

YIL/YEAR

2021

CİLT/VOLUME

23

SAYI/ISSUE

2

e-ISSN 2148 - 9645

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL JOURNAL



Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır
Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR	Sf. No
Hüseyin GEMALMAZ, Yıldırım GÜLTEKİN KONJENİTAL AORT KAPAK HASTALIKLARINDA YÜKSEK EFEKTİF AÇIKLIK ALANLI PROTEZ KAPAK İLE YAPILAN AORT KAPAK REPLASMANI: ERKEN DÖNEM SONUÇLARIMIZ <i>Aortic Valve Replacement with A Prosthetic Valve with A High Effective Orifice Area in Congenital Aortic Valve Diseases: Our Early Results</i> Tayfun BİLGİÇ, Ali SÜRME LİOĞLU	197-205 206-210
AKUT APANDİSİT OLGULARINDA YAŞ GRUPLARI ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARI İLE HİSTOPATOLOJİK TANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ <i>Investigation of the Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratios and Histopathological Diagnosis Between Age Groups in Acute Appendicitis</i> Türkan SEZEN ERHAMZA, Ebru İLHAN KOÇAK, Rana TURGUT	211-219
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDEKİ ORTODONTİK TEDAVİ İHTİYACININ BENLİK SAYGISI VE PSİKOSOSYAL DURUMA ETKİSİ <i>The Effect of Orthodontic Treatment Needs on Self-Esteem and Psychosocial Status in Dentistry Students</i> Ahmet AKTAŞ, Engin ALTINKAYA	220-228
DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ALFA FETOPROTEİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of Alpha Fetoprotein Results in Chronic Hepatitis C Patients Who Received Directly Acting Antiviral Treatment</i> Sabahat ÇEKEN, Çiğdem SÖNMEZ	229-235
EVALUATION OF HEPATİTİS A SEROLOGY IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN ANKARA <i>Ankara'da Üçüncü Basamak Bir Hastanede Hepatit A Serolojisinin Değerlendirilmesi</i> Hikmet SAÇMACI, Mesude KİSLİ	236-244
TIBIAL NERVE CONDUCTION IN PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME <i>Huzursuz Bacak Sendromlu Hastalarda Tibial Sinir İletimi</i> Sabri DEMİR, Ahmet ERTÜRK, Ayşe ERTOY, Can İhsan ÖZTORUN, Elif Emel ERTEN, Doğuş GÜNEY, Süleyman Arif BOSTANCI, Müjdem Nur AZILI, Fatih AKBIYIK, Emrah ŞENEL	245-256
ÇOCUKLARDA TRAVMATİK PNÖMOTORAKS; BİR ÇOCUK TRAVMA MERKEZİNİN DENEYİMİ <i>Traumatic Pneumothorax in Children; Experience of A Pediatric Trauma Center</i> Ramazan DÖNMEZ	257-261
KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA ERKEN POSTOPERATİF DÖNEMDE MAGNEZYUM DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER <i>Factors Affecting Early Postoperative Magnesium Levels Following Liver Transplantation</i> Erdoğan KOCA	262-269
PULMONER EMBOLİ HASTALARININ YOĞUN BAKIM TAKİBİ <i>Monitoring of Pulmonary Emboli Patients in Intensive Care Unit</i> Kerim ÖNER, Muhammet Salih AYAS	270-278
COMPARISON OF EXTERNAL FIXATION AND PLASTER CASTING RESULTS IN DISTAL RADIUS METAPHYSIS FRACTURES THAT ARE NOT SUITABLE FOR OPEN REDUCTION <i>Açık Redüksiyona Uygun Olmayan Radius Distali Metafiz Kırıklarında Eksternal Fiksasyon ile Alçı Döküm Sonuçlarının Karşılaştırılması</i> Musa ZENGİN, Ramazan BALDEMİR	279-292
INVESTIGATION OF THE GLOBAL OUTCOMES OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH THE EFFECT OF COVID-19 IN PUBLICATIONS: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS BETWEEN 1980 AND 2020 <i>Yayınlarda Covid-19 Etkisiyle Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Küresel Sonuçlarının İncelenmesi: 1980-2020 Arası Bibliyometrik Analiz</i> Selin ELMAOĞULLARI, Ashhan ARASLI YILMAZ, Şenay SAVAŞ ERDEVE, Semra ÇETİNKAYA	293-299
ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BİR İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARI <i>Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios as an Inflammation Marker in Children and Adolescents with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis</i> Ufuk SAYAR, Muhammed Onur HANEDAN, Mehmet Ali YÜRÜK, Aşkın KILIÇ, Ali Kemal ARSLAN, İlker MATARACI	300-308
POPLİTEAL ARTER ANEVİRİZMA CERRAHİSİNDE POSTERİOR VE MEDİAL YAKLAŞIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI <i>Comparison of Posterior and Medial Approaches in Popliteal Artery Aneurysm Surgery</i>	

<i>Batuhan ERGANİ, Mehmet Yiğit YALÇIN, Mert Hamza ÖZBİLEN, Çağdaş BİLDİRİCİ, Erkin KARACA, Erkan ARAVACIK, Hayal BOYACIOĞLU, Yusuf Özlem İLBEY</i>	309-317
TESTİS TÜMÖRÜNDE GAMA GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ ETKİSİ; YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ Mİ DOĞUYOR?	
<i>Gamma Glutamyl Transpeptidase Effect in Testicular Tumor; Is a New Biomarker Born?</i>	
<i>Serhat ÖZÇİFTÇİ, Dursun Fırat ERGÜ</i>	318-326
YOĞUN BAKIMDA DİYABETİK HASTALARDA PROGNOSTİK BİR FAKTÖR OLARAK NÖTROFİL-LENFOSİT VE PLATELET-LENFOSİT ORANLARININ ROLÜ	
<i>The Role of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios as A Prognostic Factor in Diabetic Patients in Intensive Care</i>	
<i>Özgül KARAKUŞ, Ahmet Sinan SARI</i>	327-337
ÖNKOL KIRIK TEDAVİSİNDE YERLİ ÜRETİM PLAK SİSTEMLERİ İLE YURT DIŞI ÜRETİM MUADİLLERİ ARASINDA İMPLANT İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN FARK VAR MI?	
<i>Is There a Difference in the Implant Related Complication Rates Between the Locally Manufactured Plate Systems and Overseas Counterparts in the Treatment of Forearm Fracture?</i>	
<i>Ahmet Gökhan GÜLER, Ali Erdal KARAKAYA, Ahmet Burak DOĞAN, Yaşar KANDUR</i>	338-342
OUR RESULTS FOR RIGID URETEROSCOPY AND LASER LITHOTRIPSY IN PEDIATRIC AGE GROUP	
<i>Çocukluk Yaş Grubunda Rijit Üreteroskopi ve Lazer Litotripsi Sonuçlarımız</i>	
<i>Ali BOLAT, Yıldırım GÜLTEKİN</i>	343-350
VENA SAFENA MAGNANIN ANATOMİK VARYASYONU DERİN VEN TROMBOZU İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?	
<i>Is the Anatomic Variation of Vena Saphena Magna A Risk Factor for Deep Vein Thrombosis?</i>	
<i>İşıl KALAN SARI, Hüseyin DEMİRCİ</i>	351-360
USABILITY AND PATIENT ACCEPTANCE OF PREFILLED OR REUSABLE INSULIN PENS	
<i>Tek Kullanımlık veya Yeniden Kullanılabilir İnsülin Kalemlerinin Hasta Açısından Kabulü ve Kullanılabilirliği</i>	
<i>Esra ÖZ, Zuhal KIRZIOĞLU</i>	36-369
ÇOCUKLARDA ERKEN DOĞUM VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞININ ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ	
<i>The Effects of Preterm Birth and Low Birth Weight on Early Childhood Caries in Children Early Childhood Caries</i>	
<i>Eliş ÇELİKEL, Zahide EKİCİ TEKİN, Fatma AYDIN, Müge SEZER, Tuba KURT, Nilüfer TEKGÖZ, Serkan COŞKUN, Melike MEHVEŞ KAPLAN, Cüneyt KARAGÖL, Merve TANRISEVER TÜRK, Banu ACAR</i>	370-377
ÇOCUKLUKTA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TANI GECİKMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	
<i>Factors Affecting Diagnostic Delay in Familial Mediterranean Fever Patients in Childhood</i>	
<i>Melih PAMUKCU, Rabia AYDOĞAN BAYKARA, Tuğba İZCİ DURAN</i>	378-384
BEHÇET SENDROMU BULGULARI İLE MEVSİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ	
<i>The Relationship Between Behçet's Syndrome Findings and Seasons</i>	
<i>Dilek KOCABAŞ, Nurhayat ÖZBEK, Nurten Nur AYDIN, Firdevs AKSOY, Esra ÖZKAYA, Gürdal YILMAZ, İfihar KÖKSAL</i>	385-394
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANDAN İZOLE EDİLEN ÖRNEKLERDE KOLİSTİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	
<i>Evaluation of Colistin Sensitivity in Samples Isolated From Blood in Intensive Care Units</i>	
<i>Kürşat ÖĞÜLMÜŞ</i>	395-404
ÖZEL ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ TANILANMA SÜRECİ	
<i>Diagnosis Process of Specific Learning Disability</i>	
DERLEME	
<i>Fatih EKER, Aşkın GÜNGÜNEŞ, Şenay DURMAZ, Üçler KISA</i>	405-413
ENDOKRİN BOZUCULAR: BİSFONEL-A'NIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ	
<i>Endocrine Disruptors: Effect of Bisphenol-A on Human Health</i>	
OLGU SUNUMU	
<i>Engin YÜCEL, Ali KÖKSAL, Gökhan AKPINAR, İsmail Semih KESKİL</i>	414-417
ERRORS IN THE EMERGENCY ASSESSMENT OF PEDIATRIC HEAD TRAUMA DURING THE CORONAVIRUS PANDEMIC: A REPORT OF TWO CASES	
<i>Koronavirüs Pandemisi Sırasında Pediatrik Kafa Travmasının Acil Değerlendirmesindeki Hatalar: İki Vaka Sunumu</i>	
<i>Ayşegül TUNA, Canver ÖNAL, Okan ÇALIŞKAN</i>	418-421
TEKRARLAYAN ATEŞ ATAKLARI: MİRİZZİ SENDROMU OLGU SUNUMU	
<i>Reccurent Fever Attacks: Mirizzi Syndrome A Case Report</i>	

KONJENİTAL AORT KAPAK HASTALIKLARINDA YÜKSEK EFEKTİF AÇIKLIK ALANLI PROTEZ KAPAK İLE YAPILAN AORT KAPAK REPLASMANI: ERKEN DÖNEM SONUÇLARIMIZ

*Aortic Valve Replacement with A Prosthetic Valve with A High Effective Orifice Area in
Congenital Aortic Valve Diseases: Our Early Results*

Hüseyin GEMALMAZ¹ , Yıldırım GÜLTEKİN² 

¹Prof. Dr. Cemal Taşçioğlu Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada konjenital aort kapak hastalığı olan seçilmiş hastalarda yüksek efektif açıklık alanlı protez kapak kullanılarak yapılan aort kapak replasmanı erken dönem sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ağustos 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında toplam 4 pediatrik hastaya mekanik protez kapakla aort kapak replasmanı gerçekleştirildi. Hasta bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamı erkekti ve yaşları 10-14 yıl arasındaydı. Üç hastada konjenital aort stenozu vardı ve bir hastada aort stenozu nedeniyle yapılan balon valvuloplasti sonrası orta derece aort yetmezliği olduğu saptandı. Hastaların tamamına median sternotomi ile 16 mm yüksek efektif açıklık alanlı mekanik protez kapak kullanılarak aort kapak replasmanı yapıldı. Üç hastada aortik anulusun dar olması sebebiyle Manuqian tekniği ile aort kök genişletmesi uygulandı.

Bulgular: Postoperatif dönemde hiçbir hastada ritim problemi olmadı. Kanama veya tamponad nedeniyle eksplorasyon gerekmedi. Hastalar 42 (36-48) saat yoğun bakım tedavisi gördükten sonra servise alındı. Hastaneden 6.5 (6-8) güne taburcu oldular. Hiçbir hastada mortalite gelişmedi. Postoperatif erken dönemde, 1. ay ve 6. aylardaki kontrol ekokardiyografilerinde protez kapakların fonksiyonları normaldi ve patolojik bir gradient saptanmadı. Tromboembolik ve hemorajik bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada, konjenital aort kapak hastalığı olan seçilmiş hastalarda yüksek efektif açıklık alanlı protez kapakla yapılan aort kapak replasmanının erken dönem sonuçlarına göre iyi bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğini düşünüyoruz. Daha çok hasta üzerinde ve daha uzun dönem takip sonuçlarını içeren çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital kalp cerrahisi, mekanik protez kapak, aort kapak replasmanı

Objective: In this study, we aimed to share the early results of aortic valve replacement using a prosthetic valve with a high effective orifice area in selected patients with congenital aortic valve disease.

Material and Methods: Between August 2019 and August 2020, a total of 4 pediatric patients underwent aortic valve replacement with a mechanical prosthetic valve. Patient data was analyzed retrospectively. All of the patients were male and their ages were between 10 and 14 years. Three patients had congenital aortic stenosis and one patient had moderate aortic regurgitation after balloon valvuloplasty due to aortic stenosis. After median sternotomy, aortic valve replacement was performed using a 16 mm highly effective orifice area mechanical prosthetic valve in all patients. In 3 patients, aortic root enlargement was performed by Manuqian technique due to the narrow aortic annulus.

Results: No postoperative rhythm problem was observed in any patient. No surgical exploration was required due to bleeding or tamponade. The patients were taken to the service after receiving intensive care treatment for 42 (36-48) hours. They were discharged from the hospital in 6.5 (6-8) days. Mortality was not observed in any patient. The prosthetic valves were observed to be functioning normally in the postoperative early period, 1st month and 6th month control echocardiographies and no pathological gradient was detected. There were no thromboembolic or hemorrhagic complications.

Conclusion: We think that aortic valve replacement performed with a prosthetic valve with a high effective orifice area in selected patients with congenital aortic valve disease can be a good alternative treatment method according to the early results in this study. There is a need for studies with more patients and longer-term follow-up results.

