	Group 1 (n=30)		Group 2 (n=30)		Group 3 (n=30)		p
	Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		
	BT	AT	BT	AT	BT	AT	
<b>Pain at rest</b>	39.7±8.0	16.5±7.3	40.7±8.0	14.8±7.0	39.5±8.4	15.3±6.6	0.719
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Pain at night</b>	32.3±6.9	10.1±8.6	31.2±7.7	5.8±6.9	31.7±7.79	8.7±5.6	0.071
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Pain when moving</b>	69.8±8.79	29.5±7.5	68.3±7.7	29.1±6.8	70.2±9.7	32.6±6.9	0.116
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>Oswestry score</b>	0.5±0.03	0.4±0.02	0.47±0.02	0.34±0.02	0.47±0.03	0.35±0.023	0.100
	<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
<b>LANSS, n(%)</b>							
(+)	3(10)	3(10)	2(6.7)	2(6.7)	3(10)	2(6.7)	0.856
(-)	27(90)	27(90)	28(93.3)	28(93.3)	27(90)	28(93.3)	
	p=1.000		p=1.000		p=1.000		

BT: Before Treatment, AT: After Treatment, SD: Standard Deviation

## Discussion

In our study, we used applications of continuous and intermittent traction, a physiotherapy modality, for patients with diagnosis of lumbar disk hernia and researched these treatments in terms of pain, clinical and functional status and the superiority compared to placebo traction.

The majority of lumbar disk hernias are observed from 30-55 years of age, though it may be seen in adolescents and the elderly.<sup>14</sup> In our study, the mean ages in the groups complied with the literature and were 38 years in Group 1, 36 years in Group 2 and 41 years in Group 3.

Occupational groups where low back pain is frequently observed include occupations requiring intense physical labor power, lifting, turning, lifting while turning, long duration sitting and driving vehicles.<sup>15</sup> In our study, there was no statistically significant difference between the groups in terms of occupational distribution. There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean age, body mass index, mean duration of illness and gender. In our study, the FFD, modified Schober, paravertebral lumbar muscle spasm and lumbar lateral flexion showed statistically significant amelioration in all three groups after physiotherapy compared to initial values. It was observed the improvement continued at 3-month check-up. However, when the improvements in these clinical parameters were compared between the three groups, there was no significant difference found. Resolution of pain and paravertebral muscle spasm and their clinical reflections of FFD, and modified Schober were identified to improve in all three groups. These improvements may be explained by the effect of infrared, ultrasound, traction and exercises on patients. In the literature, it is stated that traction may resolve spasms caused by the sensorio-motor reflex route, with an effect similar to massage on muscles during stretch-relaxation periods.<sup>11,12</sup>

Leventoğlu et al. researched the efficacy of 40 traction sessions on 34 patients with acute lumbar disk hernia diagnosis by randomizing patients into two groups. They applied traction with 50% body weight force for 30 minutes in the study group and maximum 20% of body weight force in the control group.

All patients additionally had NSAID medications, surface heating, TENS and low back exercise programs organized. Check-ups at 2, 4 and 12 weeks identified clear improvements in pain severity, FFD findings in the 2 groups; however, there were no significant differences between the treatment groups, similar to our study. Additionally, linked to this, the patients had improved functional capacity with reduced disability identified.<sup>16</sup> Matthews et al. performed a double-blind study applying traction to 27 sciatica patients. The traction group comprised 13 patients, while there were 14 patients in the control group. Both groups had traction treatment 5 days per week for 3 weeks for 30 minutes per session and a total of 15 sessions. While 36 kg traction was applied to the treatment group, the control group had very low weight not exceeding 9 kg traction. Patients were evaluated with straight leg raise test and verbal pain criteria.

Improvement in mean pain scores were identified for 28.8% of cases in the treatment group and 18.9% of cases in the control group. In terms of results between the groups, though a statistically significant difference was not identified, patients tended to improve with traction treatment.<sup>17</sup> In our study, in the three groups, resting, nighttime and movement pain severity and Oswestry scores evaluating disability showed significant reductions after physiotherapy; however, there was no significant difference found between the groups. The LANSS score determining the presence of neuropathic pain did not show differences within the groups for the three groups. Similar results to our study were obtained in a study of 61 patients with subacute lumbar disk hernia treated in 2 groups. The first group had 10 sessions of intermittent traction therapy, while the second group had 10 sessions



of placebo traction (pulling force 10-20% of body weight). The results of the study identified significant improvements in Oswestry score and VAS in both groups after treatment; however, there was no statistically significant difference identified between the two groups.<sup>18</sup> Treatment with physiotherapy and combined treatment was not identified to have a significant effect on neuropathic pain in patients in the three groups. The probable reason for this is that the mechanism of neuropathic pain is different to the mechanism of mechanical pain and may be a more chronic process. In a study conducted on patients with acute lumbar disc herniation, traction, ultrasound, and low-dose laser applications were compared before and 3 months after treatment.<sup>19</sup>

Though there is no consensus about the application of traction treatment, generally weight, duration and traction type are considered. In our study the placebo traction group had 10-20% of body weight force, the intermittent traction group began with 25% body weight and increased to a maximum of 50% body weight pulling force administered with 40 s pull and 10 s relaxation periods for 30 minutes, and the continuous traction group had 25% body weight force applied for 1 hour. The first day of treatment began with 10 minutes and the treatment durations were gradually increased. Our reason for increasing both the duration and the pulling force in stages as treatment parameters is to observe the patient's tolerance and to prevent any complications that may develop after traction. We took care that the pulling force did not exceed 45 kg, because forces above 45 kg are reported to limit breathing in the chest cage and venous return and affect cardiovascular status.<sup>20</sup>

In references it is recommended that intermittent traction is better tolerated and that it be applied for patient comfort, while in our study both continuous and intermittent traction applications were well tolerated.<sup>21</sup> The use of combined treatment in lumbar disk hernia patients may cause problems in interpreting the efficacy of the treatments used.<sup>16,22,23</sup>

Considering this situation, it is difficult to clearly reveal the effect of traction on the treatment results in our study.

As a conclusion, in our study using 25-50% body weight for intermittent traction and 25% body weight for continuous traction for lumbar disk hernia, no statistically significant superiority was shown. Additionally, both types of traction were not identified to have statistically significant superiority to placebo traction using 10-20% of body weight. Nearly 50% of acute disk hernia fully heal as a result of natural progression in a few weeks independent of treatment and adding other conservative treatments and exercise programs apart from traction prevents determination of the clear effect of traction. Traction should not be a treatment modality used on its own, but it is considered to be more effective as a part of a treatment program including other physiotherapy methods. There is a need for well-planned placebo-controlled randomized studies

to evaluate the type, duration and pulling force in traction.

### Compliance with Ethical Standards

The study received permission from Izmir Atatürk Education and Research Hospital Chief of Staff Local Ethics Committee, decision no: 624, date: 04/06/2009. Written informed consent was obtained from all study participants.

### Conflict of Interest

The authors report no conflicts of interest.

### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

### Financial Disclosure

None

### References


1. Demir Ş. Taştekin N, Birtane M. Lomber omurganın biyomekaniği. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2011;4(1):6-11.
2. Dündar Ü, Kavuncu V. Lomber disk hernisinde tanı ve tedavi. *Klinik Aktüel Tıp Derg*. 2006;11(2):45-53.
3. Akarırmak Ü. Lomber disk herniasyonlarının epidemiyolojisi. In: Akarırmak Ü, Sarı H, ed. *Lomber Disk Hernileri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001:22-31.
4. Baldwin NG. Lumbar disc disease: the natural history. *Neurosurg Focus*. 2002;13(2):E2. doi:10.3171/foc.2002.13.2.3
5. Sarper T. Bel ağrılarında epidemiyoloji. *Klinik Aktüel Tıp Derg*. 2006;11(1):10-14.
6. Özbayır T. Nörolojik travmalar. In: Karadakovan A, Aslan FE, ed. *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. Adana: Nobel Kitabevi; 2010:1245-1274.
7. Tüzün Ş. Bel ve bacak ağrıları. In: Tüzün Ş, Eryavuz M, Akarırmak Ü, ed. *Hareket Sistemi Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997:245-260.
8. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. In: Braddom RL, ed. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000:853-858.
9. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management*. Philadelphia: WB Saunders; 1995:183-217.
10. Demir PY, Ülger Ö. Lumbosakral bölge, patolojileri ve fizyoterapisi. In: Karaduman A, Yılmaz ÖT, ed. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2016:27-61.
11. Brault JS, Kappler RE, Grogg BE. Manipulation, traction and massage. In: Braddom R, ed. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Saunders; 2007:437-457.
12. Sarı H. Traksiyon. In: Oğuz H, ed. *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2004:363-373.
13. Sarı H. Traksiyon. In: Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K, ed. *Hareket Sistemi Hastalıklarında Fiziksel Tıp ve Yöntemleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:97-107.
14. Hizmetli S, Hayta E. Bel ağrısı ve disk hernileri. *Clinic Medicine*. 2007;1:38-64.
15. Berker E. Belde ağrı kaynakları. In: Özcan E, ed. *Bel Ağrısı Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002:45-933.

16. Leventoğlu F, Yılmaz H, Uğurlu H. Lomber disk hernili hastaların tedavisinde traksiyonun klinik etkinliği. *Ege Fizik Tıp ve Reh Derg.* 2004;10(1):23-28.
17. Matthews LA, Hickling J. Lumbar traction: a double-blind controlled study for sciatica. *Rheumatol Rehabil.* 1975;14(4):222-225. doi:10.1093/rheumatology/14.4.222
18. Uzunca K. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivasyonu Ve Fonksiyonel Yetersizliğin Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. Edirne, Türkiye: Trakya Üniversitesi; 2000.
19. Unlu Z, Tascı S, Tarhan S, Pabuscu Y, Islak S. Comparison of 3 physical therapy modalities for acute pain in lumbar disc herniation measured by clinical evaluation and magnetic resonance imaging. *J Manipulative Physiol Ther.* 2008;31(3):191-198. doi:10.1016/j.jmpt.2008.02.001
20. Atchison JW, Stoll S, Gilleard WG. Manipulation, traction and massage In: Braddom RL, ed. *Physical Medicine and Rehabilitation.* 1st Edition. Philadelphia: WB Saunders company; 1996.
21. DeLisa JA. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: İlkeler ve Uygulamalar.* Arasıl T, Çev-ed. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2007:1-304.
22. Yıldırım Ç, Bütün B, Çubuk M, Akyokuş A. Akut lomber disk hernilerinde intermitant traksiyon etkinliğinin klinik ve ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi. *Ege Fizik Tıp ve Reh Derg.* 2001;7(1):7-14.
23. Peker Ö. Lomber disk hernilerinde fizyoterapinin etkinliğinin klinik ve MRG ile değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg.* 1995;9(1):77-87.

## Araştırma Makalesi | Research Article

# KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMUNDA AGRESİF MEDİKAL VE FİZİK TEDAVİNİN İYİLEŞME SÜRECİNE ETKİSİ

## THE EFFECT OF AGGRESSIVE MEDICAL AND PHYSICAL THERAPY ON THE HEALING PROCESS IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

 Ebru YILMAZ\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Kocaeli, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), ağrılı bölgedeki otonom ve inflamatuvar değişiklikleri temsil eden belirtilerin varlığı ile diğer kronik ağrı durumlarından ayrılır. Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisi farmakolojik tedavi, fizik tedavi, mesleki ve psikolojik tedavilerin kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, Tip 1 KBAS hastalarında agresif medikal ve fizik tedavinin iyileşme sürecine etkisini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Tip 1 KBAS tanısı olan 75 hasta (40 kadın, 35 erkek) retrospektif olarak toplandı. Tüm hastalara medikal ve fizik tedavi verilmişti. Tedavilerden önce, tedavilerden 1 ve 3 ay sonra hastaların sağlık durumu (çok iyi, iyi, orta, kötü, çok kötü) ile görsel analog skala (GAS) değerleri geriye yönelik tıbbi kayıtlardan toplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 53±11,30 yıl idi. Tedaviden önce, tedaviden 1 ve 3 ay sonraki GAS skorları sırasıyla 8,59 ± 0,50, 0,49±0,50 ve 0,49±0,50 idi. Tedaviden sonra 1. ve 3. aydaki GAS skorları, başlangıçtaki GAS düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (p<0,001). Tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonraki sağlık durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

**Sonuç:** Altta yatan herhangi bir patolojiyi gözden kaçırmamak ve bunları tamamen ortadan kaldırmak için mevcut tedavilerin kombinasyonunun iyi sonuçlar sağlayabileceği görülmektedir. Ayrıca, erken ve uygun tedavi, sendromun çözülmesine ve uzun süreli ağrının, fonksiyon kaybının ve sakatlığın önlenmesine yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kompleks bölgesel ağrı sendromu, medikal tedavi, fizik tedavi

### ABSTRACT

**Objective:** Complex regional pain syndrome (CRPS) differs from other chronic pain situations together by the presence of symptoms representing inflammatory and autonomic alterations in the painful area. The treatment of CRPS requires a multidisciplinary approach that includes a combination of pharmacological, physical, occupational, and psychological therapies. Therefore, the aim of the study is to evaluate the effect of aggressive medical and physical therapy on the recovery process in patients with CRPS type 1.

**Methods:** Seventy five patients (40 female, 35 male) with CRPS type 1 were retrospectively analyzed. All patients were treated with medical and physical therapy. The state of health (very good, good, moderate, bad, very bad) and visual analog scale (VAS) scores before the treatments, 1 and 3 months after the treatments were collected from medical records.

**Results:** In the study, the average age of patients was 53±11.30 years. The VAS scores in the baseline, 1, and 3 months after the treatments were 8.59±0.50, 0.49±0.50, and 0.49±0.50, respectively. The VAS scores in the 1 th and 3 th month following the therapies statistically significantly reduced according to the baseline (p<0.001). There a was statistically significant difference between the state of health scores before the treatments and after the treatments at the 3th month (p<0.001).

**Conclusion:** It is seemed that a combination of the current treatments may provide good results in order not to miss any underlying pathology and to eliminate them completely. Moreover, early and appropriate treatment can help resolve the syndrome and prevent prolonged pain, loss of function, and disability.