Keywords: Congenital heart surgery, mechanical prosthetic valve, aortic valve replacement



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar

Tel / Phone: +90 505 2230082

Geliş Tarihi / Received: 27.01.2021

Dr. Yıldırım GÜLTEKİN

Cerrahisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: dr.ygultekin@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2021

GİRİŞ

Aort kapak fonksiyonları, doğuştan veya sonradan gelişen hastalıklardan dolayı bozulabilir. Anormal aort kapak yapısı, kapakta darlık ve yetersizliklere neden olan fonksiyon bozukluklarına sebep olur. Konjenital sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları %3-8 arasında en sık rastlanılan anomalilerdir (1). Konjenital aort kapak hastalıklarının tedavisinde balon valvüloplasti, cerrahi valvülotomi ve temel cerrahi yöntem olarak aort kapak replasmanı (AVR) operasyonları yapılır. En genel yaklaşımla sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan olgularda 50 mmHg'nın üzerindeki ortalama gradiyent cerrahi endikasyon oluşturur (2). AVR operasyonları, Ross prosedürü veya mekanik ve biyoprotez kapaklar kullanarak yapılabilir. İlk defa 1967'de Donald Ross bir hastanın kendi pulmoner kapağını aortaya transfer ederek bu tekniği ortaya koydu (3). Ross prosedürünün teknik olarak zor ve zaman alıcı olması, iki kapağa birden müdahale edilmesi, pulmoner kapağın aort pozisyonunda yüksek basınca karşı tepkisinin bilinmemesi ve uzun vade sonuçlarının henüz ortaya konulmamış olması pratikte kullanımını geciktirmiştir. Ancak cerrahlar tarafından seksenli yılların sonunda kullanılmaya başlanmıştır. Çocuk ve genç hastalarda Ross prosedürünün mekanik kapakla yapılan AVR'ye daha üstün yönlerinin olduğu gösteren çalışmalar vardır. Uzmanlaşmış merkezlerde, Ross prosedürünün AVR uygulanacak genç ve orta yaşlı yetişkinler için de düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (4). Yaşam kalitesi Ross ameliyatı olan hasta grubunda daha iyidir ayrıca postoperatif dönemde antikoagulan kullanmayı gerektirmediği için kanama ve stroke riski açısından Ross ameliyatı mekanik AVR ameliyatlarına göre daha avantajlı görünmektedir. Yine mekanik kapak sesinin olmaması hasta konforu açısından bir diğer avantajdır (5). Bunların yanında Ross ameliyatının önemli bazı dezavantajları da vardır. Yapılan çalışmalarda, kompleks ve öğrenilmesi zor bir cerrahi olan Ross ameliyatında erken mortalite %2.7 tespit edilirken, AVR operasyonları için erken mortalite %0.9 tespit edilmiştir

(6). Bunun yanında Ross prosedürünün ameliyat mortalitesini daha düşük bulan yayınlar da bulunmaktadır (7). Ayrıca homogreft veya oto greft sağlanmasının zorluğu ve maliyeti diğer bir dezavantajdır (8). Antikoagulan kullanımı ve buna bağlı risklerin olmadığı Ross prosedürünün erken mortalite riskinin bazı çalışmalarda yüksek olması, uzun dönemde homogreft veya otogreft dejenerasyonu nedeniyle reoperasyon gerektirebilmesi diğer dezavantajlarını oluşturmaktadır. Çocuk hasta grubunda hızlı büyüme nedeniyle mekanik AVR operasyonlarından bir süre sonra gelişecek uyumsuzluk ve buna bağlı reoperasyon riskleri vardır. Tromboemboli riski nedeniyle antikoagulan kullanma zorunluluğu hastalarda hemorajiye neden olabilir. Her iki yöntemde avantaj ve dezavantajları olması nedeniyle çocuk hasta grubunda eğilim daha çok Ross ameliyatı yönünde olmaktadır (9). Çalışmaların sonuçlarının ise çok farklılık içermesi ise yapılacak tercih konusunda bir belirsizlik oluşturmaktadır. Protez kapağın etkin kapak alanının hastanın vücut yüzey alanına oranla %85'den küçük olması hasta protez uyumsuzluğu olabileceğini gösterir. Bu da protezde basınç farkının artışına ve buna bağlı semptomlara yol açar. Hasta protez uyumsuzluğu orta ve uzun vadede yol açacağı hemodinamik sorunlar nedeniyle hastanın yeniden operasyona gitmesine neden olabilir (10,11). Ancak yapılan çalışmalarla geliştirilen yeni nesil ATS "Advanced the standart" kapaklar, yeterli efektif açıklık alanı sağlayarak daha düşük kapak numaraları ile daha yüksek kapak numaralarında sağlanan hemodinamik sonuçlarını elde etmek mümkün olmaktadır. Bu da uzun dönemde daha iyi dayanıklılık ve kalıcılık sağlamaktadır (12).

Biz bu çalışmada konjenital aort kapak hastalığı olan seçilmiş hastalarda yeni nesil yüksek efektif açıklık alanlı mekanik protez kapakla yaptığımız AVR erken cerrahi sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ağustos 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında toplam 4 pediatrik hastaya mekanik protez kapakla AVR işlemi uygulandı. Hastaların verileri hastane bilgi işletim sisteminden ve hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi. Çalışma 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır ve kurum izinleri alınmıştır. Hastaların tamamının ameliyat onam formu vardır. Çalışma Memorial Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 09.06.2020, sayı no: 5).

Hastaların verileri incelenerek; demografik veriler, ameliyat tipleri, kros klemp (KK) süreleri, total by pass süreleri, postoperatif kanama miktarı, kanama sebebiyle yeniden ameliyata alınma, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri, mortalitelerine bakıldı. Hastaların postoperatif 1. ayda ve 6. ayda yapılan kontrolde, transtorasik iki boyutlu, renkli, spektrum ve sürekli dalga Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sonuçları incelendi.

Hastaların tamamı erkek ve yaşları 10-14 arasında değişmekteydi. Hastaların hiçbiri medikal tedavi almıyordu. Hastaların transtorasik ekokardiyografi incelemesi ile üçünde konjenital aort stenozu tespit edildi. Bir hastaya aort stenozu nedeniyle balon valvüloplasti işlemi uygulanmış, sonrasında gelişen orta aort yetmezliği nedeniyle takibi yapıyordu. Ekokardiyografi sonucuna göre AVR operasyonu planlandı. Ameliyata vücut yüzey alanına göre en az 16 mm yüksek efektif açıklık alanlı mekanik protez kapak takılabilecek hastalar alındı.

Ameliyat öncesi hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve invaziv arter monitorizasyonu, santral venöz basınç monitorizasyonu ve pulse oksimetre monitorizasyonları yapıldı. Foley idrar sondası ve nazal ısı probu takıldı. Anestezi için operasyondan 30 dakika önce premedikasyon amacı ile morfin 0.05 mg/kg intramusküler olarak yapıldı. İndüksiyonda etomidat 0.3

mg/kg intravenöz yolla verildi. Sonra nöromusküler bloker rokuronyum 0.9 mg/kg verildi. Hastalara %2-4 MAC değerinde sevofluran anestezik başlandı.

Hastalara genel anestezi altında rutin olarak median sternotomi yapıldı. Heparin yapıldıktan sonra yeterli aktive koagülasyon zamanına (ACT) ulaşıncaya (ACT \geq 400 sn) kanülasyon işlemine geçildi. Aortadan arterial kanül ve two stage tek venöz kanülasyon ile kanüle edilerek ekstrakorporeal dolaşıma geçildi. Orta derece hipotermi sağlandı. Rutin olarak standart izotermik kan kardiyoplejisi kullanılarak kardiyak arrest sağlandı. 3 hastanın aortik anulusunun dar olması sebebiyle Manuquian tekniği ile perikardial yama kullanılarak aort kök genişletme işlemi uygulandı. Bir hastanın anulus çapı uygun olduğu için genişletme yapılmadı. Hastaların tamamında ATS 16 mm Medtronic Open Pivot AP360® bileaflet mekanik protez kapak kullanılarak tek tek sütür tekniği ile AVR işlemi yapıldı. Kalp spontan sinüs ritminde çalıştı. Pace maker ihtiyacı olmadı. Hastaların tamamı entübe olarak dopamin desteğiyle yoğun bakıma alındı. Ventilatöre bağlandılar ve monitörize edildiler.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 21.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Normal dağılıma sahip sayısal verilerde merkezi eğilim ölçüleri olarak aritmetik ortalama olarak gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerde medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak gösterilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen dört hastanın demografik verileri ve tanıları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama (vaka sayısı az olduğu için ortalama değer yerine ortanca değerinin verilmesi daha uygun olabilir) ejeksiyon fraksiyonu 52.25 mmHg ve ortalama gradiyent 61.25 mmHg olarak hesaplandı. Hastaların ekokardiyografi bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bir hastaya AVR, üç hastaya AVR ve Manuquian yöntemiyle aort kök genişletme ameliyatı yapıldı. Kross klemp süresi 107 (79-174) dakika ve total bypass süresi

158 (104-223) dakika olarak tespit edildi. Hiçbir hastada ritim bozukluğu gelişmedi. Operatif veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta verileri

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Ağırlık (kg)	Boy (m)	VYA (kg/m ²)	Tanı
11	E	22.6	1.16	0.84	AS + orta AY
10	E	24.4	1.34	0.97	AS
14	E	36.5	1.35	1.16	AS
10	E	43	1.34	1.24	AS

AS: Aort stenozu, VYA: Vücut yüzey alanı, AY: Aort yetmezliği

Tablo 2: Ekokardiyografi verileri

Hasta	IVSd (mm)	LVDd (mm)	LVSd (mm)	LVPWd (mm)	EF (%)	Ortalama gradiyent (mmHg)
1	8.5	49	27	8.5	44	49
2	8	51	26	8	55	60
3	8.4	50	24	8.2	56	72
4	7.7	53	27	8.3	54	65

IVSd: İntraventricüler septal kalınlık, LVDd: Sol ventrikül diastolik çap, LVSd: Sol ventrikül sistolik çap, LVPWd: Sol Ventrikül Posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 3: Operatif veriler

Hastalar	Yapılan Ameliyat	KK Süresi (dk)	Total Bypass Süresi (dk)	Postoperatif Ritim	İnotrop Desteği Dopamin (mcg/kg/dk)
1	AVR	80	104	Sinüs	5
2	AVR+Manuquian	174	223	Sinüs	7
3	AVR+Manuquian	79	139	Sinüs	5
4	AVR+Manuquian	134	177	Sinüs	8

KK: Kross klemp, AVR: Aort valv replasmanı

Hastaların ekstübasyon süresi 4.35 (3.3-5.4) saati ve 145 (100-200) mm/gün drenajı oldu. Hastalar 42 (36-48) saat yoğun bakım kalış süresi sonrasında servise alındılar. Postoperatif hastanede yatış süresi 6.5 (6-8) gündü. Postoperatif 1. ay ve 6. ay kontrol transtorasik ekokardiyografide gradiyent sırasıyla 22.5 (19-23)

mmHg, 18.5 (16-20) mmHg olarak tespit edildi. Protez kapak fonksiyonları normaldi. Hiçbir hastada enfeksiyon, solunum problemi, tromboemboli ve hemoraji görülmedi. Postoperatif veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Postoperatif veriler

Hasta	Ekstübasyon Süresi (saat)	Drenaj (ml/gün)	YB Yatış Süresi (saat)	Hastane Yatış Süresi (gün)	Postoperatif Ortalama Gradyent (mmHg)	
					1. ay	6. ay
1	4.2	100	36	6	19	16
2	5.4	150	44	8	22	19
3	3.3	140	40	7	23	20
4	4.5	200	48	6	21	18

YB: Yoğun bakım

TARTIŞMA

Çocuk hasta grubunda aort kapak cerrahisi konusunda tedavi yöntemi olarak tam anlamıyla bir görüş birliği yoktur. Araştırma sonuçlarının farklılığı, çalışmalarının genellikle tek merkezli olması, çok merkezli çalışmaların az olması ve her tedavi yönteminin kendine göre avantaj ve dezavantajları barındırması konu üzerinde tam bir görüş birliği oluşmasına engel olmaktadır.

Genel eğilim önceliğin Ross prosedürü yönünde olması şeklindedir. 20 yıllık Ross prosedürü sonuçlarının takip edildiği çalışmada, genel popülasyonla kıyaslandığında Ross prosedürü uygulanan çocukların yaşlarına yakın bir gelişim izlediği görülmüştür (13). Düşük endokardit riski, uzun dönem hemodinamik sonuçlarının iyi olması, antikoagülan kullanmak zorunluluğunun olmaması, büyüme ile oluşabilecek değişikliklere uyum sağlaması önemli avantajlarıdır (14,15). Genellikle, warfarin kullanımının istenmediği, küçük bebeklerde veya ileride gebelik düşünen genç kızlarda önemli bir tercih nedenidir (16). Bunun yanında kompleks bir cerrahi olması, postoperatif kanamaların olması, bir kapak hastalığının iki kapak hastalığına dönüştürülmesi, pulmoner kapağın alınması sonucunda sağ ventrikül çıkış yolunun yeniden düzenlenmesi, uzun dönemde pulmoner otogrefte bağlı anulus dilatasyonu ve buna bağlı aortik yetmezlik, pulmoner homogrefte bağlı dejenerasyon sorunları gibi birçok riski içinde barındırmaktadır. Standart AVR sonrası reoperasyon

ameliyatlardan farklı olarak, Ross prosedüründen sonra reoperasyon daha karmaşıktır ve özellikle her iki kapakta yeniden müdahale gerektiren durumlarda daha yüksek bir ameliyat riski ile karşı karşıya kalınır (17). Bu yüzden, prosedürün düşük mortalite ve morbidite ile yapılabilmesine, endikasyonlarının gittikçe genişletilmesine karşın, tekniğin öğrenim sürecinin zor ve deneyim gerektirmesi, dolayısıyla hastaların seçiminde prosedürden sağlayacağı fayda ile alınacak riskin çok iyi hesaplanması gerektiği açıktır (18).

Mekanik kapaklar ile yapılan AVR operasyonları Ross prosedürüne göre daha basit ve standart bir ameliyat tekniği olması ve uzun dönem dayanıklılığının çok iyi olması en önemli avantajlarını oluşturmaktadır. Bunun yanında beklenen uzun yaşam süresinde kullanılacak antikoagülan ve buna bağlı kanama veya tromboemboli komplikasyonu riskleri, çocuğun büyümesi sonucunda ortaya çıkabilecek kapak uyumsuzluğu ve buna bağlı sol ventrikül fonksiyon bozuklukları dezavantajlarıdır (19,20). Bununla birlikte kalp ve aort boyutları doğumda erişkin düzeyinin %50'sini oluştururken, 5 yaşında %75'ine ve 12 yaşında %90'ına erişebilmekte ve konjenital aort darlıklarında yapısal ve gelişimsel nedenlere bağlı olarak bu oranlar değişkenlik gösterebilmektedir. Bundan dolayı bu yaş gruplarında konjenital aort kapak replasmanında uyumsuzluk probleminin daha az olacağı öngörülmektedir (21).

Biz ameliyatlarda AVR amacıyla medronic open pivot AP 360 ATS kapağını kullandık. Bu ATS kapaklar

yüksek efektif açıklık alanı olan, güçlü karbon materyalden yapılmış uzun dayanıklılığı olan, yüksek güvenli profilde, trombojenik ve hemolitik etkileri düşük olan kapaklardır (22). ATS kapaklar uzun yıllardır kullanımda olup uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır (23). Mekanik kapak sonrasında kullanılacak antikoagülan ve buna bağlı kanama önemli bir sorun olarak durmaktadır. "International Normalized Ratio" (INR) değeri yükseldikçe kanama riskinin artması, düşük INR değerleri ile en optimal antitrombotik etkinin elde edilmesi fikrine yönlendirmiştir. ATS kapak konfigurasyonu ve kanın yıkama etkisi nedeniyle INR değerlerinin 1,6 ile 2 arasında tutmanın yeterli antitrombotik etkiyi sağladığı gösterilmiştir (24). Bu da bizi yüksek INR değerlerinden kaçınmamıza ve postoperatif INR değerini 2 civarında tutmaya imkan vermiştir. Bu daha düşük INR düzeyi ile elde edilecek antikoagülasyonla, özellikle uzun dönem takipte, bir dezavantaj gibi görünen kanama riskinin de minimumda tutulabileceğini düşünüyoruz.

Mekanik protez kapaklarda warfarin kullanma zorunluluğu ileride kadın hastalarda gebelik durumunda warfarinin teratojenik olması nedeniyle anne ve fetus için bir sorun oluşturabilmektedir. Olası bir gebelik durumunda ilk 3 trimesterde warfarin yerine heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmak gerekebilir. Bu da anne açısından kapakta tromboemboli riski oluşturabilir (25). Prostetik kalp kapağı olan hastaların, özellikle doğuştan lezyonlar nedeniyle aort kapak protezi takılmış olan hastaların, kardiyak mortalite, antikoagülasyonla ilişkili mortalite ve tromboembolik riskler artmış olmasına rağmen, mitral protez kapaklara göre gebeliği çok daha iyi tolere ettiklerine dair çalışmalar vardır (26). Biz bu nedenden dolayı özellikle erkek hastalarda yüksek efektif açıklık alanlı mekanik protez kapağı kullanmayı tercih ettik. Hastalarımızın tamamı erkekti.

Mekanik AVR'lerdeki ikinci önemli sorun ise büyümeyle ilgili olarak gelişecek kapak uyumsuzluk problemleridir. ATS open pivot AP 360 kapaklarla

yapılan çalışmalar düşük numaralarda diğer kapaklara oranla daha iyi hemodinamik etkiye ulaşıldığını göstermiştir (27). Pirolitik karbon, ince ve güçlü orifis yapısı geniş geometrik açıklık alanı sağlar (28). Ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda standart kapak numaralarıyla karşılaştırıldığında 3 numara daha avantaj sağladığı, 16 numara bir kapağın, standart 19 numara kapağa eşit hemodinamik etki sağladığı gösterilmiştir (29). Ayrıca tek plan orifis yapısı kapağın oturmasını kolaylaştırır (30). Biz bu ameliyatlarda büyümeyle ilgili uyumsuzluk problemlerinden kaçınmak için en yüksek kapak numarasını kullanmayı tercih ettik. Ayrıca Open Pivot kapaklar diğer mekanik protez kapaklara göre belirgin şekilde sessiz çalışmaları hasta için bir konfor yaratmaktadır (31).

Ross prosedürü ile AVR yapılan bir çalışmada total bypass süresi 173 ile 382 dakika arasında (ortalama 242.5 dk.), KK süresi ise 108 ile 227 dakika arasında (ortalama 147.2 dk.) değiştiği gösterilmiş (32). Perioperatif olarak ortalama total bypass süremiz 158 (104-223) dakika, ortalama KK süresi 107 (79-174) dakika oldu. Ross ameliyatına göre daha kısa pompa ve KK süresi pompanın sistemik yan etkilerinden korunmak yönünden postoperatif dönemde önemlidir.

Ross prosedürünün en önemli operatif problemlerinden biri hemostazda yaşanan güçlüklerdir. Anastomoz hatlarının fazlalığı yanında, pulmoner otogreftin eksizyonundan sonra sağ ventrikül diseksiyon alanlarının bir kısmının kalbin dışında kalıyor olması bu yüzeydeki kontrolü zor kanamalar önemli bir problem oluşturabilir (33). Çalışmada drenaj miktarları ortalama 145 (100-200) cc bulundu. Kanama ve tamponad nedeniyle eksplorasyona alınan hasta olmadı. Güvenlik amacıyla 2. gün direnlerini çekildi. Yoğun bakım süreleri ortalama 42 (36-48) saattir. Hastane kalış süreleri ortalama 6.5 (6-8) gün olup INR değerleri 2 ye çıkınca hastalar taburcu edildi. Postoperatif enfeksiyon, ritim bozuklukları ve solunumsal komplikasyonlar yaşanmadı. Hastalarımızda hastanede yatarken ve 6 aylık takiplerinde mortalite görülmedi. Aort darlığında

(AD) ekokardiyografide doppler gradiyenti hafif AD ≤ 25 mmHg, orta AD $\leq 25-40$ mmHg, önemli AD ≥ 40 mmHg olarak kabul edilir (34). Postoperatif taburculuk sonrası 1. ve 6. ayda yapılan kontrol ekokardiyografide patolojik bir gradiyent tespit edilmedi ve mekanik protez kapak fonksiyonları normal tespit edildi.

Konjenital aort kapak hastalıklarında tedavi alternatifleri çeşitli olsa da bu tedavilerin avantaj ve dezavantajları nedeniyle seçim yapmak zor olabilmektedir. Ross prosedürü uzun dönem sonuçları açısından daha ön planda görünse de özellikle 16 numara kapak takılabilecek anulus ve aort boyuna ulaşmış vücut yüzey alanı olan erkek çocuklarda yüksek efektif açıklık alanı olan ATS mekanik kapaklarla yapılan AVR ameliyatlarının bir alternatif olarak akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz. Erişkin dönemde ulaşacakları vücut kitle indekslerini bilmediğimiz çocukların daha basit bir ameliyat tekniğiyle mevcut patolojiyi düzeltmek, yalnız tek kapak hastalığının takibini yapmak ve reoperasyon gerekirse de Ross prosedürü reoperasyonuna göre daha basit bir şekilde uygulanabilecek mekanik AVR reoperasyonun hasta için bir avantaj sağlayacağını düşünüyoruz. Hasta sayısının az olması ve uzun dönem sonuçlarının henüz belli olmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı taraflarını oluşturmaktadır.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler. Anafikir-planlama: HG, YG; analiz-yorum: HG, YG; veri sağlama: HG, YG; yazım: HG, YG; gözden geçirme ve düzeltme: HG, YG; onaylama: HG, YG.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Memorial Hastanesi Etik Kurulu; tarih: 09.06.2020, sayı no: 5.

KAYNAKLAR

1. Park MK. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5th ed. Philadelphia. Mosby Company, 2008.
2. Suarez de Lezo J, Pan M, Medina A, Romero M, Melian F, Segura J et al. Immediate and follow-up results of transluminal balloon dilation for discrete subaortic stenosis. J AM Coll Cardiol. 1991;18(5):1309-15.
3. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet. 1967;2(7523):956-8.
4. Mazine A, David TE, Rao V, Hickey EJ, Christie S, Manlhiot C et al. Long-term outcomes of the Ross procedure versus mechanical aortic valve replacement: propensity-matched cohort study. Circulation. 2016;134(8):576-85.
5. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJM, Hörer J, Lange R et al. A multicenter evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(1):212-8.
6. Alsoufi B, Al-Halees Z, Manlhiot C, McCrindle BW, Al-Ahmadi M, Sallehuddin A et al. Mechanical valves versus the Ross procedure for aortic valve replacement in children: propensity-adjusted comparison of long-term outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(2):362-70.
7. Sharabiani MTA, Dorobantu DM, Mhani AS, Turner M, Tometzki AJP, Angelini GD et al. Aortic valve replacement and the Ross operation in children and young adults. J Am Coll Cardiol. 2016;67(24):2858-70.
8. Weymann A, Sabashnikov A, Popov AF. The Ross procedure: suitable for everyone? Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2014;12(5):549-6.
9. Etnel JR, Elmont LC, Ertekin E, Mikhles MM, Heuvelman HJ, Roos-Hesselink JW et al. Outcome after aortic valve replacement in children: A

- systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):143–52.
10. Dale J, Myhre E. Intravascular hemolysis in the late cause of aortic valve replacement. Relation to valve type, size and function. *Am Heart J.* 1978;96(1):24-30.
 11. İlhan G, Bozok Ş, Çayır MÇ, Tüfekçi N, Küçüker ŞA. Comparison of early treatment outcomes after aortic valve replacement with sutureless, bioprosthetic, and mechanical valves: Our single-center experience with 140 patients. *Cardiovasc Surg Int.* 2020;7(1):20-9.
 12. Westaby S, Van Nooten G, Sharif H, Pillai R, Caes F. Valve replacement with the ATS open pivot bileaflet prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(8):660-5.
 13. David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):85-93.
 14. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(3):623-30.
 15. Takkenberg JJ, Kappetein AP, van Herwerden LA, Witsenburg M, Van Osch-Gevers L, Bogers AJ. Pediatric autograft aortic root replacement: a prospective follow-up study. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1628-33.
 16. Mazine A, El-Hamamsy I, Ouzounian M. The Ross procedure in adults: which patients, which disease? *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):663-71.
 17. Mokhles MM, Rizopoulos D, Andrinopoulou ER, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Lesaffre E et al. Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2213-24.
 18. Elkins RC, Knott- Craig CJ, Ward KE, Lane MM: The Ross operation in children: 10-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):496-502.
 19. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Surgery for aortic stenosis in children: a 40-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1398-411.
 20. Elkins RC, Lane MM, McCue C. Ross operation in children: late results. *J Heart Valve Dis.* 2001;10(6):736-41.
 21. Fullerton DA. Aortic valve replasman. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL, eds. *Mastery of Cardiothoracic Surgery.* 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2007:410-23.
 22. Emery RW, Van Nooten GJ, Tesar PJ. For the Investigators for the ATS Clinical Open Pivot Heart Valve Food and Drug Administration Study the initial experience with the ATS medical mechanical cardiac valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):444-52.
 23. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Kasamaki Y, Hirayama A et al. Fifteen years of experience with ATS mechanical heart valve prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1494-1500.
 24. Van Nooten GJ, Caes F, Francois K, Bove T, Vandenplas G, De Pauw M et al. Fifteen years single-center experience with the ATS bileaflet valve. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):444-52.
 25. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H, Cheema MA, Khan JS. Anticoagulation in pregnancy with mechanical heart valves: 10-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):497-501.
 26. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sørensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):448-54.
 27. Shiono M, Sezai Y, Sezai A, Omoto R, Kyo S, Hatanaka M et al. Multi-institutional experience of the ATS Open Pivot bileaflet valve in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;2(1):51-8.
 28. Krian A. Clinical results of a large series of ATS valve implants. In: Krian A, Matloff JM, Nicoloff

- DM, eds. *Advancing the Technology of Bileaflet Mechanical Heart Valves*: 1st ed. Darmstad. Springer Verlag GmbH & Co. KG, 1998:53-71.
29. Jazayeri S, Gomez MC, Tatou E, Ecarnot A, Saleh M, Bouchot O et al. Clinical experience and Doppler echocardiographic assessment of the first one hundred ATS AP (advanced performance) prosthetic valve in the aortic position. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(5):628-34.
30. Emery RW, Krogh CC, Jones DJ, Nicoloff DM, Blake DP, Arom KV. Five-year follow up of the ATS mechanical heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(2):231-8
31. Sezai A, Shiono M, Orime Y, Hata H, Yagi S, Negishi N et al. Evaluation of valve sound and its effects on ATS prosthetic valves in patient's quality of life. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(2):507-12.
32. Sarıoğlu T, Erek E, Kınoğlu B, Salihoglu E, Şaşmazel A, Sarıoğlu A, et al. Aort kapak hastalığında pulmoner otoplasti (ross operasyonu) ve perikardiyal yaka tekniği. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2001;29(3):465-70.
33. Oury JH. Clinical aspects of the Ross procedure: Indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;8(4):328-35.
34. Schenider DJ, Moore JW. Aortic Stenosis. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss&Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult.* 8th ed. Philadelphia. Lippincott Williams-Wilkins, 2013:1023-43.

AKUT APANDİSİT OLGULARINDA YAŞ GRUPLARI ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARI İLE HİSTOPATOLOJİK TANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

*Investigation of the Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratios and Histopathological
Diagnosis Between Age Groups in Acute Appendicitis*

Tayfun BİLGİÇ¹ , Ali SÜRMEİİOĞLU² 

¹Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Programı, İSTANBUL, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune EAH, Genel Cerrahi A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada akut apandisit tanısı ile opere edilen 65 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalarda kan sayımı parametreleri, C-reaktif protein değeri, nötrofil/lenfosit oranları ve patolojik apandisit tanısının ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde 2018-2020 yılları arasında akut apandisit tanısı ile opere edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 18-64 yaş ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrılarak çalışma grubu oluşturulmuştur. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Bulgular: Hastanemizde opere edilen 18-64 yaş arası 119 kişi genç gruba ve 65 yaş ve üzeri 30 kişi yaşlı gruba dahil edilmiş olup toplamda 149 kişi çalışmaya katılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranına bakıldığında; genç gruptaki hastaların yaşlı gruptaki hastalara göre daha yüksek nötrofil/lenfosit oranına sahip olduğu görüldü ($p=0.021$). C-reaktif protein değerlerinin yaşlı grupta yer alan hastalarda genç gruptaki hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.009$).