**Keywords:** Complex regional pain syndrome, medical treatment, physical therapy

## Giriş

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), genellikle üst ve alt ekstremiteleri etkileyen olağan dışı bir ağrı durumudur. Kompleks bölgesel ağrı sendromu, şiddetli ağrı, otonomik vazomotor ve sudomotor disfonksiyon (etkilenmiş ekstremitelerde terleme, cilt renginde ve sıcaklığında değişiklikler), ciltte ve subkutan dokularda ödem, ciltte ve kemikte distrofik değişiklikler, etkilenen ekstremitede aktif ve pasif hareketlerin bozulması ve psikolojik değişiklikleri içeren klinik semptomların bütünü olarak tanımlanmaktadır. İki tür KBAS çeşidi vardır. Tip 1 KBAS en yaygın olanıdır ve bir ekstremitede yaralanmasından sonra gelişir. Kozalji olarak da adlandırılan Tip 2 KBAS genellikle periferik sinir yaralanması sonrası gelişen yanıcı ağrı olarak tarif edilmektedir.<sup>1</sup>

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, 37-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı 2 ile 4 arasında değişmektedir. Tip 1 KBAS insidansı kırık sonrası %1-2, beyin yaralanmaları sonrası %12, miyokard infarktüsü sonrası %5'tir. Tip 2 KBAS insidansı ise periferik sinir yaralanmasından sonra %4'tür. Tip 1 KBAS'da en önemli tetikleyici faktör, ekstremitenin distal kısmını etkileyen travmadır (%65). Özellikle %16-46 kırık sonrası, %3-24 ameliyat sonrası (örneğin; karpal tünel cerrahisi sonrası, Dupuytren kontraktürü için fasiyektomi sonrası), %8-18 kontüzyon, immobilizasyon ve aşırı yüklenme sonrası gelişir. Bu hastalarda sinir hasarı kanıtı olmaksızın asimetrik distal ekstremitte ağrısı ve ödemi vardır.<sup>1</sup>

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, semptomların süresine bağlı olarak üç aşamaya ayrılır. Faz I (Akut faz: 0-3 ay): Bu faz, esas olarak ağrı/duyusal anormallikler (allodini ve hiperaljezi gibi), vazomotor disfonksiyon belirtileri, belirgin ödem ve sudomotor yetmezlik ile tanımlanır. Bu faz medikal tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Faz II (Distrofik faz: 3-9 ay): Bu faz, daha belirgin ağrı/duyusal anormallikler, vazomotor disfonksiyonun daha baskın hale gelmesi (cilt rengi değişiklikleri, sıcaklık asimetrisi, cilt rengi dissimetrisi gibi), önemli motor/trofik değişiklikler (hareket açıklığında azalma, güçsüzlük, titreme, distoni gibi motor işlev bozuklukları ve saç/tırnak/deride trofik değişiklikler) ile tanımlanır. Bu aşamada kemik mineral kaybı (periartiküler osteopeni) ve X-Ray görüntülemeye yamalı osteoporoz vardır. Faz III (Atrofik faz: 9-18 ay): Bu faz, azalmış ağrı/duyusal anormallikler, sürekli vazomotor bozukluk ve belirgin derecede artmış motor/trofik değişiklikler olarak tanımlanır.<sup>1</sup>

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır:

a) Medikal tedavi (topikal analjezikler, kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar, kalsitonin, bifosfonatlar, kalsiyum kanal blokerleri, sempatolitik ilaçlar, serbest radikal temizleyiciler, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, deri altı botulinum toksin enjeksiyonu);

b) Egzersiz ve fizik tedavi (eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri, girdap banyo, kontrast banyo, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu = TENS) ve

c) Girişimsel tedaviler (sempatik sinir blokajı, kimyasal ve cerrahi sempatektomi, spinal kord stimülasyonu, spinal

pompalar, derin beyin uyarımı, cerrahi). Tedavinin primer hedefleri erken teşhis ve tedavi, ağrıyı hafifletme, fonksiyonel düzelme ve psikolojik iyileşmedir.<sup>1</sup>

Klinik kanıtlar, semptomların kronikleşmesini önlemek için her hastanın erken ve agresif bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Tedavi, farmakolojik tedavi, fizik tedavi, mesleki ve psikolojik tedavilerin kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.<sup>2-4</sup> Birkaç farklı sınıfı (oral kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve bifosfonatlar gibi) içeren multimodal bir farmakolojik rejimin daha üstün olabileceği ve fiziksel tedavilerin (örneğin; masaj, elevasyon, TENS, kontrast banyo, etkilenen ekstremitenin eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri) KBAS olan hastalarda rehabilitasyon sürecinde önemli bir yere sahip olduğu önerilmektedir.<sup>5</sup> Bu nedenle, bu çalışmanın amacı Tip 1 KBAS olan hastalarda agresif tıbbi ve fizik tedavinin iyileşme sürecine etkisini değerlendirmektir.

## Yöntem

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2019 - Aralık 2019 tarihleri arasında Kocaeli Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne başvuran Tip 1 KBAS tanısı olan hastaların tıbbi kayıtlarının analizine dayanmaktadır. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır (Karar No: KOU GOKAEK 2017/104). Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya Tip 1 KBAS tanısı olan 75 hasta (40 kadın, 35 erkek) dahil edildi. Hastaların tanısı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin Tip 1 KBAS için tarif edilen klinik tanı kriterlerine göre yapılmıştı (6). Enfeksiyon ve romatolojik durumları dışlamak için tüm hastaların tam kan sayımına, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum romatoid faktör (RF) seviyelerine bakılmıştı. Tüm hastaların alçı çıkarıldıktan hemen sonra etkilenen ekstremitelerinde belirgin ağrı, şişlik, ödem ve hareket kısıtlılığı ile başvurduğu kaydedilmişti (Şekil 1).



Şekil 1. Sol el ve ayakta belirgin ödem

Ayrıca radyografik görüntülemeye tüm hastalarda yamalı osteoporoz saptanmıştı (Şekil 2). Hastaların tamamına poliklinik başvurusunda tanısı konulduktan hemen sonra aynı medikal ve fizik tedavi başlanmıştı. Tüm hastalar, oral kortikosteroid olarak metilprednizolon (günde 20 mg ile başlanıp 4 günde bir 4 mg azaltılarak 20 gün süreyle), Pregabalin (75 mg/günde iki kez 3 ay boyunca), bifosfanat grubundan alendronat sodyum (70 mg/haftada bir kez bir

yıl), kalsiyum ve Vitamin D3 (1200 mg ve 800 IU/günde bir kez bir yıl) ile tedavi edilmişti.



Şekil 2. Yamalı osteoporozun radyolojik görüntüsü

Ayrıca kontrast banyo (4 dakika sıcak su (38°C) ve ardından bir dakika soğuk su (4°C) periyotları, toplamda 20 dakika), girdap banyo (15 dakika), TENS (20 dakika), egzersiz programını (etkilenen ekstremiteleri içeren eklem hareket açıklığı egzersizi, germe ve güçlendirme egzersizleri günde 3 kez 10 tekrar) içeren fizik tedavi yöntemleri tüm hastalara 3 hafta süreyle verilmişti. Tüm fizik tedaviler, Fizik Tedavi bölümünde, alanında uzman iki fizyoterapist tarafından yapılmıştı.

Yaş, cinsiyet, semptom süresi, etkilenen ekstremiteler, etkilenen taraf, ilgili kemik, etiyojisi, tedavilerden önce, tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki sağlık durumu (çok iyi, iyi, orta, kötü, çok kötü) ile görsel analog ölçeğine (GAS) göre ağrı şiddeti skorları tıbbi kayıtlardan toplandı. Görsel analog ölçeği, yetişkin popülasyonda yaygın olarak kullanılan tek boyutlu bir ağrı yoğunluğu ölçüsüdür. Ağrı yoğunluğu için, ölçek en yaygın olarak "ağrı yok" (0 puan) ve "olabildiğince kötü ağrı" veya "akla gelebilecek en kötü ağrı" (10 puan) ile değerlendirilir.<sup>7</sup> Sağlık durumu, azalmış ağrı, ödem ve hiperaljezi veya allodini ile cilt renginde, eklem hareket açıklığında ve ekstremiteler işlevselliğinde iyileşmeyi içeriyordu.

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerin karşılaştırmasında Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı, kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. İlgili iki grup arasındaki farklılıkları test etmek için bir marjinal homojenlik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi

tüm değerler için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi, etkilenen ekstremiteler, etkilenen taraf, etiyojileri ve ilgili kemik kırığı gibi demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Grup (n=75)
<b>Yaş (yıl)</b>	53±11,30
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	40 (%53,3)
Erkek	35 (%46,7)
<b>Etkilenen taraf</b>	
Üst	54 (%72)
Alt	21 (%28)
<b>Etkilenen ekstremiteler</b>	
Sağ	38 (%50,7)
Sol	37 (%49,3)
<b>Semptom süresi (ay)</b>	2,02±1,00
<b>Etiyojisi</b>	
Düşme	61 (%81,3)
Trafik kazası	8 (%10,7)
İş kazası	6 (%8)
<b>İlgili kemik fraktürü</b>	
Distal Radius	30 (%40)
Proksimal Radius	9 (%12)
Humerus	14 (%18,7)
Distal Tibia	9 (%12)
Talus	7 (%9,3)
Kalkaneus	4 (%5,3)
Kuneiform	1 (%1,3)
Falanks	1 (%1,3)

Hastaların yaş ortalaması 53±11,30 idi. Tüm hastaların %53,3'ü (n=40) kadın ve %46,7'si (n=35) erkekti. Ortalama semptom süresi 2,02±1,00 aydı. Etkilenen ekstremiteler %72 üst (n=54) ve %28 alt (n=21) idi. Etiyojisi %81,3 düşme (n=61), %10,7 trafik kazası (n=8) ve %8 iş kazası (n=6) idi. İlgili kemik kırığı, %40 distal radius (n=30), %12 proksimal radius (n=9), %18,7 humerus (n=14), %9,3 talus (n=7), %5,3 kalkaneus (n=4), %1,3 kuneiform (n=1) ve %1,3 falanks (n=1) idi. Başlangıçtaki ve tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki ortalama GAS değerleri sırasıyla 8,59±0,50, 0,49±0,50 ve 0,49±0,50 idi (Tablo 2). Tedavileri takiben 1. ve 3. aydaki GAS değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı ( $p < 0,001$ ). Tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki GAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=1,000$ ). Tedavi öncesi sağlık durumu %58,7 çok kötü ve %41,3 kötü iken tedavilerden sonraki 3. aydaki sağlık durumu %50,7 çok iyi ve %49,3 iyi idi (Tablo 3). Tedavilerden önce ve tedavilerden sonraki 3. aydaki sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 2.** Tedavilerden önce ve tedavilerden 1 ve 3 ay sonraki GAS değerleri

Değişkenler	Görsel analog skala (VAS)	p
	ort. ± SS medyan (IQR)	
Tedavilerden önce <sup>a</sup>	8,59±0,50 9,00 (8,00-9,00)	<0,001*
Tedavilerden 1 ay sonr <sup>b</sup>	0,49±0,50 0,00 (,00-1,00)	
Tedavilerden 3 ay sonra <sup>b</sup>	0,49±0,50 0,00 (0,00-1,00)	

\*Friedman iki -yönlü varyans analizi, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, IQR: Interquartile range Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir.

**Tablo 3.** Tedavilerden önce ve tedavilerden 3 ay sonra sağlık durumu

Sağlık durumu	Çok kötü				p değeri
	Kötü	İyi	Çok iyi		
Tedavilerden önce	44 (%58,7)	31 (%41,3)			<0,001
Tedavilerde 3 ay sonra		37 (%49,3)	38 (%50,7)		

## Tartışma

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, ağırlı bölge içinde inflamatuvar ve otonomik bulguların varlığı ile diğer kronik ağrı durumlarından farklılık göstermektedir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu sıklıkla, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinde önemli bozukluklara yol açar. Ayrıca belirgin fiziksel ve sosyal sakatlığa neden olur.<sup>1</sup> Bu sebeple, ağrı nedeniyle fonksiyon bozukluğu gelişen hastalara uygun bakım ve rehberlik sağlamak için hekimlerin bu hastalığı fark etmesi ve tanımlaması önemlidir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişen bir hastada tedavinin temel prensipleri ağrıyı azaltmak, vasküler stazı gidermek, kontraktür gelişimini önlemek ve geç dönemde psikososyal sorunları iyileştirmektir.<sup>2</sup> Kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisi, mevcut semptomatoloji ve komorbiditelere göre birtakım medikal tedavileri ve diğer müdahalelerin kombinasyonunu içermelidir. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda, semptomatik tedavi yaklaşımından ziyade mekanizma temelli bir tedavi uygulanması daha makul görünmektedir. Bu hastaların semptom ve bulgularını değerlendirirken, klinisyenlerin altta yatan patofizyolojik mekanizmaları fark etmeleri ve bu mekanizmaları hedefleyen spesifik tedaviler kullanmaları önemlidir. Son sistematik incelemelerde, çoğu tedavinin etkinliği için hala yetersiz kanıt bulunmasına rağmen, multidisipliner tedavi ile ilgili deneyimler fazladır. İstenilen hedeflere ulaşmak için, seçilen ilaçların, fiziksel rehabilitasyon modalitelerinin, psikolojik ve davranışsal yöntemlerin özenle kullanılması gerekmektedir.<sup>4,8</sup> Bu nedenle, bu çalışmada tüm hastalara aynı medikal ve fizik tedaviyi içeren kombine tedaviler uygulanmıştı ve çalışmanın sonuçları da kombine tedavinin üstünlüğü bakımından sistematik incelemelerin verileri ile uyumluydu.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, kadınlarda erkeklere kıyasla (2-4 kat) daha fazla sıklıktadır. Çoğunlukla üst ekstremiteleri etkiler ve 30 ile 70 yaşları arasında görülür.<sup>9</sup> 38-78 yaş aralığı, kadın ve üst ekstremitelerde üstünlüğüne sahip bu çalışma literatürle uyumludur. Kemik fraktürleri, KBAS'ın gelişiminde yaygın bir tetikleyici faktördür. Üst ve alt ekstremitelerde kırıklarından sonra KBAS için belirtilmiş insidans, distal radius kırığı için %32,2, Colles kırığı için %28,1, el bileği kırığı için %7,9, skafoid kırığı için %, tibia kırığı için %30, ayak bileği kırığı için %15,2 ve beşinci metatars kırığı için %2,9'dur.<sup>10</sup> Kompleks bölgesel ağrı sendromu vakalarında en yaygın tetikleyici faktör, bu çalışmadaki çoğu hastada olduğu gibi distal radius kırığı olup literatür ile uyumludur.

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu ile ilgili bozuklukların ortaya çıkmasının nedenleri arasında doku hasarına verilen anormal reaksiyon, nörojenik inflamasyon, bozulmuş sempatik-afferent eşleşme, periferik ve merkezi ağrı duyarlılığı (sensitizasyon), endotel disfonksiyonu, somatosensoryel kortikal yeniden düzenleme, hiperaljezik priming, genetik yatkınlık ve otoimmünite yer alır.<sup>11</sup>

Başlangıç doku yaralanmasının, KBAS'ın gelişimini nasıl tetiklediği konusunda bazı çelişkiler vardır. Doku hasarı sonrası gelişen proinflamatuvar ve immünolojik reaksiyon en önemli uyarıcıdır. Enflamasyon hem enzimatik olarak siklo-oksijenaz yolu ile hem de enzimatik olmayan bir şekilde oksidatif stres yolu ile ortaya çıkabilir. Proinflamatuvar mediyatörlerin ve nöropeptidlerin (örneğin; Kalsitonin geni ile ilgili peptide (CGRP), P maddesi, bradikinin), sitokinlerin (örn; Prostaglandin E2, tümör nekroz faktörü α (TNF-α), interlökin (IL)-1β, IL-2 ve IL-6) KBAS'lı hastaların özellikle akut dönemde ilgili ekstremitelerinde, sistemik dolaşımında ve beyin omurilik sıvısında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, KBAS gelişen hastalarda doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının değiştiği (örn; bozulmuş nötrofil aktivitesi) ve mast hücre sayısı ile B hücre aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların serumunda pronositif bir etkiye neden olan immünoglobulin M ve G antikorlarında bir artış da belirtilmiştir. Proinflamatuvar ve otoimmün süreçlerin hepsi birlikte sempatik sinir sistemini ve periferik sinir liflerini uyarır.<sup>4,8,9,12</sup> Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar sadece siklooksijenaz enzimini inhibe ederken, steroidler çeşitli inflamatuvar yollarda etki gösterirler.<sup>4</sup> Bu bilgiye göre, steroidlerin KBAS tedavisinde hem ilk tetikleyici faktör gibi görünen inflamasyonu baskılamak hem de inflamasyona ikincil gelişen artmış sempatik aktiviteyi azaltmak için kullanılması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle tüm hastalara belirli süreyi içerecek şekilde doz azaltımı yapılarak steroid tedavisi uygulanmıştır ve çalışmanın sonuçları da steroidlerin KBAS tedavisinde kullanımını pozitif yönde desteklemektedir.

Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, ilgili bölgede nosiseptif lifler (Aδ ve C tipi lifler) üzerindeki katekolamin reseptörlerinin ekspresyonunda artışa neden olur (sempato-afferent eşleşme). Sempato-afferent eşleşme ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin, enflamatuvar



mediyatörlerin (ör; Bradikinin) ve pronosiseptif nöropeptitlerin (ör; P maddesi) salınması, mekanik ve termal uyarılar için azalmış nosiseptif ateşleme eşiğine ve ağrılı uyarana artan bir yanıtı yol açar (periferik duyarlılaşma, sensitizasyon). Hem omurilikteki nosiseptif nöronların uyarılabilirliğindeki artış hem de makrofajlar ve mast hücreleri tarafından salınan sinir büyüme faktörü (NGF) merkezi duyarlılığın oluşmasına neden olur (santral sensitizasyon). Eksitator bir amino asit olan glutamat, spinal NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla merkezi duyarlılaşmada rol oynar. Hem periferik hem de merkezi duyarlılaşma (sensitizasyon), spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi KBAS'ın birkaç tipik özelliğine katkıda bulunur.<sup>4,9</sup>

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde steroidlerin etkisi, önerilen inflamatuvar ve otoimmün mekanizmalarla ilişkilidir.<sup>4,9</sup> Bununla birlikte, bir in vitro çalışmada metilprednizolon infüzyonu, nöromusküler kavşaktan salınan P maddesi sinyalinin baskılanması ile ödem, spontan ekstremitasyon ve ekstremita sıcaklığı üzerinde etkili olurken, periartiküler kemik kaybı veya allodini üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir.<sup>13</sup> Ayrıca, randomize bir çalışmada, KBAS tedavisinde oral steroidlerin 3 aydan biraz fazla süre ile sınırlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Çünkü hem periferik hem de merkezi duyarlılık, KBAS'ın spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi birkaç tipik özelliğine katkıda bulunur. Bu nedenle, oral kortiko-steroidlerle birlikte antikonvülzan bir ilaç kullanımı daha makul görünmektedir. Bu ilaçlar, uyarılabilir sinir membranlarını stabilize eder, nöronal aşırı uyarılabilirliği azaltır ve inen uyarıcı yolları baskılar.<sup>3</sup> Randomize kontrollü bir çalışmada, Van de Vusse ve ark. Tip 1 KBAS olan hastalarda gabapentin ve plasebo etkinliğini değerlendirmişler ve erken dönemde gabapentin grubunda önemli bir ağrı azalması gözlemlemişler. Ancak bu etkinin uzun vadede ortadan kalktığı ve hastaların başlangıç değerlerine döndüğü ifade edilmiştir.<sup>15</sup> Anestezi uygulanmış sıçanlarda kronik post-iskemik ağrı yöntemi ile Tip 1 KBAS'a benzer ağrının oluşturulduğu bir hayvan modelinde, standart analjeziklerin etkisiz olduğu oysa pregabalinin etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Pregabalin ayrıca yaygın anksiyete bozukluğu için de etkili bir tedavi yöntemidir. Erken dönem semptomlarından olan hiperaljezi ve allodini nedeniyle pregabalin tedavisinin erken dönemde kullanılması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda allodini ve hiperaljezi başvuru sırasında mevcut olan semptomlar arasında yer aldığından hem sensitizasyonu hem de kısır döngüyü ve kronikleşmeyi ortadan kaldırmak için bu çalışmada pregabalin tercih edilmiştir ve çalışmanın sonuçları da bu durum ile paralellik göstermiştir.

Erken evrede, KBAS'ın tipik bulgularından biri, tutulan ekstremitede subkortikal ve subkondral osteopenidir. Osteopeni, doku hipoksisi, yüksek anaerobik glikoliz ve düşük lokal pH nedeniyle hidroksiapatit kristallerinin kimyasal çözünmesi ile ilişkilidir. Tip 1 KBAS'da artmış osteoklast aktivasyonuna bağlı olarak hücre dışı ortamın asidik hale gelmesi, nosiseptif asit algılama reseptörlerinin uyarılmasına ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasına

yol açar. Bifosfonatlar (BF), sadece antiresorptif özelliklerinden dolayı hastalığın iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalarıyla karmaşık bir davranış sergilerler. Bifosfonatların osteoklast inhibisyonu dışındaki etkileri;

- hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engellemek,
- laktik asit seviyesini azaltmak,
- makrofaj ve monositlerin çoğalmasını ve aktivasyonunu baskılamak,
- NGF ve diğer sitokinlerin üretimini azaltmak
- osteoblast ve osteoklastların apoptozunu önlemektir.<sup>4,17</sup>

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar zayıf davranış özelliğine sahiptirler ve kısa vadede kısmen etkili olurlar. Oysaki, BF'lar ağrıya azalma ve fonksiyonel iyileşme üzerinde uzun vadede daha etkilidirler. Bifosfonatların Tip 1 KBAS'da olası yararlı etkileri, çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, beş randomize kontrollü çalışmada, bu ilaçların (oral veya intravenöz alendronat ve intravenöz klodronat, pamidronat ve neridronat gibi) iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile fiziksel işlevi iyileştirmede ve ağrıyı hafifletmede etkili oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmalar, küçük örneklem boyutu gibi bazı sınırlamalara sahip olsalar bile Tip 1 KBAS tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olarak BF'ların kullanımını teşvik etmek için yeterli kanıtlara sahiptirler.<sup>17</sup> Ayrıca, osteoporoz KBAS için bir risk faktörüdür<sup>18</sup> ve bu çalışmada hastaların çoğunda kemik mineral dansitometri (KMD) sonuçlarına göre osteoporoz tespit edilmişti. Hastaların geri kalanında ise osteopeni olmasına rağmen, bazı lomber vertebralarında T skoru -2,5 veya üzeriydi. Bu nedenle özellikle KMD ile osteoporoz saptanan hastalarda BF'ların KBAS'da ek bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Fizik tedavi, medikal tedavi ile birlikte eş zamanlı başlatılabilir. Tolerans ve motivasyonun azalması nedeniyle hastanın tedaviye katılmasını engelleyen temel durum ağrıdır. İlaçlarla ağrı kontrolü sağlandıktan sonra hastalara etkin bir fizik tedavi uygulanabilir. Medikal tedavi ile birlikte başlanan erken aktif mobilizasyon fizik tedavi uygulaması, KBAS için birincil tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ek olarak, herhangi bir ekstremita atrofisi, kontraktür veya fibroz ortaya çıkmadan önce erken dönemde eklem hareket açıklığı egzersizlerinin başlanması, sadece parmak eklem hareket açıklığını ve ödemi değil, aynı zamanda hastalarda kavrama gücünü de iyileştirebilir. Kılavuzdaki tedavi önerisi, fiziksel ve/veya mesleki terapi ile birlikte esas olarak ağrıyı azaltmayı amaçlayan farmakolojik müdahaleleri içermektedir.<sup>4,19</sup> Bir gözden geçirmede, fizik tedavinin Tip 1 KBAS'da birinci basamak tedavi olarak dikkate alınması gerektiği öne sürülmüştür<sup>20</sup>. Ayrıca, fizik tedavi temel olarak daha hızlı ağrı ve ödem azalması yolu ile ekstremitede hareketlilik sağlar. Fizik tedaviye erken dönemde veya tanıdan hemen sonra başlamak kronik Tip 1 KBAS için faydalı olacaktır.<sup>4,19</sup> Randomize kontrollü bir çalışmada, Bilgili ve ark. Tip 1 KBAS hastalarında TENS ve plasebo etkiyi karşılaştırmış ve TENS'in fizik tedavi programına eklenmesinin klinik

iyileşmeye önemli bir katkı sağlayacağı öngörülmüştür.<sup>21</sup> Devrimsel ve ark. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda girdap banyo ve TENS tedavilerini karşılaştırmışlar ve hem girdap banyo hem de TENS'in KBAS tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir, ancak girdap banyo tedavisinin etkisinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.<sup>22</sup> Bu nedenle, bu çalışmada girdap banyo ve TENS fizik tedavi yöntemi olarak kullanılmış ve uygulanan fizik tedavi yöntemleri ile hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın bulgularının da işaret ettiği gibi, fizik tedavi ve medikal tedavi kombinasyonunun üst veya alt ekstremitede travmatik hasar sonrası gelişen KBAS'ın belirti ve semptomlarını hızlı bir şekilde hafiflettiği, yeterli düzeyde ağrı kontrolünü sağladığı, fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hastanın günlük aktivitelerini yapabilir hale getirdiği görülmüştür.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, sadece medikal tedavi grubunun olmaması, sadece fizik tedavi grubunun olmaması ve uzun vadeli sonuçların olmaması yer almaktadır. Hem medikal tedaviyi hem fizik tedaviyi hem de bu tedavilerin bir kombinasyonunu karşılaştıran daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, altta yatan herhangi bir patolojiyi gözden kaçırmamak ve bunları tamamen ortadan kaldırmak için mevcut tedavilerin kombinasyonunun iyi sonuçlar sağlayabileceği görülmektedir. Ayrıca, erken ve uygun tedavi, sendromun çözülmesine ve uzun süreli ağrının, fonksiyon kaybının ve sakatlığın önlenmesine yardımcı olabilir.

### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma ile ilgili etik kurulu onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı (Karar No: KOU GOKAEK 2017/104).

### Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

Ek yazar katkısı bulunmamaktadır.

### Finansal Destek

Yazar(lar) finansal destek beyan etmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Dinçer K. Kompleks bölgesel ağrı sendromu. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011:2143-2157.
2. Wertli M, Bachmann LM, Weiner SS, Brunner F. Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A systematic review. *J Rehabil Med*. 2013;45(3):225-231. doi:10.2340/16501977-1103
3. Hernández-Porras BC, Plancarte-Sánchez R, Alarcón-Barrios S, Sámano-García M. Complex regional pain syndrome: A review. *Cir Cir*. 2017;85(4):366-374. doi:10.1016/j.circir.2016.11.004




4. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practicing clinician. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e424-e433. doi:10.1016/j.bja.2019.03.030
5. Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. *Heliyon*. 2020;6(2):e03329. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03329
6. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*. 1999;81:147-154. doi:10.1016/S0304-3959(99)00011-1
7. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2:1127-1131.
8. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et al. CRPS I task force. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10: 20. doi:10.1186/1471-2377-10-20
9. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2015;351:h2730. doi:10.1136/bmj.h2730
10. Pons T, Shipton E, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Rest Pract*. 2015;(2015):ID 956539. doi:10.1155/2015/956539
11. Fukushima FB, Bezerra DM, Villas Boas PJ, Valle AP, Vidal EI. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2014;348:g3683. doi:10.1136/bmj.g3683
12. David Clark J, Tawfik VL, Tajerian M, Kingery WS. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918799127. doi:10.1177/1744806918799127
13. Guo TZ, Wei T, Kingery WS. Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2006; 121:158-167. doi:10.1016/j.pain.2005.12.022
14. Barbalinardo S, Loer SA, Goebel A, Perez RSGM. The treatment of longstanding complex regional pain syndrome with oral steroids. *Pain Med*. 2016;17(2):337-343. doi:10.1093/pm/pnv002
15. Van de Vusse AC, Stompe-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2004;4:13. doi:10.1186/1471-2377-4-13
16. Millecamps M, Codere TJ. Rats with chronic post-ischemia pain exhibit sensitivity an analgesic profile similar to human patients with complex regional pain syndrome-type 1. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:97-102. doi:10.1016/j.ejphar.2008.01.006
17. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000056. doi:10.1136/rmdopen-2015-000056
18. Pons T, Shipton EA, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Rest Pract*. 2015;2015:956539. doi:10.1155/2015/956539
19. Barnhoorn KJ, van de Meent H, van Dongen RT, et al. Pain exposure physical therapy (PEPT) compared to conventional treatment in complex regional pain syndrome type 1: A randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008283. doi:10.1136/bmjopen-2015-008283
20. Bussa M, Mascaro A, Cuffaro L, Rinaldi S. Adult Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Narrative Review. *PM R*. 2017;9(7):707-719. doi:10.1016/j.pmrj.2016.11.006

21. Bilgili A, akır T, Doğan ŐK, Eralık T, Filiz MB, Toraman F. The effectiveness of transcutaneous electrical nevre stimulation in the management of patients with complex regional pain syndrome: A randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):661-671. doi:10.3233/BMR-160667
22. Devrimsel G, Trkylmaz AK, Yıldırım M, Beyazal MS. The effects of whirlpool bath and neuromuscular electrical stimulation on complex regional pain syndrome. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(1):27-30. doi:10.1589/jpts.27.27

## Araştırma Makalesi | Research Article

# BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK SAĞLIK KURULUŞUNDA İZLENEN PEDIATRİK NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARIN İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF PEDIATRIC NEUROMUSCULAR DISEASES FOLLOWED IN A TERTIARY HEALTH ORGANIZATION

  Mesut Güngör<sup>1</sup>,  Bülent Kara<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, hastanemizde Pediatri Ana Bilim Dalı ile başlayıp, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ile daha da yakından izlenme imkanına kavuşan pediatrik nöromusküler hastalıkların retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2001-2019 yılları arasında pediatrik nöroloji kliniğine başvuran hastalar, dosya taraması yöntemiyle çalışmaya dâhil edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 99 hasta kayıt edilmiştir. En sık, sırasıyla %49 ve %27 oranında musküler distrofiler ve spinal musküler atrofiler görülmüştür. Hastaların yaklaşık 1/3'ünün kas biyopsisi ile tanı aldığı öğrenilmiştir.

**Sonuç:** Pediatrik nöromusküler hastalıkların izlem ve tedavisinin daha da iyileştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla dosya kayıtlarının kaybının önlenmesi için elektronik veri tabanına taşınması, kayıtların daha iyi tutulması, yapılan kas biyopsilerinin hastanemizde de değerlendirilebilmesinin sağlanması, bölgemize özgü kas hastalıkları gen panelinin hazırlanması önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöromusküler hastalıklar, spinal musküler atrofi, musküler distrofi

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, it was aimed to retrospectively examine pediatric neuromuscular diseases that started in the Department of Pediatrics and had the opportunity of close follow-up in the Department of Pediatric Neurology in our hospital.

**Methods:** Patients who referred to the Pediatric Neurology Clinic between 2001-2019 were included in the study using Patient Registries.

**Results:** Ninety nine patients were enrolled in the study. It was observed that the most common diagnosis was muscular dystrophy (49%) and the second common was spinal muscular atrophy (27%). It was learned that approximately 1/3 of the patients were diagnosed with muscle biopsy.

**Conclusion:** Follow-up and treatment of pediatric neuromuscular diseases need further improvement. For this purpose, it was suggested to move the Patient Registry Data to the electronic database to prevent loss, to keep the records better and to ensure that the muscle biopsies performed in our hospital can be evaluated, and to implement the muscle diseases gene panel specific to our region.