Sonuç: Nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein değerleri akut apandisit tanısı için erken inflamatuvar belirteçlerdir. Altmış beş yaş altında nötrofil/lenfosit oranı değerinin, 65 yaş üstünde ise C-reaktif protein değerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between blood count parameters, C-reactive protein, neutrophil/lymphocyte ratio and diagnosis of pathological appendicitis in patients under 65 and over 65 years of age who were operated with the diagnosis of acute appendicitis.

Material and Methods: Patients who were operated with the diagnosis of acute appendicitis in our hospital between 2018-2020 were included in the study. The study group was formed by dividing the patients into two groups as 18-64 years old and over 65 years old. The data of the patients were obtained from the patient medical records.

Results: In the study, 119 people between the ages of 18-64 were included in the younger group and 30 people aged 65 and over were included in the older group, and a total of 149 people were enrolled. When the neutrophil/lymphocyte ratio was examined, it was found that the younger group patients had higher mean values compared to the elderly group ($p=0.021$). It was found that C-reactive protein values were statistically higher in patients in the elderly group compared to the younger group ($p=0.009$).

Conclusion: Neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein values are early inflammatory markers for the diagnosis of acute appendicitis. It was observed that the neutrophil/lymphocyte ratio value under 65 years of age and the C-reactive protein value above the age of 65 were significantly higher.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit, C reaktif protein, nötrofil lenfosit oranı

Keywords: Acute appendicitis, CRP, neutrophil/lymphocyte ratio



Yazışma Adresi / Correspondence:
Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Programı, İSTANBUL, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 6557134
Geliş Tarihi / Received: 20.01.2021

Dr. Tayfun BİLGİÇ

Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Programı, İSTANBUL, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: tbilgic77@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2021

GİRİŞ

Apendiks vermiformisin akut enflamasyonu bilinen en eski hastalıklardan biridir. M.Ö 3000'li yıllarda yapıldığı düşünülen bir mumyada sağ alt kadranda apendektomiye düşündürülen yapışıklık bulgularına rastlanmıştır (1). Apendiks embriyolojik dönemin 8. haftasında çekumda bir kabartı olarak gelişir. Apendiks vermiformis çekumun alt ucundan gelişen bir divertiküldür (2).

Yıllar boyunca apendiks vermiformisin işlevi olmayan bir organ olduğu kabul edilmiştir. Günümüzde ise apendiks vermiformisin IgA ve immunglobülin salgılanmasında rol oynayan bir organ olduğu kabul edilmektedir. Ancak apandektominin immün yetmezliğe veya sepsise yatkınlığa sebep olduğuna dair bulgular bulunmamaktadır (3).

Akut apandisitinin etiolojisi ve patogenezi tam anlamıyla tanımlanmış olmasa da etki eden bazı faktörler öne sürülmektedir. Yaş, ailesel faktörler, beslenme alışkanlıkları, coğrafi bölge gibi bazı değişkenlerin akut apandisitte etkili olabileceği düşünülmektedir. Yetişkin vakalarda fekalitlere bağlı meydana gelen lümen tıkanıklığının, çocuk vakalarda ise lenfoid doku hipertrofinin akut apandisitte etiolojik unsurlar olduğu bildirilmektedir (4).

Bilinen ilk apendektomi 1736'da Claudius Amyand tarafından yapılmıştır (5). 1950'li yılların başlarında ise antibiyotiklerin tedaviye dahil edilmesiyle apendektomiye bağlı mortalite oranları azalmıştır (6). 1982 yılında Semm ve arkadaşları ilk laparoskopik apendektomi uygulamasını gerçekleştirmiş ve başarılı sonuç almıştır (7). Akut apandisit dünya üzerinde acil abdominal cerrahi endikasyonu oluşturan en sık sebeplerden biridir. Amerika'da her yıl 250000 civarında hastaya apendektomi uygulanmaktadır (8).

Akut apandisitinin teşhisinde kullanılacak spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. Akut apandisitte enflamatuvar yanıt değişken olabilmektedir. Bu sebeple tanıda tüm enflamatuvar tetkiklerin birlikte değerlendirilmesi uygundur (9). Akut apandisitte

yükselmiş C-reaktif protein (CRP) sıklıkla görülse de yapılan bilimsel çalışmalar bu parametrenin duyarlılığı konusunda hem fikir değildir (10). Tanıda kullanılabilecek bir diğer değer olan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) da akut apandisit tanısı ile basit ve komplike apandisit ayırımına varmak için önemli olduğu düşünülmektedir (11).

Bu çalışmada akut apandisit tanısı ile opere edilen hastalarda yaş grupları arasındaki CRP değeri, nötrofil ve lenfosit sayılarının oranları ile histopatolojik tanı arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grupları

Yerel etik kurul onayının alınmasının (Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 14.09.2020, sayı no: 2020/186) ardından çalışmaya başlanmıştır. Akut apandisit tanısı ile 2018-2020 yılları arasında opere edilen hastalar 18-64 yaş ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrılarak çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu sürede opere edilmiş hastalar içinde, solid organ kanseri veya hematolojik malignitesi olanlar, patoloji sonucu bulunmayanlar, başvuru sırasında kan sayımı ve/veya CRP düzeyi bulunmayanlar çalışmanın dışında tutulmuştur.

Materyal

Seçilen çalışma grubunun dosyalarından; yaş, cinsiyet, operasyon yöntemi (laparoskopik veya açık cerrahi), yatış süresi, hemoglobin değeri, lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları ve CRP değeri kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Demografik veriler ve laboratuvar verilerinden normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırması Independent Samples t testi ve normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile kullanılarak yapılmış ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Patolojik olarak apandisit tanısının doğrulandığı ve dışlandığı hastalar CRP düzeyleri, NLO ve yaş grupları (18 -64 yaş arası genç grup ve 65

ve üzeri yaşlı grup) açısından karşılaştırılmış ve bu verilerin tanınal değeri ROC eğrileri ve çapraz tablolar ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, 18-64 yaş arası 119 kişi genç gruba ve 65 yaş ve üzeri 30 kişi yaşlı gruba dahil edilmiş olup toplamda 149 kişi katılmıştır. Genç grup katılımcıların 38'i (%31.9) kadın ve 81'i (%68.1) erkekti. Yaşlı grup katılımcıların ise 16'sı (%53.3) kadın ve 14'ü (%46.7) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.017$).

Katılımcıların yaş ortalamaları genç grupta 35.9 yıl (18-64), yaşlı grupta 74.8 yıl (65-86) idi. Yatış süreleri karşılaştırıldığında yaşlı gruptaki hastaların yatış süresinin genç grupta yer alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$).

Araştırmamızda patoloji türüne göre yaşlı grupta ülsero gangrenöz ve apendix vermiformis oranı genç gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Patoloji türü akut apandisit oranı yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Genç grupta yer alan hastaların lökosit düzeyinin yaşlı grupta yer alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.048$).

NLO açısından hastalar değerlendirildiğinde, genç gruptaki hastaların ortalamasının yaşlı gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.021$) CRP değerlerinin, yaşlı grupta yer alan hastalarda genç gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0.009$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma grubunun yaş, cinsiyet, yatış süresi, lökosit, nötrofil lenfosit oranı, C-reaktif protein, ülserogangrenöz ve appendiks vermiformis değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar				P
	18-64 yaş arası genç grup; (n=119; %79.9)		65 yaş ve üzeri yaşlı grup; (n=30; %20.1)		
Yaş, ortalama±SS	35.9±12.35		74.8 ±5.49		0.041
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	38/81		16/14		0.017
Yatış süresi (Gün), ortalama±SS	2.05±1.44		4.43±2.51		0.032
Lökosit (/mm ³), ortalama±SS	13.950±3.800		12.780±3.100		0.048
Nötrofil/lenfosit	6.56±7.62		5.87±4.09		0.021
CRP (>0.5 mg/dL), ortalama±SS	4.14±0.97		8.71±2.57		0.009
	n	%	n	%	p
Akut	97	81.5	19	63.3	0.097
Apendisit					
Patoloji					
Türü					
Ülserogangrenöz	19	15.9	9	30	0.039
Apendisit					
Appendiks	3	2.6	2	6.7	0.011
Vermiformis					

SS; Standart sapma, CRP; C-reaktif protein,

TARTIŞMA

Akut apandisit, cerrahi müdahale gerektiren akut durumlarda ilk sırada yer almaktadır (12). Fizik muayene ve yardımcı tanı tekniklerine rağmen farklı tanı grupları ile karıştırılabilmektedir. Cerrahi müdahalenin gecikmesi mortalite riskini arttıran ciddi sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu sebeple akut apandisit doğru teşhisi hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada farklı yaş özellikleri bakımından ayrılmış iki grup arasında CRP ve NLO değerleri incelenmiştir. Akut apandisit ve cinsiyet ile ilgili birçok araştırma genç yaşlarda erkek vakaların daha çok görüldüğünü, ileri yaşlarda ise cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığını bildirmektedir (13, 14, 15). Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile ilgili benzer bulgular saptanmış olup literatürle uyumludur.

CRP bir akut faz reaktanıdır ve lökosit sayısından daha geç yükseldiği gösterilmiştir. Akut apandisit vakalarında ilk 6-12 saatten sonra CRP ve lökosit değerlerinin yükseldiği, bu birlikte yükselişin apandisit tanısını desteklediği bildirilmektedir (16,17). Bizim çalışmamızda yaş gruplarına göre CRP değerinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Yaşlı gruptaki hastaların değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olması komplike durumla açıklanabilir. Bununla beraber CRP değerlerinin daha yüksek olduğu yaşlı grupta hastane yatış süresinin de anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bazı çalışmalar normal apandisitte CRP seviyesinin daha yüksek olduğunu, gangrenöz apandisitte ise normal olduğunu bildirirken (18) bizim çalışmamızda CRP değerlerinin daha yüksek olduğu yaşlı grupta gangrenöz apandisit daha fazla gözlenmiştir.

Akut apandisitte nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı düşmekte ve NLO değeri yükselmektedir. Yükselen NLO değerinin tanıda yüksek duyarlılığa sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (17,19,20). Bizim çalışmamızda genç gruba ait NLO değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, yaşlı grupta yer alan hastaların CRP değerlerini anlamlı düzeyde yüksek olduğu, bu yüksekliğin de akut apandisit tanısıyla opere olacak hastalarda histopatolojik doğrulamada güvenilir bir parametre olduğu görülmüştür.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:
Anafikir/Planlama: TB, AS; Analiz/Yorum: TB, AS; Veri sağlama: AS; Yazım: TB; Gözden geçirme ve düzeltme: TB, AS; Onaylama: TB, AS.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır

Etik Kurul Onamı: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 14.09.2020, sayı no: 2020/186.

KAYNAKLAR

1. Williams GR. Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. Ann Surg. 1983;197(5):495-506.
2. Semm K. Endoscopic appendectomy. Endoscopy. 1983;15(2):59-64. Doi:10.1055/s-2007-1021466.
3. DeKoning EP. Acute appendicitis. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma JO, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, eds. Tintinalli's Emergency Medicine. 7th ed. New York. Mc Graw Hill, 2011;574-84.
4. Ramdass MJ, Young Sing Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecalith in adults. Can J Surg. 2015;58(1):10-4.
5. Ellis H. Appendix. Maingot's Abdominal Operations. 8th ed. Norwalk. Appleton-Century-Crofts, 1985.
6. Turhan AN, Kapan S. Akut apandisit. In: Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu, eds. Acil Cerrahi. 1. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009;299-316.
7. Kavac MS, Kavac SM. Laparoscopic appendectomy. In: Wetter PA, Kavac MS, Levinson CJ, Kelley WE, McDougall EM, Nezhat C, eds. Prevention

- and Management of Laparoendoscopic Surgical Complications. 3rd ed. Florida. Society of LaparoEndoscopic Surgeons Publishing, 2010;239-48.
8. Martin RF. Acute appendicitis in adults: Clinical manifestations and differential diagnosis. UpToDate. Accessed date: 17 January 2021: <https://www.uptodate.com/contents/acute-appendicitis-in-adults-clinical-manifestations-and-differential-diagnosis>.
 9. Liang MK, Andersson RE, Bernard M, Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, eds. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York. McGraw-Hill Education, 2014;1241-62.
 10. Beltrán MA, Almonacid J, Vicencio A, Gutiérrez J, Cruces KS, Cumsille MA. Predictive value of white blood cell count and C-reactive protein in children with appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2007;42(7):1208-14.
 11. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299-304.
 12. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, Dashti H, al-Bader A. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? *J R Coll Surg Edinb*. 2000;45(1):21-4.
 13. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis--a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1997;57(5):373-80.
 14. Jaffe BM, Berger DH. The Appendix. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, eds. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. New York. McGraw-Hill Education, 2005;29:1119-37.
 15. Chi CH, Shiesh SC, Chen KW, Wu MH, Lin XZ. C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 1996;14(3):254-6.
 16. Mengüçük, ME, Ayten R, Bülbüller N, Gödekmerdan A, Başbuğ M, Mungan İ. Akut apandisit tanısında serum C-reaktif protein, prokalsitonin ve neopterinin yeri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2010;15(1):40-3.
 17. Eren T, Tombalak E, Burcu B, Özemir İA, Leblebici M, Ziyade S. Akut apandisit olgularında nötrofil/lenfosit oranının tanıda ve hastalığın şiddetini belirlemedeki prediktif değeri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43(2):279-84.
 18. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019-25.
 19. Yılmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304.
 20. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr*. 2010;52(4):400-3.

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDEKİ ORTODONTİK TEDAVİ İHTİYACININ BENLİK SAYGISI VE PSİKOSOSYAL DURUMA ETKİSİ

The Effect of Orthodontic Treatment Needs on Self-Esteem and Psychosocial Status in Dentistry Students

Türkan SEZEN ERHAMZA¹ , Ebru İLHAN KOÇAK¹ , Rana TURGUT¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde ortodontik tedavi ihtiyacının psikososyal duruma ve benlik saygısına etkisini belirleyebilmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza yaş ortalaması 21.31±1.86 yıl olan toplam 279 diş hekimliği fakültesi öğrencisi dahil edildi. Ortodontik tedavi ihtiyacını belirlemek için Ortodontik Tedavi İhtiyacı İndeksinin dental estetiği değerlendiren Estetik Komponent indeksi kullanıldı. Benlik saygısı skorlarının belirlenebilmesi için Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği ve psikososyal durumun tespiti için de Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi uygulandı. Alt grup karşılaştırmalarında ise Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Cinsiyetler arasındaki farkın değerlendirilmesinde bağımsız örneklemelerde t testi, anketler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Cinsiyetler arasında Estetik Komponent indeksi, objektif ve subjektif ile belirlenen ortodontik tedavi ihtiyacı farkı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunurken, Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi toplam değeri ve Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi alt grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Kadın bireylerin benlik saygısı değeri erkeklerden daha yüksek bulundu. Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi değerleri toplamı arttıkça tedavi ihtiyacı ve benlik saygısı değeri arttı ($p<0.05$). Tedavi ihtiyacı grupları arasında benlik saygısı ve psikososyal etki değerlendirilmesinde hem subjektif hem de objektif tedavi ihtiyacı için toplam Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi skor değerleri anlamlı bulundu ($p<0.05$). Dental Estetiğin Psikososyal Etkisi Anketi alt başlıkları ve benlik saygısı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: Ortodontik tedavi ihtiyacı daha yüksek olan bireylerde dental estetiğin psikososyal etkisinin de daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır, ancak tedavi ihtiyacının benlik saygısı üzerinde etkisi bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Benlik saygısı, estetik, psikososyal etki, ortodontik tedavi ihtiyacı indeksi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of orthodontic treatment needs on psychosocial status and self-esteem in dentistry students.

Material and Methods: A total of 279 dentistry students with a mean age of 21.31±1.86 years were enrolled. The need of orthodontic treatment was examined by Aesthetic Component of the Index of Orthodontic Treatment Need. Self-esteem was evaluated by Rosenberg Self-Esteem Scale. Psychosocial Impact of Dental Esthetics Questionnaire was used to examine the psychosocial status. The comparisons between groups and subgroups were done by One-way analysis of variance and Tukey multiple comparison test. Independent samples t test and Pearson correlation test used to evaluate the difference between genders and questionnaires.

Results: The difference in need for orthodontic treatment (Aesthetic Component objective and subjective) between the genders was found to be statistically significant ($p<0.05$). The difference between the Psychosocial Impact of Dental Esthetics Questionnaire total value and subgroups significant ($p>0.05$). Self-esteem value of female was found to be higher than male. As the total Psychosocial Impact of Dental Esthetics Questionnaire values increased, the need of treatment and self-esteem values increased ($p<0.05$). Total Psychosocial Impact of Dental Esthetics Questionnaire score for both subjective and objective treatment need were found to be significant in self-esteem and psychosocial impact ($p<0.05$). There was no significant relationship between Psychosocial Impact of Dental Esthetics Questionnaire subscales and self-esteem ($p<0.05$).

Conclusion: Psychosocial effect of dental aesthetics is higher in individuals with higher orthodontic treatment needs. There was no effect of need for treatment on self-esteem.

Keywords: Self-esteem, esthetics, psychosocial impact, index of orthodontic treatment need



Yazışma Adresi / Correspondence:
Yenişehir Mah. Çelebi Sok. No: 1 Yaşşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 531 2991154
Geliş Tarihi / Received: 22.02.2021

Dr. Ebru İLHAN KOÇAK
E-posta / E-mail: dt.ebruilhan@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.04.2020

GİRİŞ

Dişlerin sıralanmalarındaki bozukluklar ya da dişler ve çenelerin birbiriyle yanlış ilişkileri olarak tanımlanan maloklüzyonun bireyler üzerinde fiziksel, sosyal ve psikolojik olumsuz yan etkileri mevcuttur (1,2). Ortodontistlerin tedavi planlamalarını belirlerken daha çok çiğneme, fonasyon, maloklüzyon gibi konuları dikkate aldığı görülmektedir. Ancak tedavi görmek isteyen bireylerin dentofasiyal olarak daha iyi görünümüne kavuşmak istemeleri öncelikli tedavi başvuru nedenidir ve ortodontik tedavi bireylerin arzuları doğrultusunda şekillenmektedir (3). Bireylerin kendilerini subjektif değerlendirmeleri önemli bir kriterdir (4).

Birçok çalışmada fiziksel görünümün psikososyal durum üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (5). Fasiyal estetikte dikkat çeken dişlerin gülümsemede etkin rolü olduğu düşünülürse kişinin dişlerindeki görünümün düzelmesinin psikososyal durumu etkileyebilmesi mantıklı bulunmuştur (6). Bireyin kendi görünüşü, tavırları ve inançları ile ilgili birçok değişik inancı içeren benlik saygısı yani bireyin kendine değer verme, kendiyle barışık olması kavramı psikososyal sağlık ile beraber gündeme gelmektedir. Benlik saygısının düşük olduğu bireylerde kendine güven duygusu eksikliği, kendini değersiz görme kaydedilmiştir (7). Estetik görünümün düzeldiği bireylerde ise psikolojik durumun olumlu etkilendiği kabul edilmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı diş hekimliği öğrencilerinde ortodontik tedavi ihtiyacının psikososyal duruma ve benlik saygısına etkisini değerlendirmek ve belirleyebilmektir. Sıfır hipotezi, diş hekimliği öğrencilerinde ortodontik tedavi ihtiyacının psikososyal duruma ve benlik saygısına etkisi yoktur, şeklinde belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 20.02.2019, karar no: 2019.02.17). Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinden yaşları 18 ile 31 yıl arasında değişen, herhangi bir sistemik ve psikolojik rahatsızlığı olmayan, kraniyomandibular anomalisi ya da sendromu bulunmayan hastalar ve ortodontik tedavi görmemiş 279 birey dahil edildi. Öğrencilerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı ve çalışmamıza gönüllü olarak katılmak isteyen öğrencilerden anket formlarını doldurmaları istendi.

Psikososyal durumun değerlendirilmesi için dental estetiğin psikososyal etkisi anketi (PIDAQ) kullanıldı(3). PIDAQ dental özgüven (6 soru), sosyal etki (8 soru), psikolojik etki (6 soru) ve estetik tutum (3 soru) olmak üzere 4 alt başlık ve 23 sorudan oluşmaktadır. PIDAQ soruları puanlanırken Likert tipi ölçek kullanılmıştır; (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=bazen, 3=sıkça, 4=her zaman). Dental özgüven başlığı ise ters skorlanmıştır; (4=hiçbir zaman, 3=nadiren, 2=bazen, 1=sıkça, 0=her zaman). PIDAQ geliştirildiği günden bu yana birçok dile çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (9,10). Türkçeye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağlarıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (11).

Benlik saygısının değerlendirilmesinde Rosenberg Benlik Saygısı Envanteri (RSES) kullanıldı (12). 1965 yılında Rosenberg tarafından geliştirilen bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik katsayısı çalışması Çuhadaroğlu tarafından (1986) yapılmıştır (13). Çalışmamızda RSES'in bir alt ölçeğine yer verildi. Bu alt ölçek benlik saygısı olup 10 sorudan oluşmaktaydı. RSES, A= çok doğru, B=doğru, C=yanlış, D=çok yanlış olarak şiklandırıldı ve 1,2,3,4 olarak skorlandı.

Ortodontik tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla Ortodontik Tedavi İhtiyacı İndeksi (IOTN) kullanıldı. IOTN, dental sağlık komponenti (DHC) ve Estetik Komponent (AC) olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Çalışmamızda sadece AC komponenti kullanıldı. AC ile IOTN estetik açıdan değerlendirildi. Richmond (14) tarafından oluşturulan 10 fotoğraf kullanıldı ve skorlanması AC 1-2 tedavi ihtiyacı yok, AC 3-4 tedavi ihtiyacı az, AC 5-7 tedavi ihtiyacı sınırdaki, AC8-10 tedavi ihtiyacı yüksek olarak yapıldı. Birinci fotoğraf en iyi dental estetiği, onuncu fotoğraf ise en kötü dental estetiği göstermekteydi.

Subjektif tedavi ihtiyacının belirlenmesi amacıyla AC'ye göre öğrencilerden kendi dentisyonunu değerlendirmeleri istendi. Öğrencilere kendi dişlerine estetik açıdan en benzerlik gösteren görseli seçmeleri gerektiği belirtildi. Objektif ortodontik tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla ise ağız içi muayenede hekim bireyin AC'ye göre estetik açıdan hangi fotoğrafa en çok benzerlik gösterdiğini belirledi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 bilgisayar istatistik

paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Cinsiyetler arasındaki farkın değerlendirilmesinde bağımsız örneklemelerde t testi, yöntemler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 18 ile 31 yıl aralığında değişmekte olup yaş ortalaması 21.31 ± 1.86 yıldır. Bireylerin %62'si kadın ($n=173$), %38'i ($n=106$) erkektir. Çalışmaya %22.9'u birinci sınıf, %30.1'i ikinci sınıf, %17.9'u üçüncü sınıf, %23.7'si dördüncü sınıf, %5.4'ü beşinci sınıf öğrencilerinden oluşan 279 kişi katıldı. Cinsiyetler arasındaki AC objektif ve subjektif ile belirlenen ortodontik tedavi ihtiyacı, benlik saygısı, dental özgüven, sosyal etki, psikolojik etki, estetik tutum ve toplam PIDAQ skoru farkı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Cinsiyetler arasındaki benlik saygısı, ortodontik tedavi ihtiyacı ve dental estetiğin psikososyal etkisi değerlerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=173) Ort±SS	Erkek (n=106) Ort±SS	
Benlik saygısı envanteri			
Benlik saygısı	9.250±4.720	8.070±5.020	0.049
Ortodontik tedavi ihtiyacı indeksi			
AC objektif	2.39±1.410	3.240±1.710	0.000
AC subjektif	2.130±1.260	2.950±1.80	0.000
Dental estetiğin psikososyal etkisi indeksi			
Dental özgüven	10.71±5.690	11.41±5.920	0.325
Sosyal etki	6.520±6.180	7.120±6.490	0.443
Psikolojik etki	6.950±4.810	7.440±4.530	0.406
Estetik tutum	2.430±2.720	2.650±3.020	0.535
PIDAQ toplam	25.97±15.26	29.69±16.54	0.057

Cinsiyetler arasındaki AC objektif ve subjektif ile belirlenen ortodontik tedavi ihtiyacı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Cinsiyet ve PIDAQ skorları arasındaki ilişki incelendiğinde dental özgüven, sosyal etki, psikolojik etki, estetik tutum ve toplam skorlar bakımından cinsiyetler arası fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Cinsiyet ve Rosenberg benlik saygısı ölçeği skorları arasındaki ilişki incelendiğinde kadınların benlik saygısı değeri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tedavi ihtiyacı grupları arasında benlik saygısı ve psikososyal etki değerlendirilmesinde, subjektif tedavi ihtiyacı gruplarında sadece toplam PIDAQ skor değeri anlamlı bulunmuştur. Alt grup karşılaştırmalarında AC 5-7 ile AC 8-10 grubu hariç gruplar arasında anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 2).

Objektif tedavi ihtiyacı gruplarında da toplam PIDAQ skor değeri anlamlı bulunmuştur. Alt grup karşılaştırmalarında AC 1-2 ve AC 3-4 ile AC 1-2 ve AC 5-7 grupları arasında anlamlı ilişki ($p<0.05$) mevcuttur, diğer gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Anketler arasındaki ilişki korelasyon tablosunda gösterilmiştir (Tablo 3). PIDAQ değeri arttıkça benlik saygısı değeri de artmaktadır (r değeri, $p<0.05$). Ayrıca tedavi ihtiyacı arttıkça PIDAQ değerleri toplamı da artmaktadır (r değeri, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Dünya çapında görülen önemli sağlık problemlerinden biri kabul edilen maloklüzyon daha çok estetik normlardan sapma olarak kabul edilse de oral fonksiyon ve görünüşteki etkilerinin yanı sıra sosyal ve psikolojik etkilere de sahiptir (15). Bu nedenle ortodontik tedavilerin bireylerin görünüşünü, oral fonksiyonlarını, psikososyal durumunu ve hayat kalitesini iyileştirebileceği düşünülmektedir (2,16). Bazı hastalar, ortodontik tedaviden sonra vücut görüntüsünde iyileşme ve buna bağlı özgüven artışı olduğunu bildirmişlerdir (17).

“Güzel olan şey iyidir” şeklindeki düşünce çocukluk çağında başlamaktadır ve bireylerin dişlerinin görünümüne gelecek tepkilerin bütün hayat adaptasyonunu ve sosyal gelişimini etkileyeceği açıktır (18). Ayrıca estetik olarak daha iyi bir görünüm ile psikolojik durum arasında pozitif ilişki varlığı da kabul gören bir konudur (8). Çalışmamız bu bilgiler ışığında maloklüzyonların (tedavi ihtiyacının) benlik saygısına ve psikososyal duruma etkisini değerlendirebilmek için planlanmıştır.

Benlik saygısı ve ortodonti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ortodontik tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla sıklıkla ortodontik indeksler kullanılmaktadır (6,8,15,19,20). IOTN indeksini kullanan 2009 yılında Brezilya’da yapılan bir çalışmada DHC’ye göre %34.2, AC’ye göre ise %11.3 oranında kesin tedavi ihtiyacı bulunmuştur (21). Ülkemizde Üçüncü ve Ertugay (22), IOTN indeksini kullanarak 11-14 yaşlar arasındaki çocuklarda ortodontik tedavini ihtiyacını değerlendirmişlerdir. Yüksek tedavi ihtiyacı oranı, tedavi isteği ile ortodonti kliniğine başvuran grupta %83.2, okul çocuklarından oluşan grupta ise %38.3 olarak bulunmuştur. Hamamcı ve arkadaşları (23), 2009 yılında yaptığı çalışmalarında DAI kullanarak yaşları 17-26 arasında 841 üniversite öğrencisini değerlendirmiştir. Ortodontik tedavi ihtiyacı olan bireylerin oranını %33.5 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise tedavi ihtiyacı olanların %40.1 olduğu görüldü. Çalışmamızın diş hekimliği öğrencileri üzerinde yapılmasına yani seçilen topluluğun bilgi ve farkındalık düzeyinin yüksek olmasına bağlı yüksek bir değer elde edilmiş olabilir. Ayrıca kullanılan indekslerin farklı oluşu da bu durumu etkileyebilir.