**Keywords:** Neuromuscular diseases, spinal muscular atrophy, muscular dystrophy

## Giriş

Pediatrik nöromusküler hastalıklar; ikinci motor nöron, periferik sinirler, nöromusküler kavşak ve/veya kas tutulumuyla giden periferik nöromusküler sistemin kalıtsal ve edinsel hastalıklarından oluşur.<sup>1</sup> Diğer bir deyişle, vücudumuzu hareket ettiren kasların ve sinirlerin hastalığıdır. Toplam prevalansının 1/3000-3500 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Ancak akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülmesi beklenmektedir. Birçok alt tipi vardır; genetik veya edinsel sebeplerle ortaya çıkabilir.<sup>3</sup> Oturma, ayağa kalkma, merdiven çıkma, koşma, yürüme, kollarını kaldırma, göz kapaklarını açma, yutma, yemek yeme ve soluk alma etkilenir.<sup>4</sup> Hastalığa özgü korunan kaslar olabileceği gibi, selektif tutulum gösteren kas grupları da olabilmektedir.<sup>5</sup> Genellikle proksimal tutulum, distal tutulum, baş-boyun tutulumu gibi özgül olarak etkilenen kas gruplarından bahsedilebilir.<sup>2</sup>

Pediatrik nöromusküler hastalıklarda son yıllarda ortaya çıkan yeni tedavi seçenekleri bu hastalıklara olan ilgiyi akademik ve sosyal alanda daha da arttırmıştır.<sup>6</sup> Ülkemizde bu yöndeki ihtiyacı karşılamak üzere daha çok bulunduğu bölgeye hitap edecek nöromusküler merkezlerin kurulması gündeme gelmiş ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde bu merkezlerin kurulmasına dair yönetmelikler yayımlanmıştır.

Bu çalışmada, hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıkların retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

Araştırmanın yapılması için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/303, 2346 sayılı numaralı etik kurul onayı gözetilmiştir. Hastanemiz Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda izlenen ve Ocak 2001-Ocak 2019 tarihleri arasında arşiv kaydı bulunan hastalar, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastane hasta arşiv dosyası, bilgi yönetim sistemi kayıtları ve pediatrik nöroloji bilim dalı hasta takip dosyaları veri kaynağı olarak kullanılmıştır. Bu kaynaklardan demografik bilgileri, klinik bulguları, takip ve tedavi bilgileri ve son durumları kayıt altına alınmıştır. Eksik bilgileri hastane iletişim bilgilerindeki kayıtlı telefon numaralarından hasta yakınları ile görüşülerek giderilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından 2346 sayılı numarası ile 10.10.2018 tarihinde onaylanmıştır. Bu çalışmada standart tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Örneklem grubunun tanımlayıcı özellikleri standart sapma, aritmetik ortalama, alt değer, üst değer ve yüzde ile belirlenmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmada, hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıkların geriye dönük analizi yapılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastalık	Dahil Edilme Kriterleri
Musküler Distrofi	Biyopsi tanısı veya genetik tanı olması
Miyopati	Biyopsi tanısı veya genetik tanı olması
SMA (spinal musküler atrofi)	Genetik tanı olması
Metabolik miyopati	Biyopsi tanısı, enzim düzeyi ölçülmesi veya genetik tanı
İnflamatuvar miyopati	Biyopsi tanısı, antikor testleri

Arşiv kayıtlarından bilgilerine ulaşılabilen 99 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri her hastalık için ayrıca belirlenmiş olup olası tanısı olan 44 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmadan dışlanan hastaların 37'sinde (%84) ön tanı konjenital miyopati; üç hastada miyastenya gravis ve dört hastada ise spinal musküler atrofi (SMA)'dir. Ancak dosya kayıtlarından daha sonra özgün bir tanı alamadığı ve izlemiden çıktığı anlaşılmıştır.

**Tablo 2.** Hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıklar

Hastalık	Hasta Sayısı	Yüzde
Miyopatiler	17	17,1
Nöromusküler Kavşak Hastalıkları	4	4,1
Spinal Musküler Atrofi	29	29,3
İnflamatuvar Miyopati	2	2,1
Musküler Distrofiler	47	47,1

Musküler distrofi tanısı ile takip edilen hasta sayısı toplamı 47 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Hastaların yaş ortalaması 12,7 olup; en büyük hasta yaşının 24 yıl, en küçük hasta yaşının ise sekiz ay olduğu görülmüştür. Takip sürecinde musküler distrofi tanısı ile izlenen dört hasta yaşamını yitirmiştir. Hastaların %78'i (n=37) erkek, %22'si (n=10) kız cinsiyetine sahiptir. Hastaların ortalama tanı alma yaşının 6,3 yıl olduğu bulunmuştur. Musküler distrofi tanılı hastaların %76'sı (n=36) distrofinopati tanısı almış olup, bu hastalardan birinin kız cinsiyetinde distrofinopati için taşıyıcı olduğu görülmüştür. Geri kalan hastalık formları olarak fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi (n=2), miyotonik distrofi (n=2), sarkoglikanopati (n=2) ve tip tayini yapılamayan ancak kas biyopsisi ile musküler distrofi tanısı alan iki hasta izlenmiştir.

**Tablo 3.** Musküler distrofi tanısı ile izlenen hastalar

Hastalık	Hasta Sayısı	Yüzde
Duchenne MD*	36	76,5
Merozin (-) KMD**	3	6,3
FSHMD***	2	4,3
Miyotonik Distrofi	2	4,3
Sarkoglikanopati	2	4,3
Tiplendirilemeyen MD*	2	4,3

\*Musküler distrofi, \*\*Konjenital musküler distrofi, \*\*\*Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi

Miyopati tanısı ile izlenen hasta sayısı 17 (%17) olarak bulunmuştur. Bu hastaların dağılımı ise metabolik miyopati beş (mitokondriyal miyopati üç, Pompe hastalığı iki), tiplendirilemeyen konjenital miyopati ise on iki şeklinde olmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşının 6,7 yıl

(en büyük 16,3; en küçük 1,1 yıl) olduğu görülmüştür. Mitokondriyal miyopati tanıları hastaların ikisine kas biyopsisi ile tanı konulmuştur ve birisi ise genetik tanı almıştır. Bu hastalara koenzim Q10, L-karnitin, riboflavin ve tiamin tedavilerinin başlandığı, ancak hastaların çok düzenli kullanmadığı izlenmiştir. Pompe hastalığı tanısı alan hastaların birisi genetik tanı almış, diğerinin enzim düzeyi düşük çıkmış ancak yapılan genetik incelemede mutasyon saptanamamıştır. Bu hastaya bir süre enzim düzeyi düşük olduğu için başka bir hastanede enzim tedavisi başlanmış, ancak fayda görülmez ve genetik sonucu normal çıkınca kesildiği öğrenilmiştir.

Konjenital miyopati tanısı ile izlenen hastalardan sadece birisi genetik olarak kollajen 6 ilişkili miyopati tanısı almış; diğer hastalara klinik bulgular ve kas biyopsisi ile konjenital miyopati tanısı konulmuş ancak tiplendirme yapılamamıştır. Bu hastalara fizik tedavi ve rehabilitasyon dışında sadece destekleyici tedavi verilmiş, izleminin semptomatik tedavi şeklinde devam ettiği görülmüştür.

Spinal kas atrofisi tanısı ile izlenen 29 hasta olduğu arşiv taramasından ortaya çıkmıştır. Hastaların 20'si erkek, dokuzu ise kız cinsiyete sahiptir. Bu hastaların 24'ü SMA tip 1 (%82), üçü (%10) SMA tip 2, ikisi (%7) ise SMA tip 3 olarak sınıflandırılmıştır. SMA tip 1 tanıları hastalardan altısına 2017 yılından önce tanı konulmuş ve bunların ortalama ölüm yaşının 1,3 yıl olduğu görülmüştür. 2017 yılından günümüze kadar ise 18 hastaya tanı konulmuş, bunların tümüne nusinersen adı verilen molekül intratekal olarak uygulanmıştır. Bu hastaların üç tanesi bu süreçte vefat etmiştir. Diğer hastaların ortalama yaşının 2,7 yıl olduğu görülmüştür. Ancak bu hastaların evde solunum desteği aldığı arşiv kayıtlarından öğrenilmiştir.

Bunların dışında iki hasta dermatomyozit tanısı almış, izlemlerinde steroid tedavisi verilmiş ve bunların takip süreçlerinde relaps olmadığı görülmüştür. Dört hastaya da miyastenia gravis tanısı konulmuş; bu hastaların ikisi antikör testi ile diğer ikisi ise elektromiyografi (EMG) ve klinik değerlendirme ile tanı almıştır.

## Tartışma

Konjenital miyopati, genellikle kas biyopsisinde özgün morfolojik özellikler sergileyen heterojen bir kas hastalıkları grubudur.<sup>7</sup> Heterojenite ön tanı aşamasında da mevcuttur. Çünkü güçsüzlükle seyreden birçok hastalığın ön tanısı konjenital miyopati olabilmektedir. Serum kas enzimlerinin normal olması tanıyı dışlamamakta, hatta kas biyopsisi özgün bir tanı ortaya koyamasa bile klinik olarak halen konjenital miyopati tanısı kalabilmektedir. Bizim hastalarımızda da ön tanı aşamasında konjenital miyopati düşünülürken, bunun olası tanıdan öteye götürülmesi mümkün olamamıştır. Ancak son zamanlarda uygulanan nöromusküler hastalıklar gen panelleri ve tüm ekzom dizileme gibi genetik tanı yöntemleri ile tanıya daha kolay ve hızlı ulaşım imkanı olabilmektedir. Buna bağlı olarak kas biyopsilerinin ön sıralarda gelen tanı sırası da hızla gerilere doğru kaymaktadır.

Spinal kas atrofisi hastalarında, 2017 yılından önce klinik olarak tanı düşünülse bile sadece survival of motor

neuron 1 (SMN1) gen delesyonu analizi yapılmış, sonucun normal çıktığı hastalarda muhtemelen nokta mutasyon olduğu düşünülerek daha ileri genetik analiz yapılmamış, tanı hastanın klinik özelliklerine göre koyulmuştur. Ancak SMA hastalarında nusinersen tedavisinin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Agency: FDA) tarafından onaylandığı 2016 Aralık ayından itibaren tüm hastalarda genetik analizlerin tam olarak yapıldığı, survival of motor neuron 2 (SMN2) geni kopya sayısının da çalışıldığı gözlemlenmektedir.<sup>6</sup>

Miyastenia gravis hastalarında ise çalışmadan dışlanan hastaların üçünün de göz kapaklarında düşüklük yakınması mevcuttu. Her üçünün de asetil kolin antikörleri negatif geldi. Hastalardan sadece birisine elektromiyografi (EMG) tetkiki yapıldığı ve dekrement yanıt gözlenmediği dosya verilerinden anlaşıldı. Arşiv kayıtlarından bu hastaların klinik izleme alındığı, ancak bu süreçte muhtemelen yaşları büyüdüğü için takipten çıktığı gözlemlendi. Bu hastaların nörojenik sorunlarının pitozisten ziyade büyük ihtimalle göz küresi ve etrafını çevreleyen deri tabakasının diğer hastalıklarıyla ilgili olarak gözlenen ve psödopitozis olarak adlandırılan durumla açıklanabileceği düşünüldü.<sup>8</sup>

Duchenne kas distrofi (DMD) tanısı ile izlenen üç hastanın 18, 17 ve 26 yaşlarında vefat ettiği öğrenildi. Literatürde DMD'de ortalama ambulasyon kaybı yaşı 12 yıl, ortalama solunum desteğine başlama yaşı 20 yıl ve ortalama yaşam beklentisi yaşı 40 yıl olarak bildirilmektedir.<sup>9</sup> Takipteki hastalarımızın bu verilere göre beklenenden çok kısa olan yaşam sürelerinin; düzenli tıbbi takiplerinin yapılamaması, ailelerinin sosyoekonomik durumu ve görece yetersiz olan sosyal destek sistemleri ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Farklı ülkelerde DMD için yapılan çalışmalarda prevalansın 100 bin erkek için 6-10 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Kocaeli'nin nüfusu 2018 yılında 1,883,270'tir. Bu nüfusun 953,145'i (%50,6) erkektir. Bu durumda 57 ile 95 arasındaki bir sayıda DMD'li muhtemel hasta popülasyonumuz mevcut olup, güncel olarak takibimizdeki hasta sayısının (34) her bakımdan çok üstündedir. Bu durumu açıklamak için elimizde veri yoktur. Ancak başka hastanelerde takip edildiği varsayılabilir, ailelerinin umudu tükendiğinde hastaların bir kanepede kaderine terk edilme ihtimali de yok sayılamayacak bir ihtimaldir.

Takibimizdeki 99 hastanın 35'inde (%35,3) kas biyopsisi yapılabilmiş. Bu biyopsilerin patolojik değerlendirmesi ise İstanbul Üniversitesi veya Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. Ancak ilgili ünitelere ulaşım zaman kaybına sebep olup biyopsi materyalinin kalitesinin düşmesine ve değerlendirme zorluklarına yol açmaktadır. İdeal olarak kas biyopsisi hastanın izlendiği hastanede yapılmalıdır. Aksi takdirde hastaların izlemiden çıkmasına yol açabilmekte veya işlemin sosyoekonomik ve ulaşım boyutu ve zahmeti göz önüne alınarak algoritmadaki olması gereken sıradan gerilere itilmesiyle sonuçlanmaktadır. Tanısal algoritmada bu durumda genetik çalışmalar ön plana çıkmaktadır.

Hastaların birçoğunun, tanı aldıktan sonra takip sürecini bıraktığı gözlemlenmiştir. Ancak preoperatif dönemde, bölüm onayı almak için polikliniğe geldikleri görülmüştür.



Bu çalışmanın sınırlılıkları dosya kayıtlarının tam olmaması ve hastaların bir kısmının kontrollere düzenli gelmemesi veya kontrolden çıkmış olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada kliniğimizde nöromusküler hastalık tanısı ile izlenen 99 hastanın verileri derlenmiştir. Ortalama takip süresinin konjenital miyopatiler için 3,3 yıl; musküler distrofiler için 9,8 yıl; SMA için 2,2 yıl olduğu görülmüştür. SMA hastalarının 2016 ve öncesi için takip süresi ortalama 1,1 yıl iken; güncel tedavilerin başlanmasından sonra daha sıkı ve düzenli takiplerin olduğu ve ortalama takip süresinin 2,6 yıla çıktığı görülmüştür.

Çocukluk yaş grubunda güçsüzlük seyreden her hastalık nöromusküler hastalıklar açısından taranmalıdır. Altı aylık bir çocukta var olan hafif bir güçsüzlük takipte yaşamı sınırlandırıcı DMD gibi ağır nöromusküler hastalıkların öncül bulgusu olabilir. Tüm hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da anamnez, özgeçmiş, en az 3 nesil soygeçmiş öyküsü, fizik ve nörolojik muayene titizlikle değerlendirilmelidir; medikal kayıtlar eksiksiz tutulmalıdır. Günümüzde arşiv kayıtlarının elektronik ortama taşınmasının, bilgi ve belge kaybının önüne geçebileceği düşünülmektedir.

Nöromusküler hastalıkların tanısında daha önceden kas biyopsisinden yoğun şekilde yararlanılırken, günümüzde yerini yavaş yavaş genetik incelemelere ve kasın ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri ile radyolojik görüntüleme yöntemlerine bırakmaktadır.

Güncel tedavi yaklaşımları birçok disiplinin birarada hastaya yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Pediatrik nöromusküler hastalıkların sağaltımı; pediatrik nöroloji, pediatrik gastroenteroloji, pediatrik göğüs hastalıkları, çocuk yoğun bakım, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları gibi birçok branşın ortak çabası ile mümkün olabilmektedir. Bu uğraşlar ise ancak iyi bir sosyal destek sisteminin varlığı ile anlam bulabilmektedir.

### **Etik Standartlara Uygunluk**

Araştırmanın yapılması için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/303, 2346 sayılı numaralı etik kurul onayı gözetilmiştir.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

### **Yazar Katkısı**

MG: Konsept, Tasarım, Veri toplama ve işleme, Çalışmanın yazımı; BK: Literatür tarama, Analiz ve yorumlama.

### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

### **Kaynaklar**



1. Michel C, Collins C. Pediatric neuromuscular disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(1):45-57. doi:10.1016/j.pcl.2019.09.002

2. Witherick J, Brady S. Update on muscledisease. *J Neurol.* 2018;265(7):1717-1725. doi:10.1007/s00415-018-8856-1
3. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31(4):1009-1029. doi:10.1016/j.ncl.2013.04.004
4. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3
5. Mitsuhashi S, Kang PB. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;19(4):211-218. doi:10.1016/j.spen.2012.09.008
6. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):955-962. doi:10.1080/14737175.2017.1364159
7. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1321-1336. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6
8. Lutting MW, Huggins AB, Marx DP, Giacometti JN. Clinical evaluation of blepharoptosis: distinguishing age-related ptosis from masquerade conditions. *Semin Plast Surg.* 2017;31(1):5-16. doi:10.1055/s-0037-1598188
9. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):759-764. doi:10.1111/jpc.12868
10. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482-491. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008

## Derleme | Review

# KORONER ANJİYOGRAFİDE TRANSRADİAL YAKLAŞIM

## TRANSRADIAL APPROACH IN CORONARY ANGIOGRAPHY

 Mehmet Kış<sup>1\*</sup>,  Hamza Duygu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Silopi Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şırnak, Türkiye. <sup>2</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC.



### Öz

Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimler için yeni bir yöntem olan transradial yaklaşımın ilk kez uygulanmasından sonra zaman içinde popülaritesi artmış olup günümüzde birçok merkezde standart yaklaşım haline gelmiştir. Transradial girişim transfemoral ile karşılaştırıldığında, daha düşük girişim yeri komplikasyonları, hastane yatış süresinin kısa olması, erken hasta mobilizasyonu, yüksek hasta konforu ve düşük major kanama olayları nedeniyle güvenli bir girişim yöntemidir. Bu yazıda radial arter yoluyla yapılan koroner anjiyografi işleminin avantajları, kılavuz önerileri ve işlem ile ilgili kaygılar yapılan çalışmalar ışığında incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Transradial koroner anjiyografi, radial arter ultrasonografi, komplikasyon

### ABSTRACT

Transradial approach, which is a new method for coronary angiography and percutaneous coronary interventions, has increased in popularity over time after its first application and has become a standard approach in many centers today. Transradial access is a safe intervention method compared to transfemoral, due to lower intervention site complications, short hospital stay, early patient mobilization, high patient comfort and low major bleeding events. In this article, the advantages of radial artery access in coronary angiography, the guideline recommendations, and the concerns about the procedure were examined in the light of the studies.

**Keywords:** Transradial coronary angiography, radial artery ultrasonography, complication

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Mehmet Kış; Silopi Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şırnak, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (553) 534 00 16 e-posta/e-mail: drmehmet.kis@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 27.06.2020

Kabul/Accepted: 26.10.2020

Online Yayın/Published Online: 24.02.2021

## Giriş

Koroner anjiyografi (KAG) ve perkütan koroner girişimler (PKG) femoral, brakial ve radial arter yoluyla yapılabilmektedir. Bunların içinde en çok tercih edilen girişim yolu femoral arterdir. Bununla birlikte, femoral girişimin yüksek oranlarda vasküler ve kanama komplikasyonları ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (%7,4'e kadar).<sup>1-4</sup> Transradial koroner anjiyografinin, transfemoral girişime kıyasla daha düşük girişim yeri komplikasyonları, daha kısa hastane yatış süresi, erken mobilizasyon, hasta konforu ve major kanama olayları açısından daha iyi ve güvenli olduğu gösterilmiştir bu nedenle transradial girişim KAG ve PKG için tercih edilen bir yöntem olarak benimsenmeye başlanmıştır.<sup>5,6</sup> Radial arter yüzeysel seyredir, bu nedenle işlem sonrası kolaylıkla hemostaz sağlanabilir ve elin çift kanlanması sayesinde işleme bağlı radial arterde oklüzyon meydana geldiğinde el iskemisi önlenmektedir.<sup>7</sup> Transradial KAG'dan sonra hastaların çoğunda radial arter patent kalmasına rağmen arter endotelinde meydana gelen fiziksel hasar, vasküler vazodilatatör fonksiyonları bozabilmekte ayrıca intimal kalınlaşma ve diffüz stenoza yol açabilmektedir.<sup>8</sup> Transradial KAG sonrası arterde meydana gelen remodeling ve vazodilatasyon yanıtının bozulması radial arterin kalitesini etkiler, bu durum gelecekte radial arterin bir by-pass grefti veya diyaliz şantı olarak kullanılmasını güçleştirir.<sup>9,10</sup>

### Transradial Girişim Tarihiçe

Diyagnostik anjiyografide transradial yaklaşım ilk kez 1989'da Campeau ve ark.'ı tarafından bildirmiştir.<sup>11</sup> 1992'de Kiemeneij transradial yaklaşımla koroner artere stent implantasyonu gerçekleştirmiştir.<sup>12</sup> Transradial girişim yoluyla yapılan KAG ve PKG'nin uygulanabilirliği ve güvenilirliği daha sonra birçok çalışmayla kanıtlanmıştır.<sup>7,13,14</sup> Radial arter yoluyla uygulanan KAG işlemi tanımlandıktan sonra dünya çapında giderek artan bir şekilde kabul görmüş olup birçok merkezde standart bir yaklaşım haline gelmiş ve son yıllarda kılavuzlarda yer almaya başlanmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarının radial girişim ile ilgili önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>5,15-19</sup>

### Transradial Girişim Avantajları ve Dezavantajları

Radial arterin yakınında büyük sinir veya damar yoktur, bu durum transradial girişimde sinir ve vasküler yaralanma riskini en aza indirir.<sup>20</sup> Transradial girişimin avantajları arasında daha az kanama riski, daha düşük morbidite, daha az toplam hastane maliyeti, erken taburculuk, yüksek hasta konforu, çift kanlanma nedeniyle elde iskemi gelişme riskinin düşük olması yer almaktadır.<sup>20-22</sup> Transradial girişim, transfemoral girişim ile aynı tip hasta ve lezyonların tedavisine izin vermekle birlikte karmaşık PKG'lerinde başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır (örneğin; sol ana koroner lezyonlar, kronik total oklüzyonlar ve bifürkasyon lezyon girişimleri).<sup>23-26</sup>

**Tablo 1.** Transradial girişim ESC kılavuz önerileri

Kılavuzlar	Öneri	Sınıf	Kanıt Düzeyi
2017 STEMI kılavuzu	Uzman bir radial operatör tarafından yapıldığında radial girişim femoral girişime tercih edilmelidir	I	A
2017 Akut koroner sendromda ikili antiplatelet tedavi kılavuzu	Uzman bir radial operatör tarafından yapıldığında koroner anjiyografi ve PKG işlemi için radial girişimin femoral girişime tercih edilmesi önerilir	I	A
2017 Periferik arter hastalıkları kılavuzu	Alt extremitte arteriyel hastalığı olan hastalarda koroner anjiyografi için ilk seçenek olarak radial girişim önerilmektedir	I	C
2018 Miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu	Prosedür ile ilgili aksi bir durum olmadıkça radial girişim standart yaklaşım olarak önerilmektedir	I	A
2019 Kronik koroner sendromların tanı ve tedavi kılavuzu	Girişim yeri kanama komplikasyonlarını azaltmak için yaşlı hastalarda radial girişim önerilir	I	B
2020 NSTEMI kılavuzu	Prosedür ile ilgili aksi bir durum olmadıkça radial girişim standart yaklaşım olarak önerilmektedir	I	A

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü, PKG: Perkütan koroner girişim

Transradial KAG, işlem esnasında radial arteri kanüle etmede yaşanan zorluklar, anatomik varyasyonlar, spazm olasılığı ve kateterlerin manipülasyonundaki zorluklar nedeniyle teknik olarak transfemoral KAG işleminden daha karmaşıktır.<sup>27,28</sup> Tüm bu zorluklar, işlem süresinin uzamasına ve önemli bir öğrenme eğrisine ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır.<sup>27-29</sup>

Transradial koroner anjiyografide operatör deneyimi önem arz etmektedir. İki yüz altmışı sağ radial ve 272'si sol radial girişim yöntemiyle olmak üzere 532 transradial KAG prosedürünün değerlendirildiği bir çalışmada operatörlerin radial girişim eğitim süresi aşamalarında radial kanülasyon süresinin, her iki radial yaklaşım için de zamanla aşamalı olarak azaldığı ortaya konulmuştur (eğitimin başlangıç aşamasında, prosedürlerin <%40'ında radial kanülasyon için  $\leq 3$  dakika süre gerekiyken, son aşamada radial kanülasyon süresi prosedürlerin >%60'ında  $\leq 3$  dakikaydı ( $p < 0,001$ )).<sup>30</sup> Transradial girişimde operatör deneyimi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, analizin başlangıç zamanlarında radial girişim deneyimi olmayan operatörlerin deneyimi olanlara kıyasla daha uzun floroskopi ve prosedür sürelerine sahip olduğu (sırasıyla 8'e karşı 4.4 dakika,  $p = 0,02$  ve 32'ye karşı 22 dakika,  $p < 0,01$ ) ancak analizin son 3 ayında gruplar arasında fark saptanmadığı (sırasıyla 5,2'ye karşı 4,5 ve 26'ya karşı 19 dakika,  $p = NS$ ) ortaya konulmuştur.<sup>31</sup> Radial arter ve arkus aortanın kılavuz tel ve kateterler ile geçilmesi femoral yaklaşıma göre daha zor ve daha fazla teknik gerektirmektedir bu nedenle radial girişimin eğitim süreci femoral girişimden daha zordur (T1, T2). Kateterin yönlendirilmesi ve

koroner ağzlarına yerleştirme manevraları femoral girişime göre farklılıklar içermektedir. Bu nedenle işlem başarısında operatör deneyimi çok önemli bir yer tutar.<sup>30,31</sup>

#### Avantajları

- Çift kanlanma nedeniyle elde iskemi gelişme riski düşüktür.
- Ciddi obstruktif aorto-iliak hastalığı olan hastalar için avantajlıdır.
- Damar kolayca komprese edilebilir.
- Obezitesi olan, sırt ağrısı olan hastalarda avantajlıdır.
- Lokal sinir yaralanması açısından az riskli bir bölgedir.
- Vasküler komplikasyon riski azdır.
- Erken taburculuk imkanı sağlar.

#### Dezavantajları

- Küçük boyutlara (yaklaşık 2-3 mm çapında) sahip olduğundan poksiyonda zorluk yaşanabilmektedir.
- Daha küçük kılıflar gerekmektedir.
- Damar spazmı diğer girişim yollarına kıyasla daha sık gözlemlenebilir.
- Kateter manipülasyonunda zorluk yaşamakta ve bu durum farklı bir öğrenme tekniği gerektirmektedir. Bu dezavantajların birçoğu iyileştirilmiş ekipmanlarla ve operatör deneyiminin artmasıyla azaltılabilir.

#### ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünde Transradial Girişim

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) yönetiminde hızlı reperfüzyon en önemli odak noktasıdır, bununla birlikte kanama komplikasyonları göz ardı edilmemelidir. Transradial girişimin primer PKG uygulanan STEMI'li hastalarda girişim yeri komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>23,32,33</sup> Çok merkezli, randomize MATRIX çalışması, radial girişim yolu kullanılan STEMI hastalarda daha düşük kanama komplikasyonu meydana geldiğini, ancak femoral girişime kıyasla benzer genel majör kardiyovasküler olaylar olduğunu göstermiştir.<sup>34</sup> STEMI tedavisi yüksek düzeylerde sistemik antikoagülasyon ve antiplatelet tedavi gerektirdiğinden, radial girişimin femoral girişime kıyasla giriş yeri kanama komplikasyonlarının az olması bu hasta popülasyonunda transradial girişimin faydalarından biri olarak gözükmemektedir.<sup>35,36</sup> Bununla birlikte, transradial KAG'da artmış kapı balon sürelerine rağmen yapılan çalışmalardan elde edilen gözlemsel veriler, girişim yeri komplikasyonlarının ve mortalitenin azaldığını göstermektedir.<sup>37</sup> STEMI hastalarında PKG için transradial-transfemoral yaklaşımın vasküler girişim başarısızlık oranları, floroskopi zamanı, kapı balon zamanı ve kontrast hacmini değerlendiren 3758 hastayı içeren 14 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz sonuçlarına göre girişim yeri başarısızlık oranı transfemoral KAG'a kıyasla transradial KAG'da anlamlı derecede yüksek (RR: 3,30; CI: 2,16-5,03; %1'e karşı %4, p<0,001) tespit edilmiş. Kapı balon süresi (standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) 0,30 dk, %95 CI: 0,23-0,37 dk; p<0,001) ve floroskopi süresi (SMD 0,14 dk; %95 CI: 0,06-0,23 dk; p=0,001) transradial KAG'da

anlamlı derecede yüksektir. Transfemoral KAG ile transradial KAG'da kullanılan kontrast hacmi miktarı arasında fark saptanmamış (p=0,275).<sup>37</sup>

Son zamanlarda yapılan, STEMI'li hastalarda transradial ve transfemoral girişimi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların sıralı analizini gerçekleştiren 11.992 hasta ile toplam 17 çalışmanın dahil edildiği bir metanaliz çalışmasında, transradial KAG grubunda daha düşük 30 günlük mortalite oranı (risk oranı 0,72; %95 CI: 0,58-0,90; p=0,003), majör kanama (risk oranı 0,62; %95 CI: 0,49-0,79; p=0,001), majör advers kardiyovasküler olay oranı (risk oranı 0,74; %95 CI: 0,58-0,93; p=0,01) ve daha az girişim yeri komplikasyonları (risk oranı 0,37; %95 CI: 0,28-0,48; p<0,001) tespit edilmiş. İki grup arasında MI ve inme açısından fark saptanmamış.<sup>38</sup> Primer PKG için sevk edilen STEMI'li hastalarda femoral girişim ile radial girişimi karşılaştıran, 2292 hastanın (radial (n=1136) veya femoral (n=1156)) dahil edildiği çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışmada ise 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite radial girişim grubunda %1,5 ve femoral girişim grubunda %1,3 oranında meydana gelmiş (p=0,69). Radial ve femoral girişim gruplarında tekrarlayan infarktüs (%1,8'e karşı %1,6; p=0,83), inme (%1,0'a karşı %0,4; p=0,12) ve kanama (%1,4'e karşı %2,0; p=0,28) açısından anlamlı bir fark saptanmamış.<sup>39</sup>

#### Transradial Girişimde Radial Arter ile İlgili Kaygılar

Transradial KAG'da kateter uygulanan radial arterin greft olarak uygunluğuna ilişkin kaygılar ortaya atılmıştır, çünkü transradial KAG sonrası radial arterlerde endotel bütünlüğü bozulabilmektedir.<sup>40</sup> Yapılan bir çalışmada, transradial KAG sonrası radial arterde endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyonda geçici bir azalma olduğunu belirtilmiştir.<sup>41</sup> Son zamanlarda transradial KAG'da radial arter endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi üzerine yapılan, 70 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ise sol distal radial girişimin sağ ve sol konvansiyonel radial girişime kıyasla radial arter endotel fonksiyonlarının korunduğunu ortaya konulmuştur.<sup>42</sup> Radial arterin vazodilatasyon yanıtının bozulmasındaki en önemli sebeplerden biri damar kılıfının yol açtığı endotel hasarıdır.<sup>10</sup> Bu durumun klinik önemi ise radial arterin gelecekte CABG için bir greft veya diyalize girebilecek kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda bir şant olarak kullanılmasını güçleştirmesidir.<sup>10</sup> Transradial yaklaşımda artan deneyime rağmen, PKG'lerde transradial girişim transfemoral ile karşılaştırıldığında anlamlı radyasyon maruziyeti ile ilişkili olduğu fakat tanısal KAG işleminde ise artan radyasyon maruziyeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>43</sup>