Üniversite öğrencilerinin katıldığı bir çalışmada cinsiyetler arasında PIDAQ ve tedavi ihtiyacı skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır (24). Çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte dental özgüven, sosyal etki, psikolojik etki, estetik tutum ve PIDAQ toplam skorları bakımından fark görülmedi.

Tablo 2: Objektif ve subjektif tedavi ihtiyacı grupları arasında benlik saygısı ve psikososyal etki değerlerinin karşılaştırılması

	AC OBJEKTİF								p	Gruplar Arası Karşılaştırma					
	AC 1-2 (I)		AC 3-4 (II)		AC 5-7 (III)		AC 8-10 (IV)			I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
	Ortalama±Standart sapma									p değerleri					
	n	n	n	n	n	n	n	n							
Benlik saygısı	144	8.890±5.120	102	9.020±4.730	30	7.700±4.260	3	8.000±1.000	0.597	0.997	0.614	0.989	0.556	0.984	1.000
Dental özgüven	144	10.880±5.680	102	11.13±6.150	30	10.80±5.390	3	12.00±1.000	0.971	0.987	1.000	0.988	0.992	0.994	0.986
Sosyal etki	144	6.590±6.140	102	7.000±6.910	30	6.730±4.960	3	6.330±6.020	0.967	0.959	0.999	1.000	0.997	0.998	1.000
Psikolojik etki	144	7.220±4.880	102	7.090±4.790	30	6.900±3.760	3	7.000±3.600	0.987	0.997	0.986	1.000	0.997	1.000	1.000
Estetik tutum	144	2.500±2.730	102	2.590±3.120	30	2.300±2.470	3	2.660±1.520	0.966	0.993	0.985	1.000	0.958	1.000	0.997
PIDAQ toplam	144	21.73±13.32	102	33.26±16.54	30	33.36±15.33	3	39.33±10.96	0.000*	0.000*	0.001*	0.176	1.000	0.897	0.910
	AC SUBJEKTİF								p	Gruplar Arası Karşılaştırma					
	AC 1-2		AC 3-4		AC 5-7		AC 8-10			I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
	Ortalama±Standart sapma									p değerleri					
	n	n	n	n	n	n	n	n							
Benlik saygısı	167	8.650±5.040	88	9.280±4.530	19	9.000±4.770	5	4.800±4.320	0.219	0.757	0.991	0.301	0.996	0.187	0.315
Dental özgüven	167	10.79±5.890	88	11.19±5.890	19	10.94±4.510	5	13.60±4.970	0.725	0.953	1.000	0.710	0.998	0.804	0.800
Sosyal etki	167	6.250±6.380	88	7.540±6.290	19	7.680±5.390	5	6.000±6.630	0.403	0.404	0.784	1.000	1.000	0.951	0.951
Psikolojik etki	167	6.810±4.900	88	7.550±4.340	19	8.210±4.640	5	6.800±4.760	0.479	0.631	0.613	1.000	0.947	0.985	0.934
Estetik tutum	167	2.300±2.710	88	2.820±2.790	19	2.780±4.070	5	3.000±1.870	0.511	0.500	0.896	0.949	1.000	0.999	0.999
PIDAQ toplam	167	21.65±13.38	88	33.50±14.33	19	42.68±17.15	5	53.20±7.940	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	0.047*	0.012*	0.436

Tablo 3: Ortodontik tedavi ihtiyacı, benlik saygısı ve dental estetiğin psikososyal etkisi indeksleri arasındaki korelasyon değerleri

	Benlik saygısı	AC objektif	AC subjektif	Dental özgüven	Sosyal etki	Psikolojik etki	Estetik tutum	PIDAQ toplam
	Korelasyon katsayısı / p							
Benlik Saygısı	-	-0.050	0.007	-0.130	0.200	-0.041	-0.058	0.274
		0.404	0.905	0.832	0.738	0.499	0.338	0.000*
AC objektif	-0.050	-	0.531	0.015	-0.004	-0.003	-0.009	0.312
	0.404		0.000*	0.808	0.953	0.958	0.876	0.000*
AC subjektif	0.007	0.531	-	0.024	0.940	0.074	0.073	0.491
	0.905	0.000*		0.689	0.116	0.219	0.223	0.000*
Dental özgüven	-0.013	0.015	0.024	-	0.285	0.572	0.605	0.043
	0.832	0.808	0.689		0.000*	0.000*	0.000*	0.476
Sosyal etki	0.020	-0.004	0.094	0.285	-	0.621	0.551	0.097
	0.738	0.953	0.116	0.000*		0.000*	0.000*	0.107
Psikolojik etki	-0.041	-0.003	0.074	0.572	0.621	-	0.712	0.097
	0.499	0.958	0.219	0.000*	0.000*		0.000*	0.107
Estetik tutum	-0.058	-0.009	0.073	0.605	0.551	0.712	-	0.092
	0.338	0.876	0.223	0.000*	0.000*	0.000*		0.123
PIDAQ toplam	0.274	0.312	0.491	0.043	0.097	0.097	0.092	-
	0.000*	0.000*	0.000*	0.476	0.106	0.107	0.123	

2016 yılında Çin’de yapılan 18-30 yaş arası 393 yetişkinin katıldığı çalışmada IOTN indeksi ile ortodontik tedavi ihtiyacı belirlenmiş ve dental estetiğin psikososyal etkisi PIDAQ anketi ile ölçülmüştür. Dental özgüven alt başlığı hariç diğer alt başlıklar ve toplam PIDAQ değeri tedavi ve kontrol gruplarında farklı bulunmuştur. Çalışmanın sonucuna göre ortodontik tedavi ihtiyacı arttıkça psikososyal etkinin de arttığı bildirilmiştir. Ortodontik tedavi ihtiyacı yüksek olmasa bile ortodontik tedavi görmek isteyen bireylerin olduğu grupta psikososyal etki daha fazla bulunmuştur yani dental estetiğin psikososyal etkisi hastaların ortodontik tedavi görmesi için itici bir güç olmuştur (19). Çalışmamızda PIDAQ alt başlıkları ile subjektif ve objektif ortodontik tedavi ihtiyacı arasında anlamlı ilişki bulunamazken, toplam PIDAQ skorları tedavi ihtiyacı gruplarında farklılık göstermiştir. Tedavi ihtiyacı arttıkça toplam PIDAQ skoru değeri artmaktadır yani estetik olarak daha iyi olan, daha az tedavi ihtiyacı bulunan grubun PIDAQ skorları daha düşük bulunmuştur.

Maloklüzyonların benlik saygısı ve diğer yaşam kalitesi ile ilgili durumlarla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (25). Yüksek benlik saygısı olan bireyler daha mutlu, daha az depresif, mental ve fiziksel olarak daha sağlıklıdır (26). Literatüre bakıldığında ortodontik tedavi ihtiyacının, benlik saygısı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar aradaki ilişkiyi desteklerken bazıları ise reddetmektedir (6,8,27).

Uzun dönem çalışmalar ortognatik cerrahi geçiren hastalarda cerrahi sonrası benlik saygısı ve sosyallikte artış olduğunu bildirmişlerdir (28). Romero ve arkadaşları (29) 2015 yılında 18 yaş üstü 170 yetişkin hastayı tedavi gören ve görmeyen olarak iki gruba ayırmışlardır. Ortodontik tedavi gören bireylerde dental estetiğin psikososyal etkisi tedavi görmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat benlik saygısı ile ilişkili anlamlı fark bulunmamıştır. Gavrić ve arkadaşlarının çalışmasına göre dentofasiyal

düzensizlikler ve benlik saygısı arasında zayıf bir ilişki vardır. Klinik değerlendirmeyle belirlenen ya da algılanan ortodontik tedavi ihtiyacı ile benlik saygısı arasında ilişki bulunamamıştır (6).

Johal ve ark 2014 yılındaki çalışmasının verilerine göre sabit ortodontik tedavi sonucunda benlik saygısının arttığı gözlenmiştir (8). Çalışmamızda ise ortodontik tedavi ihtiyacının benlik saygısı üzerinde etkisi olmadığı görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların seçilen örnek gruplarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bu çalışmanın limitasyonları, örneklem grubunun az sayıda olması ve ortodontik tedavi ihtiyacı ve maloklüzyonun şiddetinin indeksler ile değerlendirilerek gerçek maloklüzyon özelliklerinin araştırılmamış olmasıdır.

Ortodontik tedavi ihtiyacının benlik saygısı üzerinde belirleyici bir faktör olduğu görülmezken, benlik saygısındaki artış ya da azalma bireyin mevcut maloklüzyonu algılayışını yani dental estetiğin psikososyal etkisini değiştirmiştir. Çalışma sonuçları ortodontistlerin tedavi planlamalarını yaparken maloklüzyon, çiğneme, fonasyon gibi konulara odaklanmalarının yanında maloklüzyonların fiziksel, sosyal ve psikolojik alt yapılarına da dikkat etmeleri gerektiği konusunda bilgi vermektedir. Ayrıca yapılacak yeni çalışmalarda farklı örneklem grupları ve detaylı maloklüzyon değerlendirmeleri yapılabilir.

Çatışma Beyanı: Çalışmamızda yazarlar arası çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: TSE: Anafikir, analiz, veri sağlama, yazım, gözden geçirme ve düzeltme, onaylama; EİK: Analiz, Yazım, Gözden Geçirme ve Düzeltme, Onaylama; RT: Anafikir, veri sağlama, yazım, onaylama.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu; tarih: 20.02.2019, karar no: 2019.02.17.

KAYNAKLAR

1. Ülgen M. Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2. baskı. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, 2001.
2. Zhang M, McGrath C, Hägg U. The impact of malocclusion and its treatment on quality of life: A literature review. *Int J Paediatr Dent.* 2006;16(6):381-7.
3. Klages U, Claus N, Wehrbein H, Zentner A. Development of a questionnaire for assessment of the psychosocial impact of dental aesthetics in young adults. *Eur J Orthod.* 2006;28(2):103-11.
4. Prabakaran R, Seymour S, Moles DR, Cunningham SJ. Motivation for orthodontic treatment investigated with Q-methodology: Patients' and parents' perspectives. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2012;142(2):213-20.
5. Badran SA. The effect of malocclusion and self-perceived aesthetics on the self-esteem of a sample of Jordanian adolescents. *Eur J Orthod.* 2010;32(6):638-44.
6. Gavric A, Mirceta D, Jakobovic M, Pavlic A, Zrinski MT, Spalj S. Craniofacial characteristics, dental esthetics-related quality of life, and self-esteem. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2015;147(6):711-8.
7. Gümüş AE. Sosyal kaygının benlik saygısına ve işlevsel olmayan tutumlara göre yordanması. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Derg.* 2006;26(3):63-75.
8. Johal A, Alyaqoobi I, Patel R, Cox S. The impact of orthodontic treatment on quality of life and self-esteem in adult patients. *Eur J Orthod.* 2015;37(3):233-7.
9. Sardenberg F, Oliveira AC, Paiva SM, Auad SM, Vale MP. Validity and reliability of the Brazilian version of the psychosocial impact of dental aesthetics questionnaire. *Eur J Orthod.* 2011;33(3):270-5.
10. Lin H, Quan C, Guo C, Zhou C, Wang Y, Bao B. Translation and validation of the Chinese version of the psychosocial impact of dental aesthetics questionnaire. *Eur J Orthod.* 2013;35(3):354-60.
11. Aglarci C, Baysal A, Demirci K, Dikmen F, Aglarci AV. Translation and validation of the Turkish version of the psychosocial impact of dental aesthetics questionnaire. *Korean J Orthod.* 2016;46(4):220-7.
12. Rosenberg M. *Society and The Adolescent Self-Image.* Princeton, New Jersey. Princeton University Press, 1965.
13. Çuhadaroğlu F. *Adolesanlarda benlik saygısı (uzmanlık tezi).* Ankara. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1986.
14. Richmond S. *A critical evaluation of orthodontic treatment in the general dental services of England and Wales (thesis).* Manchester. University of Manchester, 1990.
15. Clijmans M, Lemiere J, Fieuws S, Willems G. Impact of self-esteem and personality traits on the association between orthodontic treatment need and oral health-related quality of life in adults seeking orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 2015;37(6):643-50.
16. Fernandes MJ, Ruta DA, Ogden GR, Pitts NB, Ogston SA. Assessing oral health-related quality of life in general dental practice in Scotland: Validation of the OHIP-14. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006;34(1):53-62.
17. Cunningham SJ, Hunt NP, Feinmann C. Perceptions of outcome following orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34(3):210-3.

18. Alex J. Psychological aspects of dentofacial esthetics and orthognatic surgery. *Angle Orthod.* 1984;54(1):18-35.
19. Lin F, Ren M, Yao L, He Y, Guo J, Ye Q. Psychosocial impact of dental esthetics regulates motivation to seek orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2016;150(3):476-82.
20. Agou S, Locker D, Streiner DL, Tompson B. Impact of self-esteem on the oral-health-related quality of life of children with malocclusion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2008;134(4):484-9.
21. Dias PF, Gleiser R. Orthodontic treatment need in a group of 9-12-year-old Brazilian school children. *Braz Oral Res.* 2009;23(2):182-9.
22. Üçüncü N, Ertugay E. The use of the index of orthodontic treatment need (IOTN) in a school population and referred population. *J Orthod.* 2001;28(1):45-52.
23. Hamamci N, Baaran G, Uysal E. Dental Aesthetic Index scores and perception of personal dental appearance among Turkish university students. *Eur J Orthod.* 2009;31(2):168-73.
24. Yi S, Zhang C, Ni C, Qian Y, Zhang J. Assessment of psychosocial impact of dental aesthetics and desire for orthodontic treatment among Chinese undergraduate students. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1037-42.
25. Jung MH. Evaluation of the effects of malocclusion and orthodontic treatment on self-esteem in an adolescent population. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;138(2):160-6.
26. Perillo L, Esposito M, Caprioglio A, Attanasio S, Santini AC, Carotenuto M. Orthodontic treatment need for adolescents in the Campania region: The malocclusion impact on self-concept. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:353-9.
27. Johal A, Joury E. What factors predict the uptake of orthodontic treatment among adults? *Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet].* 2015;147(6):704–10.
28. Hunt OT, Johnston CD, Hepper PG, Burden DJ. The psychosocial impact of orthognathic surgery: A systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;120(5):490-6.
29. Romero-Maroto M, Santos-Puerta N, González Olmo MJ, Peñacoba-Puente C. The impact of dental appearance and anxiety on self-esteem in adult orthodontic patients. *Orthod Craniofacial Res.* 2015;18(3):143–55.

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ALFA FETOPROTEİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Alpha Fetoprotein Results in Chronic Hepatitis C Patients Who Received Directly Acting Antiviral Treatment

Ahmet AKTAŞ¹ , Engin ALTINKAYA² 

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., SİVAS, TÜRKİYE

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Gastroenteroloji B.D., SİVAS, TÜRKİYE

ÖZET

ABSTRACT

Amaç: Kronik hepatit C tanılı hastalarda doğrudan etkili antiviral ilaç tedavisi sonrasında nekroinflamasyonun bir göstergesi olan alfa fetoprotein değerinde meydana gelen değişimi saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde değerlendirilip kronik hepatit C tanısı ile direkt etkili antiviral tedavi başlanan 294 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Aldıkları direkt etkili antiviral tedavilerine göre; sofosbuvir/Ledipasvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 1. grup (n=114), paritaprevir + ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 2. grup (n=180) olarak iki ana grupta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesindeki ortalama alfa fetoprotein değeri 8.25±10.82 ng/ml, tedavi bitimindeki ortalama alfa fetoprotein değeri ise 5.14±10.80 ng/ml olarak saptanmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Birinci grupta tedavi bitimindeki alfa fetoprotein değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken (p<0.01), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.175).

Sonuç: Çalışmamızda kronik hepatit C tanılı hastalarda güncel antiviral tedaviler ile nekroinflamasyonun bir göstergesi olan alfa fetoprotein değerlerinde gerileme olduğu saptanmış ve direkt etkili antiviral ile tedavi sonrası erken dönemde fibroziste anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alfa fetoprotein, direkt etkili antiviral ajanlar, kronik hepatit C

Objective: It is to detect a change in the value of alpha fetoprotein, which is an indicator of necroinflammation after direct effective antiviral drug therapy in patients diagnosed with chronic hepatitis C.

Material and Methods: In our study, the data of 294 patients who were evaluated in the Gastroenterology outpatient clinic of Cumhuriyet University Faculty of Medicine between January 2015 and January 2020, and who were diagnosed with chronic hepatitis C and started direct-acting antiviral treatment, were retrospectively analyzed. Patients were evaluated in 2 main groups according to the direct acting antiviral treatments they received. Patients who received sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirin treatment were the first group (n=114) and the patients who received paritaprevir + ritonavir/ ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin treatment were the second group (n=180).

Results: The mean alpha fetoprotein value of the patients before treatment was 8.25±10.82 ng/ml and the mean alpha fetoprotein value at the end of the treatment was 5.14±10.80 ng/ml and this change was statistically significant (p<0.01). In the first group, alpha fetoprotein values at the end of treatment decreased significantly compared to the pretreatment value (p<0.01), whereas in the second group a slight decrease was observed. However, this decrease was not statistically significant (p=0.175).

Conclusion: In our study, it was determined that alpha-fetoprotein values, which is an indicator of necroinflammation, decreased with current antiviral treatments in patients with chronic hepatitis C, and a significant improvement in fibrosis was observed in the early period after treatment with direct-acting antiviral.

Keywords: Alpha fetoprotein, chronic hepatitis C, direct acting antiviral agents



Yazışma Adresi / Correspondence:
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., SİVAS, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 5309623735
Geliş Tarihi / Received: 28.01.2021

Dr. Ahmet AKTAŞ
E-posta / E-mail: ahmetaktas0142@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.04.2021

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, dünya çapında yaklaşık 71 milyon kronik enfekte bireyle birlikte kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir (1). HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Akut süreç kendi kendini sınırlarken nadiren karaciğer yetmezliğine neden olur ve genellikle kronik enfeksiyonlara yol açar (2). Kronik hepatit gelişen hastalar ekstrahepatik hastalıklar, kompanse ve dekompanse siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi için risk altındadır. HCV ile enfekte olmuş kişilerin tahmini %10-15'inde, ilk 20 yıl içerisinde siroz gelişir. Sirozu olan kişilerde HCC geliştirme riski daha yüksektir (%1-5) (3,4).

HCV'nin 6 ana genotipi ve 50'den fazla alt tipi tanımlanmıştır. En yaygın alt tipleri 1a, 1b, 2a ve 2b'dir. Diğerlerinden farklı olan sporadik viral izolatlar, yedinci ve sekizinci genotip olarak sınıflandırılmıştır (5). HCV genotiplerinin belirgin bir coğrafi dağılımı vardır. Genotip-1a, 1b, 2a, 2b ve 3a alt tipleri küresel dağılım gösterirken diğer genotipler belirli bölgelerle sınırlıdır (6,7). HCV genotipinin belirlenmesi, tedavi rejimleri, doz ve tedavi süresi genotiplere göre değiştiğinden, tedavi hakkında karar vermede esastır (8).

Kronik hepatit C enfeksiyonunda tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan bir RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı bir virolojik yanıtın (KVY) elde edilmesi ile öngörülen HCV RNA'nın yok edilmesi ve buna bağlı olarak hepatik nekroinflamasyon, fibrozis, siroz, dekompanse siroz, HCC, şiddetli ekstrahepatik belirtiler ve ölüm dahil olmak üzere HCV ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini arttırmak ve hasarı azaltmaktır. KVY, uzun süreli takip sırasında %97-100 oranında HCV RNA negatif olma şansı ile ilişkilidir ve bu nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi olarak düşünülebilir (9-12).

Direkt etkili antiviral ajanlar (DEA), virüsün spesifik yapısal olmayan proteinlerini hedef alan ve viral

replikasyon ve enfeksiyonun bozulmasına neden olan moleküllerdir. Etki mekanizmaları ve terapötik hedefleri ile tanımlanan dört DEA sınıfı vardır. Bunlar; NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5B non-nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5A inhibitörleridir (13,14).

Alfa fetoprotein (AFP), akut ve kronik viral hepatit gibi benign karaciğer hastalıkları ve toksik karaciğer hasarlanmalarında yükselmekle birlikte, belirgin yüksek değerleri hepatoselüler karsinom tanısı açısından anlamlıdır (15).

Çalışmamızın amacı; kronik hepatit C tanılı hastalarda doğrudan etkili antiviral ilaç tedavisi sonrasında nekroinflamasyonun bir göstergesi olan AFP değerinde olumlu veya olumsuz yönde değişim olup olmadığını saptamaktır. Bu sayede kronik hepatit C tedavisi ile sadece hastalığın ortadan kaldırılması değil aynı zamanda daha önceden karaciğerde oluşturduğu tahribatın da geriye dönüp dönmediğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde değerlendirilip anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olan kronik hepatit C tanısı ile takipli ve DEA tedaviler ile güncel tedavi almış olan 294 hastanın, retrospektif olarak hastane sisteminde kayıtlı klinik, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri incelenerek yapıldı. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 22.05.2019, sayı no: 2019-05/11) onay alındı.

18 yaş üzerinde olan, en az 6 ay veya daha uzun süre HCV RNA pozitifliği olan, tedavi naif veya deneyimli olan, sirozu olan ya da olmayan, poliklinik takiplerinde antiviral tedavi kararı verilmiş ve tedavisini tamamlamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dekompanse karaciğer sirozu olan, karaciğer nakli yapılmış olan, rutin hemodiyalize giren, 18 yaşından küçük olan, gebe

olan, HIV koenfeksiyonu olan ve antiviral tedaviyi düzenli kullanmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 25.0 programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler bağımlı gruplarda T testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı. HCV-RNA düzeyleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Veriler HCV-RNA düzeyleri için median, diğer ölçümler için "aritmetik ortalama ± standart sapma" şeklinde gösterildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik hepatit C tanısı ile takipli, DEA ile 12-24 haftalık güncel antiviral tedavi almış ve tedavisini tamamlamış olan 294 hasta dahil edildi. Hastalar aldıkları DEA tedavilerine göre 2 ana grupta değerlendirildi. Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 1. grup (n=114), paritaprevir + ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir ± Ribavirin tedavisi alan hastalar 2. grup (n=180) olarak ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 287 (%98.6) hastada tedavi sonrası 12. Haftada (KVY12) HCV-RNA saptanamamış olup 4 (%1.4) hastada HCV-RNA pozitif saptanmıştır. Her iki grup arasında KVY12 oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.644$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastalarda tedavi sonrası 12. haftada HCV-RNA pozitifliği

	KVY12 durumu (%)		p
	Negatif	Pozitif	
1. grup	111 (%98.2)	2 (%1.8)	0.644
2. grup	176 (%98.9)	2 (%1.1)	
Tüm hastalar	287 (%98.6)	4 (%1.4)	

Hastaların demografik verileri ve gruplara göre dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan 294 hastanın yaş ortalaması 63.15 ± 10.28 yıl olup 121'ini erkekler (%41.2), 173'ünü kadınlar (%58.8) oluşturmaktadır. Yaş ortalaması 1. grupta 63.89 ± 9.56 yıl ve 2. grupta 62.68 ± 10.71 yıl olarak saptanmış, gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.311$). 1. gruptaki hastaların 49'u erkek (%43), 65'i kadın (%57) ve 2. gruptaki hastaların 72'si erkek (%40), 108'i kadın (%60) olup cinsiyet açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.613$). Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 28.47 ± 4.25 kg/m^2 'dir. 1. grupta ortalama VKİ 29.17 ± 3.85 kg/m^2 ve 2. grupta 28.03 ± 4.44 kg/m^2 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.025$).

Çalışmaya alınan hastaların 147'si tedavi deneyimsiz (%50), 147'si tedavi deneyimli (%50) olarak saptanmıştır. 1. grupta tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli hastalar sırasıyla 46 (%40.4), 68 (%59.6) ve 2. grupta 101 (%56.1), 79 (%43.9) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.008$). Hastaların 243'ü 12 haftalık tedavi (%82.7), 51'i 24 haftalık tedavi (%17.3) almıştır. 1. grupta 12 haftalık ve 24 haftalık tedavi alan hastalar sırasıyla 63 (%55.3), 51 (%59.6) ve 2. grupta 180 (%100), 0 (%0) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 198'i non-sirotik (%67.3), 77'si Child-A siroz (%26.2), 19'u Child-B siroz (%6.5) olarak saptanmıştır. 1. gruptaki hastaların

45'i non-sirozik (%39.5), 54'ü Child-A siroz (%47.4), 15'i Child-B siroz (%13.2) ve 2. gruptaki hastaların 153'ü nonsirozik (%85), 23'ü Child-A siroz (%12.8), 4'ü Child-B siroz (%2.2) olarak saptanmıştır. Siroz durumu açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 3).

HCV genotiplerine göre incelendiğinde 294 hastanın 23'ünün genotip 1a (%7.8), 202'sinin genotip 1b (%68.7) ve 69'unun genotip 4 (%23.5) olduğu görülmüştür. 1. gruptaki hastaların 12'si genotip 1a (%10.5), 74'ü genotip 1b (%64.9) ve 28'i genotip 4 (%24.6); 2. gruptaki hastaların 11'i genotip 1a (%6.1), 128'i genotip 1b (%71.1) ve 41'i genotip 4 (%22.8) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.329$) (Tablo 4).

HCV-RNA sonuçları incelendiğinde tüm hastaların tedavi öncesi median HCV-RNA düzeyi 1.170.000 IU/ml, 4. hafta, tedavi sonu ve tedaviden 12 hafta sonra median HCV-RNA düzeyleri ise negatif saptanmıştır. Tedavi sonrası HCV-RNA düzeylerinde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür ($p<0.001$). 1. grup ve 2. grupta tedavi öncesi median HCV-RNA değerleri sırasıyla 948.000 ve 128.500 IU/ml olarak gözlenmiş; 4. hafta, tedavi sonu ve tedaviden 12 hafta sonra ortalama HCV-RNA düzeyleri ise her iki grupta da negatif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası HCV-RNA düzeylerindeki değişim açısından her iki grupta da anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 5).

Hastalara ait tedavi öncesi ve bitimindeki aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz, gama glutamil transferaz, total bilirubin, albümin, trombosit, protrombin zamanı (PT), international normalized ratio (INR), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve AFP ortalama

değerleri Tablo 5'te belirtilmiştir. Buna göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde ortalama AST değerleri sırasıyla 54.29 ± 33.75 U/L ve 25.15 ± 13.00 U/L olarak saptanmış, tedavi sonunda AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüştür ($p<0.01$). İki grup birbirinden ayrı değerlendirildiğinde her iki gruptaki tedavi sonrası AST değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$ ve $p<0.01$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde ortalama ALT değerleri sırasıyla 51.85 ± 35.52 U/L ve 19.77 ± 12.75 U/L olarak saptanmış, tedavi sonrasında ALT değerlerinde anlamlı düşme olduğu görülmüştür ($p<0.01$). İki grup birbirinden ayrı değerlendirildiğinde her iki grupta tedavi sonrası ALT değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$ ve $p<0.01$).

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama PT değeri 11.57 ± 4.32 sn, tedavi bitimindeki ortalama PT değeri ise 11.40 ± 3.68 sn olarak saptanmış ve istatistiksel olarak bu değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0.257$). Her iki grupta da tedavi sonrası PT değerinde tedavi öncesi değere göre hafif düşme gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.766$ ve $p=0.136$).

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama AFP değeri 8.25 ± 10.82 ng/ml tedavi bitimindeki ortalama AFP değeri ise 5.14 ± 10.80 ng/ml olarak saptanmış ve istatistiksel olarak bu değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). 1. grupta tedavi bitimi AFP değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken ($p<0.01$), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.175$) (Tablo 6).