#### Allen Testi

Transradial KAG işleminden önce el dolaşımının ulnar arter tarafından yeterince sağlanıp sağlanmadığını değerlendirmek amacıyla Allen testi (AT) kullanılabilir. Fakat bu testin elde meydana gelebilecek iskemiye önceden gösterip göstermediği tartışmalıdır ve birçok merkezde transradial KAG öncesi

Allen testi rutin olarak yapılmamaktadır. Transradial koroner kateterizasyon işleminde Allen testinin güvenilirliği ve uygulanabilirliğini değerlendiren, 203 hastanın dahil edildiği (Allen testi normal (n=83), orta düzey (n=60) ve anormal (n=60) sonuçları olan üç grup) bir çalışmada, başparmak kapiller laktat seviyesi, pletismografi ve ulnar frame ölçümleri yapılmış. İşlem sonrası laktat seviyeleri (normal AT grubunda  $1,85 \pm 0,93$  mmol/l, orta düzey AT grubunda  $1,85 \pm 0,66$  mmol/l ve anormal AT grubunda  $1,97 \pm 0,71$  mmol/l;  $p=0,59$ ) veya çalışma sırasında diğer zaman noktalarındaki laktat seviyeleri 3 çalışma grubu arasında farklılık göstermemiştir. Allen testi normal olmayan gruplarda transradial KAG sonrası pletismografi ile değerlendirilen ulnar dolaşımında bazale göre iyileşme meydana gelmiştir ve ulnar arter akımında iyileşme saptanmıştır. Bu bulgular Allen testi normal olmayanlarda radial yaklaşım sonrası ulnar akımın iyileştiğini göstermektedir. Çalışmada el iskemisi komplikasyonu görülmemiş. Bu çalışma Allen testi bozuk olanlarda transradial KAG sonrası ulnar arter kan akımında artış olduğunu göstermekte ve transradial KAG işlemine Allen testi sonucuna göre karar vermemeyi desteklemektedir.<sup>44</sup>

#### Radial Arter Ultrasonografi

Radial arter yüzeysel seyredir, genellikle kolay palpe edilebilir ve nispeten küçüktür (2-3 mm çap). Bununla birlikte radial arterler kalsifiye olabilir veya vasküler girişimi zorlaştıran anatomik varyantlara sahip olabilir. Radial arterin kanülasyonunda yaşanan problemler, transradial prosedürlerde yaşanan başarısızlığın en önde gelen (%57) nedenidir.<sup>45</sup> Radial arter girişimi genellikle manuel palpasyon yoluyla yapılmakla birlikte, kanülasyon başarı oranlarını arttırmak ve giriş yeri komplikasyonlarını azaltmak için ultrasonografi (USG) kılavuzlu girişimi öneren çalışmalar mevcuttur. İki boyutlu (2D) radial arter USG kullanımı işlem öncesi radial arter büyüklüğünün ve anomalilerinin değerlendirilmesi ayrıca işlem esnasında girişim için kılavuzluk etmesi bakımından faydalı olabilir.<sup>46</sup> USG radial arterin yerini, iğne ucunu ve teli görüntüleyerek kılıfın yerleştirilmesinden önce arteryel ponksiyonu ve intralüminal tel pozisyonunun tesbit edilmesinde fayda sağlar. Altı yüz doksan sekiz hastanın dahil edildiği çok merkezli bir randomize çalışma, USG rehberliğinde ponksiyon yapmanın girişim sayısını palpasyona kıyasla (ortalama  $1,65 \pm 1,2$ 'e karşı  $3,05 \pm 3,4$ ,  $p < 0,001$ ) azalttığını, ilk geçiş başarı oranının iyileştiğini (%64,8' e karşı %43,9;  $p < 0,001$ ) ve girişim süresinin azaldığını ( $88 \pm 78$  s'e karşı  $108 \pm 112$  s;  $p=0,006$ ) ortaya koymuştur.<sup>47</sup> Transradial girişimde USG rehberliği özellikle radial arter damar çapı küçük olan kadın cinsiyette, radial nabızı zayıf alınanlarda ve periferik arter hastalığı olanlarda yararlı olabilir çünkü bu hasta grupları daha yüksek oranda radial girişim başarısızlığına sahiptir. Son zamanlarda yayımlanan USG kılavuzluğunda radial girişim ile ilgili yapılan, 12 çalışmanın ve 2432 hasta verilerinin dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında USG eşliğinde radial girişim tekniğinin sadece palpasyona kıyasla daha yüksek ilk deneme başarı oranı ve azalmış başarısızlık oranı ile

ilişkili olduğunu, fakat giriş yeri hematomu veya başarılı bir girişim için geçen zaman açısından önemli bir fark olmadığı saptanmıştır.<sup>48</sup>

#### Transradial Koroner Anjiyografi Komplikasyonları

Koroner anjiyografi ve perkütan koroner müdahaleler için transradial yaklaşım transfemoral yaklaşım ile karşılaştırıldığında güvenlik açısından daha uygun bir girişim yöntemi olmakla birlikte transradial girişimde vasküler komplikasyonlar nadir olsa da görülebilmektedir. Radial arter kılıfları genellikle vazospazmi en aza indirmek için hidrofilik bir kaplamaya sahiptir.<sup>49</sup> Bununla birlikte radial arterde meydana gelebilecek bir spazmı önlemek amacıyla verapamil, diltiazem, nitroglicerine, papaverin veya adenosin gibi ajanlar da ek olarak uygulanabilir. Heparin, transradial girişim işleminde kılıf yerleştirme bölgesinde trombozu önlemek için rutin olarak verilir. Semptomatik radial arter oklüzyonu (RAO), non-oklüzif radial arter hasarı ve radial arter spazmı transradial yaklaşımın sık komplikasyonlarıdır.<sup>22</sup> Psödoanevrizma oluşumu ve radial arter perforasyonu ise nadir komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.<sup>50</sup> Psödoanevrizma oluşumu ile ilişkili risk faktörleri arasında; kanülasyon sırasında arter duvarında penetran yaralanma, artere çoklu ponksiyon uygulanması, kateter infeksiyonu, agresif antikoagülan tedavi ve işlem esnasında kullanılan kılıf boyutlarının büyük olması sayılabilir.<sup>22</sup> Radial arter psödoanevrizması, USG destekli kompresyon, kese içine trombin enjeksiyonu ya da cerrahi olarak tedavi edilebilir.<sup>51</sup> Son zamanlarda yayımlanan bir vakada ve bir vaka serisinde transradial KAG sonrası psödoanevrizma gelişen hastalara USG kılavuzlu manuel kompresyon uygulanması ile psödoanevrizmanın basit ve ulaşılabilir bir metod ile tedavi edildiği belirtilmiştir.<sup>52,53</sup> Transradial KAG sonrası gelişebilen girişim yeri komplikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Transradial KAG sonrası gelişebilen girişim yeri komplikasyonları

Non-oklüzif radial arter hasarı	Spazm
Radial arter oklüzyonu	Psödoanevrizma
Perforasyon	Kanama/hematom
Yara yeri infeksiyonu	Sinir hasarı/ bölgesel ağrı sendromu
Kompartman sendromu	Arteriyovenöz fistül

Akut koroner sendromlu 8404 hastanın alındığı, çok merkezli MATRIX çalışmasında, radial girişimin tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma, düşük cerrahi girişim yeri onarımı ve düşük kan transfüzyonu ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>54</sup> Son zamanlarda yapılan, transradial KAG işlemi yapılan 214 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar 6-Fr grubuna (n=105) veya 7-Fr grubuna (n=109) rastgele atanmıştır. Transradial KAG sonrası gruplar arasında 1 yıl içerisinde RAO insidansında anlamlı bir fark saptanmamıştır (%8,57 ve %12,84;  $p=0,313$ ). Ayrıca, hastane yatış sırasında lokal vasküler komplikasyon insidansında anlamlı bir fark

gözlenmemiştir (%20'ye karşı %24,77;  $p=0,403$ ). Bir yıllık takip sonrası radial arter çaplarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $2,63\pm 0,31$  mm'ye karşılık  $2,64\pm 0,27$  mm;  $p=0,802$ ). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 6-Fr kılıfla karşılaştırıldığında, 7-Fr kılıf transradial KAG sonrası kısa veya uzun vadede RAO insidansını arttırmamıştır.<sup>55</sup>

### Girişim Sonrası Radial Arter Fonksiyonu

Koroner arter bypass cerrahisinde (CABG) kullanılan greftin uzun dönem açıklığının sürdürülebilmesi, greftin normal endotel fonksiyonuna bağlıdır.<sup>56</sup> Bu nedenle radial KAG veya PKG işleminden sonra akım aracılı vazodilatasyonun normal hale gelmesi yani normal endotel fonksiyonu önem arz etmektedir. Koroner anjiyografi sırasında distal radial ve konvansiyonel radial yaklaşımın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren, 200 hastanın alındığı bir çalışmada arter kanülasyon süresinin distal grupta konvansiyonel gruba göre ( $269\pm 251$  s vs  $140\pm 161$  s;  $p<0,001$ ) daha uzun sürdüğü tesbit edilmiş. Bununla birlikte, distal radial girişim yapılan hastalarda hemostaz süresi konvansiyonel radial girişim yapılan hastalara kıyasla daha kısadır ( $568\pm 462$  s vs  $841\pm 574$  s;  $p=0,002$ ). Çalışmanın sonucuna göre distal radial yaklaşım, konvansiyonel radial yaklaşıma kıyasla daha düşük başarılı kanülasyon oranları ve daha kısa manuel hemostaz süresi ile ilişkilidir.<sup>57</sup> Radial arter grefti, safen greft ile karşılaştıran bir metaanalizde, radial arter grubuna 534 hasta, safen greft grubuna 502 hasta alınmış olup ortalama  $60\pm 30$  aylık takipte radial greft grubunda MI insidansı ( $p=0,04$ ) ve tekrarlayan revaskülarizasyon oranları ( $p<0,001$ ) safen greft grubuna kıyasla daha düşük olarak bulunmuş ancak tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,68$ ). Ortalama  $50\pm 30$  ay sonra yapılan kontrol KAG'da radial greft grubunda greft oklüzyonu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ).<sup>58</sup> Üç damar hastası 510 hastanın alındığı RAPS (Radial Artery Patency Study) çalışmasında radial ve safen greft karşılaştırılmıştır. Fonksiyonel greft tıkanıklığı radial arter greftinde safen grefte göre daha düşük bulunmuş (%12 karşı %19,7;  $p=0,003$ ). Benzer şekilde tam greft tıkanıklığı da radial arter grubunda daha az oranda (%8,9 karşı %18,6;  $p=0,002$ ) gözlenmiş. Çalışma sonuçları uzun dönem takip sonuçlarında radial arter greftin safen grefte üstün olduğunu göstermektedir.<sup>59</sup> Sonuç olarak, KAG ve PKG'lerde transradial girişim yönteminin kullanımı ilk kez tanımlandıktan sonra transradial yaklaşım dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaşmış, birçok merkezde standart yaklaşım haline gelmiştir. Femoral arter girişimine kıyasla daha az vasküler komplikasyona ve daha az hastane yatış süresine sahip olmakla birlikte hasta konforu daha yüksektir. Transradial girişim birçok avantaja sahip olmasına rağmen girişimsel kardiyoloğun deneyimine bağımlı bir tekniktir. Ayrıca işlem sonrası radial arterin gerektiğinde CABG için bir greft ya da diyaliz şantı olarak kullanılmasındaki soru işaretleri, kateterizasyon süresinin uzaması ve kateter manüplasyonunda yaşanan güçlükler radial girişim yönteminin düşündürücü bulgularıdır.

### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmanın bilimsel amaçla yayınlanabileceğine dair etik onam alınması gerekmektedir.

### Çıkar Çatışması

Hiçbir çıkar çatışması beyan edilmedi.

### Yazar Katkısı

MK: Tasarım, veri toplama ve işleme, literatür tarama, çalışmanın yazımı; HD: Analiz ve yorumlama, literatür tarama, çalışmanın yazımı.

### Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

### Kaynaklar

- Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: a randomized comparison. *Am Heart J.* 1999;138(3):430-436. doi:10.1016/s0002-8703(99)70143-2
- Mann T, Cubeddu G, Bowen J, et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):572-576. doi:10.1016/S0735-1097(98)00288-5
- Kiemeneij F, Hofland J, Laarman GJ, Van Der Elst DH, Van Der Lubbe H. Cost comparison between two modes of Palmaz-Schatz coronary stent implantation: transradial bare stent technique vs. transfemoral sheath-protected stent technique. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995;35(4):301-308. doi:10.1002/ccd.1810350405
- Choussat R, Black A, Bossi I, Fajadet J, Marco J. Vascular complications and clinical outcome after coronary angioplasty with platelet IIb/IIIa receptor blockade: comparison of transradial vs. transfemoral arterial access. *Eur Heart J.* 2000;21(8):662-667. doi:10.1053/eurhj.1999.1945
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020;ehaa575. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
- Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2187-2195. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.039
- Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):349-356. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.034
- Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. Assessment of acute injuries and chronic intimal thickening of the radial artery after transradial coronary intervention by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1608-1615. doi:10.1093/eurheartj/ehq102
- Burstein JM, Gidrewicz D, Hutchison SJ, Holmes K, Jolly S, Cantor WJ. Impact of radial artery cannulation for coronary angiography and angioplasty on radial artery function. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):457-459. doi:10.1016/j.amjcard.2006.08.055

10. Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1109-1114. doi:10.1016/S0735-1097(03)00089-5
11. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;16(1):3-7. doi:10.1002/ccd.1810160103
12. Kiemeneij F. Percutaneous radial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;30(2):173-183.
13. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(6):1269-1275. doi:10.1016/s0735-1097(97)00064-8
14. Louvard Y, Lefeuvre T, Allain A, Morice M. Coronary angiography through the radial or the femoral approach: the CARAFE study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52(2):181-187. doi:10.1002/1522726x(200102)52:2<181::aid-ccd1044>3.0.co;2-g
15. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
16. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
17. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
20. Anjum I, Khan M, Aadil M, et al. Transradial vs. Transfemoral approach in cardiac catheterization: a literature review. *Cureus.* 2017;9(6):e1309. doi:10.7759/cureus.1309
21. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:1419-1434. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.014
22. Kanei Y, Kwan T, Nakra NC, et al. Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:840-846. doi:10.1002/ccd.22978
23. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:814-823. doi:10.1016/j.jcin.2013.04.010
24. Rao SV, Turi ZG, Wong SC, Brener SJ, Stone GW. Radial versus femoral access. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(suppl 17):11-20. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.700
25. Yang YJ, Kandzari DE, Gao Z, et al. Transradial versus transfemoral method of percutaneous coronary revascularization for unprotected left main coronary artery disease: comparison of procedural and late-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(10):1035-1042. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.003
26. Rathore S, Hakeem A, Pauriah M, Roberts E, Beaumont A, Morris JL. A comparison of the transradial and the transfemoral approach in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(7):883-887. doi:10.1002/ccd.21922
27. Salgado Fernández J, Calviño Santos R, Vázquez Rodríguez JM, et al. Transradial Approach to coronary angiography and angioplasty: initial experience and learning curve. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(2):152-159.
28. Hess C, Peterson E, Neely M, et al. The learning curve for transradial percutaneous coronary intervention among operators in the United States. *Circulation.* 2014;129(22):2277-2286. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006356
29. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD012318. doi:10.1002/14651858.CD012318.pub2
30. Sciahbasi A, Romagnoli E, Trani C, Burzotta F, Pendenza G, Tommasino A, et al. Evaluation of the "learning curve" for left and right radial approach during percutaneous coronary procedures. *Am J Cardiol.* 2011;108:185-188. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.022
31. Looi JL, Cave A, El-Jack S. Learning curve in transradial coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2011;108:1092-1095. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.009
32. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2481-2489. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.017
33. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2490-2499. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.050
34. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385:2465-2476. doi:10.1016/S0140-6736(15)60292-6
35. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:1419-1434. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.014
36. Mamas MA, Anderson SG, Carr M, et al. Baseline bleeding risk and arterial access site practice in relation to procedural outcomes after percutaneous coronary



- intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1554-1564. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.075
37. Singh S, Singh M, Grewal N, Khosla S. The fluoroscopy time, door to balloon time, contrast volume use and prevalence of vascular access site failure with transradial versus transfemoral approach in ST segment elevation myocardial infarction: a systematic review & meta analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(8):491-497. doi:10.1016/j.carrev.2015.08.013
  38. Osman M, Saleem M, Osman K, et al. Radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Trial sequential analysis. *Am Heart J.* 2020;224:98-104. doi:10.1016/j.ahj.2020.03.014
  39. May ML, Wells G, So D, et al. Safety and efficacy of femoral access vs radial access in ST-Segment elevation myocardial infarction: The SAFARI-STEMI randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):126-134. doi:10.1001/jamacardio.2019.4852
  40. Gaudino M, Leone A, Lupascu A, et al. Morphological and functional consequences of transradial coronary angiography on the radial artery: implications for its use as a bypass conduit. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:370-374. doi:10.1093/ejcts/ezu456
  41. Yan Z, Zhou Y, Zhao Y, Zhou Z, Yang S, Wang Z. Impact of transradial coronary procedures on radial artery function. *Angiology.* 2014;65:104-107. doi:10.1177/0003319713479650
  42. Soydan E, Kış M, Akın M. Evaluation of radial artery endothelial functions in transradial coronary angiography according to different radial access sites. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(1):42-48. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2020.59085
  43. Üreyen ÇM, Coşansu K, Vural MG, Şahin SE, Kocayigit I, Pabuccu MT. Is trans-radial approach related to an increased risk of radiation exposure in patients who underwent diagnostic coronary angiography or percutaneous coronary intervention? (The SAKARYA study). *Anatol J Cardiol.* 2019;22(1):5-12. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.06013
  44. Valgimigli M, Campo G, Penzo C, et al. Trans-radial coronary catheterization and intervention across the whole spectrum of Allen's test results. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1833-1841. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.043
  45. Abdelaal E, Brousseau-Provencher C, Montminy S, et al. Risk score, causes, and clinical impact of failure of transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:1129-1137. doi:10.1016/j.jcin.2013.05.019
  46. Chugh SK, Chugh S, Chugh Y, Rao SV. Feasibility and utility of pre-procedure ultrasound imaging of the arm to facilitate transradial coronary diagnostic and interventional procedures (PRIMAFACIE-TRI). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:64-73. doi:10.1002/ccd.24585
  47. Seto AH, Roberts JS, Abu-Fadel MS, et al. Real-time ultrasound guidance facilitates transradial access: RAUST (radial artery access with ultrasound trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:283-291. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.036.
  48. Moussa Pacha H, Alahdab F, Al-Khadra Y, et al. Ultrasound-guided versus palpation-guided radial artery catheterization in adult population: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2018;204:1-8. doi:10.1016/j.ahj.2018.06.007
  49. Kiemeneij F. Prevention and management of radial artery spasm. *J Invasive Cardiol.* 2006(4):159-160.
  50. Bhat T, Bhat H, Teli S, et al. Pseudoaneurysm a rare complication of transradial cardiac catheterization: a case report. *Vascular.* 2013;21(5):331-334. doi:10.1177/1708538113478745.
  51. D'Achille A, Sebben RA, Davies RP. Percutaneous ultrasound guided thrombin injection for coagulation of posttraumatic pseudoaneurysms. *Australas Radiol.* 2001;45:218-221.
  52. Kış M, Soydan E. A case of radial artery pseudoaneurysm which is a rare complication of transradial coronary angiography. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences.* ID: 722102. In press.
  53. Palaparti R, Koduru GK, Palaparathi S, et al. Radial artery pseudoaneurysms treated by ultrasound-guided differential compression: an effective and simple method. *Heart Views.* 2019;20:60-64. doi:10.4103/heartviews.heartviews\_67\_18
  54. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbühler M, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2017;38(14):1069-1080. doi:10.1093/eurheartj/ehx048
  55. Fan Y, Wei Q, Cai J, Wang Y, Fu X. Comparison of long-term radial artery occlusion following trans-radial coronary intervention using 6-french versus 7-french sheaths. *Cardiol J.* doi:10.5603/CJ.a2019.0085
  56. Moran SV, Baeza R, Gurda E, et al. Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(5):1552-1556. doi:10.1016/S0003-4975(01)03090-9
  57. Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, et al. Distal versus traditional radial approach for coronary angiography. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(8):678-680. doi:10.1016/j.carrev.2018.09.018
  58. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2069-2077. doi:10.1056/NEJMoa1716026
  59. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial artery patency study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(1):28-35. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.037

## Derleme | Review article

# ÇOCUKLARDA COVID-19'A İKİNCİL GELİŞEN MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM

## MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN SECONDARY TO COVID-19

 Eviç Zeynep Başar<sup>1\*</sup>,  Selim Öncel<sup>2</sup>,  Hafize Emine Sönmez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### ÖZ

Koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu, insanda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile seyretmektedir. Çin'in Wuhan şehrinde 2019'un sonlarına doğru benzer özellikler gösteren atipik pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı. Bu vakalarda etkenin yeni bir tip koronavirüs olduğu anlaşıldı ve SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Tüm SARS-CoV-2 vakalarının %2,1 ila %8,4'ünü pediatrik vakalar oluşturmaktadır. Yetişkinlerden farklı olarak, ciddi solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu tablosu nadirdir. Çocuklarda en sık SARS-CoV-2 ilişkili hastane yatışı akut dönemden 2-4 hafta sonra görülen çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromudur. Bu hasta grubunda ateş, döküntü konjonktivit gibi Kawasaki hastalığı benzeri bulgular sıktır. Kawasaki hastalığından farklı olarak sıklıkla yaygın gastrointestinal sistem tutulumuna, lenfopeniye, trombositopeniye ve yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerine rastlanmaktadır. Bu derleme ile yeni tanımlanan çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromu ile ilgili farkındalığı artırmak, kendi deneyimlerimiz ve literatür bilgileri ışığında geliştirdiğimiz tedavi yaklaşımımızı paylaşmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromu, kawasaki hastalığı

### ABSTRACT

Most of the coronavirus infections present with mild upper respiratory tract infection in humans. Atypical pneumonia cases with similar findings began to be reported in Wuhan, China, towards the end of 2019. In these cases, it was understood that the agent was a new type of coronavirus and was named SARS-CoV-2. Pediatric cases account for 2.1% to 8.4% of all SARS-CoV-2 cases. Unlike adults, acute respiratory distress syndrome is rare in children. The most common cause of SARS-CoV-2-associated hospitalization in children is the multisystemic inflammatory syndrome which is seen 2-4 weeks after the acute period. Kawasaki disease (KD)-like findings such as fever, rash and conjunctivitis are common in these patients while unlike KD, gastrointestinal system involvement, lymphopenia, thrombocytopenia and high B-type natriuretic peptide (BNP) levels are frequently observed. In this review, we aimed to increase awareness about the newly defined multisystemic inflammatory syndrome in childhood and to share the treatment algorithm which is developed in the light of our own experiences and literature.

**Keywords:** SARS-CoV-2, multisystemic inflammatory syndrome in childhood, kawasaki disease

## Giriş

Koronavirüs Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine ait pozitif polariteli, tek iplikçikli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Zoonotik bir virüs grubudur. Koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu, insanda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile seyretmektedir. Çin’de 2002 yılında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve 2012’de Suudi Arabistan ile Orta Doğu’da Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS) gibi, insanlarda salgına yol açan nadir koronavirüs çeşitleri de bildirilmiştir.

Çin’in Wuhan şehrinde 2019’un sonlarına doğru, benzer özellikler gösteren atipik pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı.<sup>1</sup> Bu vakalarda etkenin yeni bir tip koronavirüs olduğu anlaşıldı ve 11 Şubat 2020’de SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Tüm dünyada yaygın olarak görülmeye başlayan hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020’de pandemi olarak kabul ettiğini açıkladı.<sup>2,3</sup>

Tüm SARS-CoV-2 vakalarının %2,1 ila %8,4’ünü pediatrik vakalar oluşturmaktadır. Yetişkinlerden farklı olarak, ciddi solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosu çocuklarda nadirdir. Nisan ayında İngiltere’den 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili Kawasaki hastalığı (KH) veya toksik şok sendromu benzeri klinik ile hastaneye başvuran çocuk hastaların bildirilmesiyle SARS-CoV-2 pandemisi sırasında SARS-CoV-2’nin çocuklara az zarar verdiği inancı yıkılmıştır. Akut SARS-CoV-2’den sonra görülen bu durum, “çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu” (*multisystem inflammatory syndrome in childhood*) (MIS-C) olarak adlandırılmış ve dünyanın birçok yerinden vaka serileri bildirilmiştir.

## Epidemiyoloji

Çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar hastalığının, COVID-19 ile ilişkili nadir bir komplikasyon olduğu düşünülmektedir. Yirmi bir yaş altında laboratuvar bulguları ile doğrulanmış SARS-CoV-2 vakalarının insidansı 100.000’de 322 iken aynı dönemde MIS-C vakalarının insidansı 100.000’de 2 olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> İngiltere başta olmak üzere tüm Avrupa ve Amerika’dan bildirilen vaka serileri bulunmakla birlikte salgının ilk görüldüğü ülke olan Çin’den bildirilen MIS-C vakalarının nadir olması ilginçtir. Elli yıldır üzerinde çok çalışılmış bir hastalık grubu olmasına rağmen Kawasaki hastalığının etiyojisi henüz net olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 salgını sırasında ateş, döküntü, konjonktivit ve kardiyak tutulumun eşlik ettiği tablonun sık görülmesi koronavirüslerle KH arasında bir ilişki olabileceği fikrini doğurmuştur. Her ne kadar bazı vakalarda klinik yönden KH’ye benzer bir tablo gelişse de etkilenen yaş grubu, etnik köken ve klinik bulgular, KH’den farklıdır. Bu da MIS-C’de ayırt edici başka bir inflamatuvar patojenezin varlığını düşündürmektedir.

Kawasaki hastalığında vakaların %80’i beş yaşın altındadır; ancak MIS-C tanılı hastalarda ortalama tanı yaşı yaş 8-11’dir. Etkilenen yaş grubundaki fark erken çocukluk dönemindeki aşılamalardan dolayı küçük çocuklarda immün sistemin daha aktif olması ve daha etkin yanıt vermesi, SARS-CoV-2 ile kızamık ve kızamıkçık virüsleri

arasında benzer epitoplara varlığı, hayatın ilk yıllarında diğer koronavirüslerle daha sık temasın çapraz immüniteye neden olması ve küçük çocuklarda düşük anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE2) reseptör ekspresyonu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Klasik KH’de görülen kardiyak tutulumda daha çok koroner arterler etkilenirken, COVID-19’a ikincil gelişmiş MIS-C’li olgularda daha çok miyokardit gözlenmektedir. Laboratuvar bulgularında da bazı dikkat çekici farklılıklar mevcuttur. MIS-C hastalarında KH’den farklı olarak lenfopeniye, trombositopeniye, yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerine sıklıkla rastlanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda gastrointestinal tutulum sıktır. Klinik farkların nedenlerini incelenmek için yapılan çalışmalarda bağırsak ve miyokarda ADE2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir. Virüsün ADE reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi ve daha sonra oluşturduğu bağışıklık yanıtı, hastalığın patojenezini anlamada önemlidir.

Epidemiyolojik açıdan dikkat çeken bir diğer konu ise etnik farklılıklardır. Kawasaki hastalığı Asya kökenli çocuklarda daha sık görülmekteyken, MIS-C vakaları Asya kökenli çocuklarda daha nadirdir. Üç büyük vaka serisinde, vakaların %25-40’ının siyahi, %30-40’ının İspanyol, %15-25’inin beyaz, %3-28’inin Asya kökenli olduğu gösterilmiştir.<sup>4-6</sup>

## Patofizyoloji

Virüse ait proteinlerden en çok çalışılanı S proteinidir ve bu protein, konak hücre membranında bulunan ligand için reseptör bağlama alanı içerir. Ayrıca epitoplara, T ve B hücreleri tarafından tanınarak nötralize edici antikor üretimini indükler. Reseptör bağlayıcı etki alanının (domainin) bulunduğu S1 ve konak hücre ile füzyonu sağlayan S2 olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için ana reseptör, hedef hücre zarındaki metalopeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2’dir. Bu enzim yoğun olarak tip 1 ve tip 2 pnömositlerde, incebağırsak hücrelerinde, böbrek proksimal tübülüs hücrelerinde, arterlerin ve damarların endotelial hücreleri ve diğer dokulardaki arteriyel düz kas hücrelerinde bulunur. S proteini üzerinde bulunan reseptör bağlayıcı alan ile ADE2’nin bağlanması, S proteini üzerinde yapısal değişikliklere neden olur. S2’nin virüs ile füzyonu sonrasında virüs RNA’sı, hedef hücrenin sitoplazmasına girer. Viral enfeksiyonlar sırasında virüsler konakçı hücrelere girdikten sonra, hepsi epitel hücreleri ve makrofaj gibi doğuştan gelen immün yanıtın yerel hücreleri tarafından eksprese edilen model tanıma reseptörleri tarafından tanınır. Hücreye giren tek sarmallı RNA virüslerinin hem endozomal Toll benzeri reseptörler TLR7 ve 8 hem de sitoplazmik model tanıma reseptörleri tarafından saptanması transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ile sonuçlanır. Tetiklenen sitokin salınması, hastalığın seyrinde önemli bir aşamadır.

Hastalarda makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) ya da KH’de olduğu gibi anormal immün yanıt olduğu düşünülmektedir; ancak bu anormal yanıtı tetikleyen mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %60’ında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

testi negatifken SARS-CoV-2'ye karşı antikor varlığı gösterilmiştir. Ayrıca akut enfeksiyon geçiren hastalarla ve MIS-C ile izlenen hastalar arasında viral dizilim açısından da fark görülmemiştir. Bu durum, ana sorunun akut enfeksiyon geçirildikten sonraki dönemde meydana gelen immün disregülasyona bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Vakaların önemli bir kısmında miyokard hasarını destekleyen bulgular vardır. Nedenler arasında, kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik inflamasyon, akut viral miyokardit, hipoksi, stres kardiyomyopatisi veya koroner arter tutulumuna bağlı iskemi bildirilmektedir.

### Bulgular

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda klinik seyri çok farklıdır. Akut enfeksiyon sırasında hastaların büyük kısmı asemptomattır veya hafif semptomlar gösterirler. Nadiren altta yatan kronik hastalığı olan çocuklarda mortalite ve morbiditeye neden olabilecek solunum yetmezliği, ARDS, koagülopati, nörolojik semptomlar veya şok gelişebilir. SARS-CoV-2 ile ilişkili ikincil bir durum olan MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda nadir görülen bir komplikasyondur ve büyük çocukların daha sık etkilendiği düşünülmektedir.

Hastalar sağlık kuruluşuna geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iki-dört hafta sonra uzamış ateş, gastrointestinal semptomlar, döküntü, KH benzeri klinik bulgular, miyokard disfonksiyonu ve şok tablosu ile getirilmektedirler. MIS-C, temelde üç tablo ile karşımıza çıkmaktadır: Birinci hasta grubunda ısrarlı ateş ile birlikte baş ağrısı, mide bulantısı gibi bulgulara ek olarak yangı belirteçlerinde yükseklik ve ateş ile seyreden inflamatuvar bir durum mevcuttur. İkinci hasta grubunda komplet ve inkomplet KH benzeri tablo görülür. Üçüncü ve en ciddi grupta ise yangı belirteçleri çok yüksektir ve kalp başta olmak üzere iki ve daha fazla sistem tutulumu vardır.

Hastaların hepsinde ateş mevcuttur. DSÖ, üç günden uzun süren ateşi tanı kriteri olarak kabul ederken Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 24 saatten uzun süren ateşi tanı için yeterli görmektedir. Feldstein ve arkadaşlarının<sup>5</sup> çalışmasında hastaların %78'inde ateş süresinin beş günden uzun olduğu bildirilmiştir. Ateş tanı sırasında olduğu gibi abartılı sitokin yanıtının izleminde de önemlidir. İkinci sıklıkta karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtiler bildirilmiştir. Hastalarda baskın şikayet karın ağrısı olabilir ve bu hastalar apandisit tanısı alabilir. Öksürük çok nadirdir, solunum sıkıntısı saptanan hastalarda hastalığın akut döneminden farklı olarak, birincil akciğer tutulumundan ziyade ciddi şok tablosu akla gelmelidir. Baş ağrısı, letarji, konfüzyon ve huzursuzluk sık karşılaşılan nörolojik semptomlardır. Hastalar döküntü, konjonktivit, mukoza tutulumu gibi KH'ye benzer bir tablo sergileyebilirler. Hastaların prognozunda önemli bir nokta da miyokard tutulumunun varlığıdır ve hastaların %51-90'ında gösterilmiştir. Hastalar kardiyak aritmiler açısından yakın izlem altında olmalıdırlar. Çocuklarda görülen bulgular ve görülme sıklığı Tablo 1'de yer almaktadır.<sup>4,5,7</sup>

**Tablo 1.** Çocuklarda MIS-C'de görülen bulgular ve sıklığı<sup>4,5,7</sup>

Israrlı ateş	%100
Gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, kusma, ishal)	%60-100
Döküntü	%45-76
Konjonktivit	%30-81
Mukoza tutulumu	%27-76
Nörokognitif semptomlar (baş ağrısı, letarji, konfüzyon)	%29-58
Solunum semptomları	%21-65
Miyalji	%8-17
Boğaz ağrısı	%10-16
Lenfadenopati	%6-16

### Değerlendirme ve Tanı

Birçok ipucu MIS-C'nin viral aracılı bir klinik tablo olmadığını ve SARS-CoV-2'ye karşı gecikmiş, düzensiz bir bağışıklık tepkisi olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Vakaların büyük çoğunluğunda iki-dört hafta öncesinde geçirilmiş bir COVID-19 ya da pozitif vaka ile temas öyküsü mevcuttur ve SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar pozitifdir. Otuz sekiz derecenin üzerinde ateşle getirilen çocuklarda döküntü, gastrointestinal semptomlar, el ve ayaklarda ödem, oral mukoza değişiklikleri, konjonktivit, lenfadenopati veya nörolojik semptomlardan en az ikisinin varlığında MIS-C'den şüphelenilmelidir.

### Laboratuvar testleri

Birçok vakada anormal kan sayımı, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik, troponin ve BNP yüksekliği saptanmıştır. Kawasaki hastalığından farklı olarak, kan sayımında gözlemlenen en çarpıcı anormallik lenfopeni ve trombositopenidir. Lenfopeni neredeyse vakaların %95'inde saptanmıştır. İnflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (EÇH), fibrinojen ve D-dimer yükseklikleri de birçok hastada mevcuttur. SARS-CoV-2 vakalarında olduğu gibi plazma sitokin seviyelerinde artış görülmektedir. Bu artış, ciddi organ tutulumu olan vakalarda daha belirgindir. Sitokin fırtınasında en sık kullanılan belirteçlerden olan interlökin (IL)-6'nın yüksek seviyeleri geçmiş çalışmalarda kötü prognoz ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir ve izlem için iyi bir belirteç olarak önerilmektedir. Liu ve ark.<sup>7</sup> tarafından 60 COVID-19 hastası üzerinde yapılan çalışmada bazal IL-6 seviyesinin interstisyel akciğer tutulumu ve yüksek ateş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 düzeyi tüm hastalarda yüksek olmakla birlikte ciddi vakalarda 2,9 kat daha yüksek saptanmıştır. Ferritin ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ile hiponatremi ve hipoalbuminemi sık karşılaşılan anormal laboratuvar bulgularındandır. Klinik olarak MIS-C tanısından şüphelenilen vakalarda birinci basamakta tam kan sayımı, EÇH, CRP, SARS-CoV-2 PZR (mümkünse seroloji) ve rutin biyokimyasal testler çalışılmalıdır. CRP>5 g/L veya EÇH> 40 mm/saat olan hastalarda lenfopeni, trombositopeni (<150.000/µL), hiponatremi (<135 mmol/L), nötrofil ve hipoalbuminemi bulgularından en az birinin saptanması durumunda ileri incelemeye geçilmelidir. İkinci basamak değerlendirme BNP, troponin, prokalsitonin, ferritin, tprotrombin

zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, fibrinojen, LDH, sitokin paneli, trigliserid, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirmeyi kapsamalıdır.

### Ekokardiyografi

Vakaların %50'sine varan bir kısmında farklı seviyelerde kardiyak tutulum gösterilmiştir. Tüm hastalar ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, koroner arter dilatasyonu veya anevrizma, perikardial efüzyon ve mitral kapak yetersizliği açısından değerlendirilmelidir. Bildirilen vaka serilerinde sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonunun KH'ye göre daha sık olduğu vurgulanmıştır.<sup>8</sup>

Hastalık ile ilgili edinilen deneyimler doğrultusunda Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tanı kriterler Tablo 2 ve 3'de yer almaktadır.<sup>9,10</sup>

**Tablo 2.** Dünya sağlık örgütü çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu vaka tanımı

Dünya Sağlık Örgütü Vaka Tanımı	
Tüm altı kriter karşılanmalıdır.	
1	0-19 yaş arasında
2	Ateş süresi $\geq 3$ gün
3	Çoklu sistem tutulumun klinik bulguları (en az ikisinin varlığı) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit, mukokutanöz inflamasyon göstergeleri (ağız içinde, ellerde ve ayaklarda)</li> <li>▪ Hipotansiyon, şok</li> <li>▪ Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit, koroner arter tutulumu ekokardiyografik bulgular veya troponin/BNP yüksekliği dahil olmak üzere)</li> <li>▪ Koagülopati bulguları (PT ve aPTT'de uzama, D-dimer yüksekliği)</li> <li>▪ Akut gastrointestinal sorunlar (ishal, kusma, karın ağrısı)</li> </ul>
4	Artmış inflamasyon belirteçleri (EÇH, CRP ve prokalsitonin)
5	Bakteriyel sepsis, stafilkoksik/streptokoksik toksik şok sendromu gibi inflamasyonu açıklayacak diğer mikrobiyal hastalıkların dışlanması
6	SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı (aşağıdakilerden herhangi biri) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SARS-CoV-2 için PZR testi pozitifliği</li> <li>▪ Pozitif seroloji</li> <li>▪ Pozitif antijen testi</li> <li>▪ COVID-19 tanılı kişi ile temas</li> </ul>

### Tedavi

Hayati riski olmayan hastalarda tedavi öncesi kesin tanının konulması için kapsamlı değerlendirme sonuçları beklenmelidir. Hafif bulgularla seyreden olgular için immünomodülatör kullanılan ve kullanılmadan yakın takip edilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir, bu nedenle kesin kabul edilmiş bir tedavi yaklaşımı yoktur. Whittake ve ark.<sup>11</sup> tarafından yapılan çalışmada MIS-C vakalarının %22'sinin destek tedavisi ile iyileştiğini bildirmiştir.

Hastalar yatırılarak inflamasyon belirteçlerinde progresif yükselme, BNP ve troponin yüksekliği açısından yakın izlem altında tutulmalıdırlar. Özellikle D-dimer ve kardiyak belirteçlerde yükseklik olan hastalarda koroner arter tutulumu, miyokardiyal fibrozis, kardiyak ileti bozuklukları gibi uzun dönem komplikasyonlar da göz önüne alındığında immünomodülatör tedavi verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Hayatı tehdit eden belirtileri olan hastalara ise şüphelenildiği anda kesin tanı koyulması beklenmeden immünomodülatör tedavi başlanmalıdır.

İmmünomodülatör tedavisinde basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir. İlk basamak tedavide intravenöz immünoglobulin (İVİG) yer almaktadır. Önerilen tedavi rejimi 2 gr/kg tek doz İVİG tedavidir; ancak ekokardiyografik değerlendirmede kardiyak fonksiyonları kötü olan hastalar, yüklenme bulguları açısından yakın izlenmeli ve tedaviye gerekirse furosemid eklenmelidir. Ciddi kardiyak tutulumu olan hastalarda 1 gr/kg/gün olacak şekilde iki güne bölünmüş dozda İVİG tedavisi verilebilir. Hacim yükü yaratacağı için bu hastalara ikinci doz İVİG önerilmemektedir. Şok ve hayati organ tutulumu olan hastalarda MIS-C tedavisinde yardımcı tedavi olarak İVİG ile birlikte 1-2 gr/kg/gün metilprednizolon, tedaviye eklenmelidir. İVİG ve düşük-orta doz metilprednizolona yanıt vermeyen hastalarda, yüksek doz "pulse" metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg/gün) düşünülebilir (Tablo 4). MAS özellikleri olan veya İVİG ve glukokortikoidlere dirençli MIS-C tedavisinde, subkütan veya intravenöz yolla anakinra (rekombinan insan IL-1 reseptör antagonisti) (>4 mg/kg/gün) tedaviye eklenmelidir.<sup>12</sup> Tedavinin ne zaman kesilmesi gerektiği net değildir. Hastanın verdiği klinik cevaba, laboratuvar ve kardiyak bulgularının düzelleme hızına bağlı olarak tedaviler azaltılarak kesilir. Düşük doz aspirin tedavisi (3-5 mg/kg) MIS-C hastalarına önerilmektedir ve bu tedaviye tanıdan sonraki dördüncü haftada koroner arterlerinin normal olduğu görülene kadar devam etmesi önerilmektedir. Ancak, aktif kanaması ya da trombosit sayısı 80 000/ $\mu$ L ve altında olan hastalara önerilmemektedir. Tromboz gelişen ya da ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalar için taburculuktan iki hafta sonrasına kadar tedavi edici dozda enoksaparin önerilmektedir. Ancak daha uzun tedavi gereken hastalar da mevcuttur. Bu hastalara antibiyotik başlanıp başlanmaması konusunda net bir görüş yoktur. Antiviral tedavinin ise MIS-C hastalarında etkililiği gösterilmemiştir.

**Tablo 3.** Hastalık kontrol ve önleme merkezi çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu vaka tanımı

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Vaka Tanımı	
Tüm dört kriter karşılanmalıdır	
1	21 yaş altında
2	Aşağıdakilerden tümü dahil olmak üzere MIS-C ile örtüşen klinik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ateş 38,0°C ve üzerinde, belgelenmiş ateşin 24 saatten uzun süredir devam etmesi veya 24 saati geçen, subjektif ateş varlığı</li> <li>• Artmış enflamasyonu gösteren laboratuvar testlerinden en az birinin varlığı <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRP Yüksekliği</li> <li>○ EÇH Yüksekliği</li> <li>○ Fibrinojen yüksekliği</li> <li>○ Prokalsitonin yüksekliği</li> <li>○ D-dimer yüksekliği</li> <li>○ Ferritin yüksekliği</li> <li>○ LDH yüksekliği</li> <li>○ IL-6 yüksekliği</li> <li>○ Nötrofili</li> <li>○ Lenfositopeni</li> <li>○ Hipoalbuminemi</li> </ul> </li> <li>• İki ve daha fazla organ tutulumu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiyovasküler sistem (şok, troponin yüksekliği, BNP seviyesinde yükseklik, anormal ekokardiyografi, aritmi)</li> <li>○ Solunum sistemi (pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)</li> <li>○ Renal tutulum (böbrek yetmezliği)</li> <li>○ Nörolojik tutulum (nöbet, inme, aseptik menenjit)</li> <li>○ Hematolojik tutulum (koagülopati)</li> <li>○ Gastrointestinal tutulum (karın ağrısı, kusma, ishal, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, ileus, gastrointestinal sistem kanaması)</li> <li>○ Cilt tutulumu (eritrodermi, mukozit, döküntü)</li> </ul> </li> <li>▪ Hastane yatışı gerektiren ciddi hastalık</li> </ul>
3	Olası diğer tanıların dışlanmış olması
4	Yakın zamanda veya aktif olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmek veya temas öyküsü (aşağıdakilerden herhangi biri) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SARS-CoV-2 için PZR testi pozitifliği</li> <li>○ Pozitif seroloji</li> <li>○ Pozitif antijen testi</li> <li>○ Semptomların başlamasından önceki dört hafta içinde COVID-19 maruziyeti.</li> </ul>

**Tablo 4.** Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı MIS-C tedavi Yaklaşımı

Çocukluk Çağının Multisistemik İnflamatuvar Sendromunda Tedavi Yaklaşımı					
Hafif		Orta		Ağır	
O <sub>2</sub> ihtiyacı yok Organ yetmezliği yok		O <sub>2</sub> ihtiyacı var Tek organ yetmezliği		Ventilatör ihtiyacı var Çoklu organ yetmezliği Tek organın ağır yetersizliği Vazoaktif ajan ihtiyacı var	
IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Metilprednizolon 2 mg/kg (IV) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)	
Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok
AFR normale dönene kadar yatış, destek tedavisi, Enoksaparin devam	Metilprednizolon 2 mg/kg (IV)	AFR normale dönene kadar yatış, metilprednizolon dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam	Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g)	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) ile devam dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam AFR normale dönene kadar yatış	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) Anakinra 4 mg/kg/IV (maksimum 100 mg/doz)
Taburcu		Taburcu		Taburcu	
ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta	

ASA: asetil salisilik asit, IV: intravenöz, IVIG: intravenöz immunoglobulin, SC: subkutan.\*IVIG tedavisine cevap olmadığı durumlarda ikinci defa önerilmemektedir. Hastada kalp yetmezliği mevcutsa veya aşırı sıvı yükü varsa IVIG 1 g/kg/gün dozajında 2 gün boyunca verilmelidir.\*\*Enoksaparin, tromboz varlığında tedavi dozuna çıkılmalıdır.\*\*\*Tüm hastalara ASA aldıkları için influenza aşısı önerili

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

EZB, SÖ, HES: Fikir; EZB, SÖ, HES: Tasarım; EZB, HES: Literatür taraması; EZB, SÖ, HES: Yazım; EZB, SÖ, HES: Eleştirel inceleme.

### Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed December 24, 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Accessed December 24, 2020. <https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMoa2021756
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
6. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7
7. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;111:102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452
8. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947-1961. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.056
9. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/202000432.asp> (Accessed on May 15, 2020).
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-19> (Accessed on May 17, 2020).
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
12. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. doi:10.1002/art.41616