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Kişisel özellikler	Tüm hastalar (n=294)	1. Grup (n=114)	2. Grup (n=180)	p
Yaş, yıl	63.15±10.28	63.89±9.56	62.68±10.71	0.311
Erkek (sayı, %)	121 (%41.2)	49 (%43.0)	72 (%40.0)	0.613
Kadın (sayı, %)	173 (%58.8)	65 (%57.0)	108 (%60.0)	
Ortalama VKİ (kg/m ²)	28.47±4.25	29.17±3.85	28.03±4.44	0.025*
VKİ (normal) (kg/m ²) (sayı, %)	58 (%19.7)	15 (%13.2)	43 (%23.9)	0.078
VKİ (fazla kilolu) (kg/m ²) (sayı, %)	147 (%50.0)	61 (%53.5)	86 (%47.8)	
VKİ (obez) (kg/m ²) (sayı, %)	89 (%30.3)	38 (%33.3)	51 (%28.3)	
Tedavi deneyimsiz (sayı, %)	147 (%50.0)	46 (%40.4)	101 (%56.1)	0.008*
Tedavi deneyimli (sayı, %)	147 (%50.0)	68 (%59.6)	79 (%43.9)	
12 hafta tedavi	243 (%82.7)	63 (%55.3)	180 (%100.0)	<0.001*

Tablo 3: Hastaların siroz durumu

	Siroz durumu			p
	Non-sirotik	Child-A	Child-B	
1. grup	45 (%39.5)	54 (%47.4)	15 (%13.2)	
2. grup	153 (%85.0)	23 (%12.8)	4 (%2.2)	<0.001
Tüm hastalar	198 (%67.3)	77 (%26.2)	19 (%6.5)	

Tablo 4: Hastaların genotip dağılımı

	Genotip dağılımı			p
	1a	1b	4	
1. grup	12 (%10.5)	74 (%64.9)	28 (%24.6)	
2. grup	11(%6.1)	128 (%71.1)	41 (%22.8)	0.329
Tüm hastalar	23 (%7.8)	20 (%68.7)	69 (%23.5)	

Tablo 5: HCV-RNA sonuçları

	HCV-RNA düzeyleri (IU/ml) median			
	Tedavi öncesi	4. hafta	Tedavi sonu (12 veya 24. hafta)	Tedavi sonrası (24 veya 36. hafta)
1. grup	948.000	-	-	-
2. grup	1.285.000	-	-	-
Tüm hastalar	1.170.000	-	-	-

p<0.001 Tüm hastalar için tedavi öncesi HCV RNA düzeyi ile tedavinin 4, 12 ve 24 haftaları ile tedavi sonrası 24, 36. hafta HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı

Tablo 6: Laboratuvar sonuçları

Laboratuvar bulguları		1. grup	2. grup	Tüm hastalar
AST (mg/dl)	TÖ	63.01±38.74	48.74±28.91	54.29±33.75
	TS	27.96±12.30*	23.36±13.14*	25.15±13.00*
ALT (mg/dl)	TÖ	57.40±29.28	48.31±32.53	51.85±35.52
	TS	21.84±11.86*	18.46±13.14*	19.77±12.75*
ALP (IU/L)	TÖ	108.27±40.08	98.50±35.58	102.23±37.60
	TS	100.99±36.98*	98.14±46.26	99.23±42.91
GGT (IU/L)	TÖ	76.70±70.86	69.38±65.48	72.16±67.54
	TS	39.87±41.87*	29.39±24.29*	33.36±32.44*
T.B (mg/dl)	TÖ	1.21±0.70	0.86±0.48	0.99±0.60
	TS	1.09±0.66*	1.50±9.71	1.34±7.64
Albümin (mg/dl)	TÖ	3.64±0.64	4.01±0.51	3.88±0.58
	TS	3.89±0.64*	4.26±0.74*	4.12±0.73*
Platelet (hücre/ml)	TÖ	153723.68±76338	203270.95±78293	183993.17±81101
	TS	167092.11±81519*	215701.12±77277*	196788.40±82313*
PT (saniye)	TÖ	12.21±5.97	11.19±2.90	11.57±4.32
	TS	12.11±4.80	10.98±2.75	11.40±3.68
INR	TÖ	1.21±0.44	1.06±0.12	1.12±0.33
	TS	1.19±0.38	1.05±0.18	1.10±0.28
S. Kre (mg/dl)	TÖ	0.83±0.23	0.83±0.48	0.83±0.42
	TS	0.81±0.22	0.83±0.45	0.83±0.40
eGFR (>60 normal)	TÖ	93.86±21.67	89.52±20.35	90.83±20.80
	TS	96.28±26.52	89.93±21.22	91.84±23.06
AFP (ng/ml)	TÖ	10.69±16.46	7.12±6.56	8.25±10.82
	TS	4.74±2.11*	5.33±13.01	5.14±10.80*

*= p<0.05

Alanine transaminase (ALT), Aspartate transaminase (AST), Alkaline phosphatase (ALP), Gamma-glutamyltransferase (GGT), Total Bilirubin (TB), Protrombin Zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), Serum Kreatinin (S. Kre), Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), Alpha Fetoprotein (AFP)

TARTIŞMA

HCV dünya genelinde 130-150 milyon kişiyi etkiler. Etkilenen bireylerin çoğu, kronik bir enfeksiyon geliştirir ve bunların yaklaşık %30'unda, enfeksiyondan sonraki 20 ila 30 yıl içinde siroz gelişir. Son dönem karaciğer hastalığı, portal hipertansiyonun çeşitli belirtileri ve HCC, HCV ile ilişkili sirozun yıkıcı komplikasyonlarıdır ve karaciğer transplantasyonu yapılmadığında çok yüksek mortalite ile ilişkilidir. HCV enfeksiyonu ve buna bağlı komplikasyonlar, dünya çapında toplum ve sağlık sistemleri için büyük bir ekonomik zarara neden olmaktadır (16). HCV tedavisinin birincil amacı KVV elde etmektir. KVV, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan HCV RNA seviyesi olarak tanımlanır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda KVV'nin başarısı, bir dönüm noktasını temsil eder, çünkü enfeksiyonun ortadan kaldırılması, karaciğer histolojisindeki iyileşme, yaşam kalitesindeki iyileşme ve siroz ile HCC riskinde azalma ile ilişkilidir (17).

Artmış serum AFP düzeyleri esas olarak HCC'nin varlığına bağlı olsa da çeşitli kronik karaciğer hastalıkları ve hepatik rejenerasyonla da ilişkilendirilmiştir. Birkaç küçük çalışma, serum AFP yükselmesinin hastalarda siroz (yani evre IV fibrozis) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle steatoz ve fibrozis varlığında akut ve kronik HCV'de yükselmekte olup AFP'nin serumda yükselmesi ile karaciğer fibrozunun ilerlemesi arasındaki ilişki, kronik hepatit C enfeksiyonunda özel olarak belirlenmiştir (18).

Tada ve arkadaşlarının 2017 yılında kronik hepatit C'li DEA tedavisi alan 210 hastayla yapmış olduğu bir çalışmada; hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AFP değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası AFP değerlerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmış ($p<0.001$) (19). Bizim çalışmamızda da 1. grupta tedavi bitimi AFP değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken ($p<0.01$), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. 2. gruptaki AFP değerindeki istatistiksel olarak anlamlı düşme olmaması hastaların daha önceki tedavi deneyimsizliği, non sirotik hasta grubu olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Hu KQ ve arkadaşlarının 2004 yılında 357 kronik hepatit C'li hastalarda yapmış olduğu çalışmada; tek değişkenli analiz sonucunda, evre III/IV fibrozis, yüksek AST ve INR'nin yüksek AFP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre III fibrozis olan hastalarda AFP'nin %24.5 oranında yükseldiği tespit edilmiştir. Tek değişkenli analiz hepatik steatozun yüksek serum AFP ile ilişkili olma eğiliminde olduğunu göstermesine rağmen, çok değişkenli analiz bu ilişkinin diğer klinik değişkenlerden etkilendiğini göstermiştir. 15.0 µg/L serum AFP düzeyinin, duyarlı olmasa da (%22.8) %79.6 pozitif prediktif değeri ile evre III/IV fibrozis için çok spesifik olduğu (%94.5) saptanmıştır. Bu nedenle, yüksek serum AFP'nin, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda evre III/IV hepatik fibrozis için ek bir klinik ipucu sağlayacağı düşünülmüştür. Bu çalışma HCV ile enfekte olmuş hastalarda serum AFP yükselmesinin hafif olduğunu, ancak kalıcı olabileceğini göstermiştir (20). Bayati ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 17.8 µg/L'lik bir serum AFP seviyesinin sirozu saptamada duyarlılığı %35, özgüllüğü ise %98.6 olarak saptanmıştır (21).

2008 yılında Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; yüksek serum AFP prevalansı (≥ 13.6 µg/L) %28.4 (29/102) idi. Hepatik steatoz (\geq %5 hepatositler), hepatik fibroz (\geq evre II), ürik asit ≥ 6.3 mg/dL, AST ≥ 40 IU/L, albümin < 3.5 g/dL ve açlık plazma glukozu < 126 mg/dL, çok değişkenli analizde yüksek AFP ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Kronik hepatit C'de 15.6 µg/L serum AFP düzeyi hepatik steatoz için %34.3 duyarlı ve %83.6 spesifik, \geq evre II hepatik fibroz için ise %28.2 duyarlı ve %95.8 spesifik idi (22).

Literatürde Peg-INF + RBV tedavisi alan kronik hepatit C tanılı hastalar ile tedavi sonu ve tedavi sonrası uzun

fibrozis değişimlerinin takibini içeren çok sayıda çalışma bulunmasına karşın DEA tedavileri ile yapılmış çalışmalar nadirdir. Çalışmamızın ana kısıtlılığı AFP iyileşmesinin ağırlıklı olarak fibrozisin gerilemesiyle veya nekroinflamatuvar aktivitenin çözünürlüğü ile ilişkili olup olmadığını doğrulayan histolojik kanıtların, karaciğer biyopsisinin komplikasyon olasılığı ve hasta uyumsuzluğu ile invaziv olması nedeniyle bulunmayışıdır.

Çalışmamızda kronik hepatit C tanılı hastalarda güncel antiviral tedaviler ile AFP değerlerinde gerileme olduğu saptanmış ve histolojik kanıtlarımız olmamakla birlikte DEA ile tedavi sonrası erken dönemde fibroziste iyileşme sağlanabileceği öngörülmüştür. Yapılacak histolojik çalışmalarla konunun araştırılması ve desteklenmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların katkı oranı beyanı: Anafikir/planlama, araştırma ve/veya makale için fikir ya da hipotezin oluşturulması, sonuçlara ulaşmaya uygun olacak yöntemin planlanması: EA; Analiz/yorum bulguların mantıklı açıklaması ve sunumu için sorumluluk alınması: EA, AA; Veri sağlama, deneylerin yapılması, hastaların takibi, verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk alınması: EA, AA; Yazım, makalenin tümünün veya asıl bölümünün yaratılması için sorumluluk alınması: EA, AA; Gözden geçirme ve düzeltme, makalenin teslim edilmeden önce sadece imla ve dil bilgisi açısından değil, aynı zamanda entelektüel içerik açısından yeniden incelenmesi: EA, AA; Onaylama, makalenin son haline onay verilmesi: EA, AA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 22.05.2019, sayı no: 2019-05/11.

KAYNAKLAR

1. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C virus diagnosis and the holy grail. *Infectious Disease Clinics*. 2018;32(2):425-45.
2. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(2):186-212.
3. Meringer H, Shibolet O, Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(29):3929-40.
4. Alter HJ. The Gordon Wilson lecture: the hepatitis C virus: from Hippocrates to cure. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2019;130:104.
5. Ferreira AR, Ramos B, Nunes A, Ribeiro D. Hepatitis C virus: evading the intracellular innate immunity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):790.
6. Zajac M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C–New drugs and treatment prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;165:225-49.
7. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Macera M, Sagnelli E et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019;8(1):1-10.
8. Duran AÇ, Çetinkaya ÖK, Sayiner AA, Şeydaoğlu G, Özkarataş E, Abacıoğlu H. Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020;31(2):128-35.
9. Younossi ZM, Racila A, Muir A, Bourliere M, Mangia A, Esteban R et al. Long-term patient centered outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C after achieving sustained virologic

- response. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;S1542-3565(21)00076-8.
10. Zhang M, Zhang L, Li H, Chen Z, Luo A, Liu B et al. Circulating T follicular helper cells are associated with rapid virological response in chronic hepatitis C patients undergoing peginterferon therapy. *International Immunopharmacology.* 2016;34:235-43.
11. Khan SZ, Talha MU, Iftikhar B, Noor A, Laique T, Latif A et al. Induction of combination therapy for the management of hepatitis C: An observational study. *Cureus.* 2020;12(9) e10259.
12. Wright C, Cogger S, Hsieh K, Goutzamanis S, Hellard M, Higgs P. "I'm obviously not dying so it's not something I need to sort out today": Considering hepatitis C treatment in the era of direct acting antivirals. *Infection, Disease & Health.* 2019;24(2):58-66.
13. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver International.* 2018;38(Suppl 1):7-13.
14. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine.* 2019;65:37-55.
15. Manuc D, Preda CM, Sandra I, Baicus C, Cerban R, Constantinescu I et al. Signification of serum alpha-fetoprotein levels in cases of compensated cirrhosis and hepatitis C virus without hepatocellular carcinoma. *Journal of Medicine and Life.* 2020;13(1):68-74.
16. Khatun M, Ray RB. Mechanisms underlying hepatitis C virus-associated hepatic fibrosis. *Cells.* 2019;8(10):1249.
17. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *Journal of Infection and Public Health.* 2020;13(5):773-83.
18. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2149-57.
19. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017;32(12):1982-8.
20. Hu K-Q, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):860-5.
21. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alpha-fetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology.* 1998;93(12):2452-6.
22. Chen C-H, Lin S-T, Kuo C-L, Nien C-K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology.* 2008;55(85):1423-7.

EVALUATION OF HEPATITIS A SEROLOGY IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN ANKARA

Ankara'da Üçüncü Basamak Bir Hastanede Hepatit A Serolojisinin Değerlendirilmesi

Sabahat ÇEKEN¹ , Çiğdem SÖNMEZ² 

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Biyokimya Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Hepatitis A virus (HAV) is a common cause of acute hepatitis in developing countries. The aim of this study is to investigate the serology of HAV infection in a tertiary care hospital in Ankara, and to review the change of the epidemiology of HAV infection.

Material and Methods: Patients who were tested for anti HAV IgG for any reason other than acute hepatitis during the two years period, between October 1, 2018 and October 1, 2020, and older than 18 years were retrospectively analysed, according to age groups. People younger than 18 and who had immunisation history were excluded. The age and sex of the patients and anti HAV IgG levels were recorded.

Results: The mean age of 3338 participants was 41±17.3 years. One thousand eight hundred eighty-two (56.4%) of the participants were female. Anti HAV IgG was positive in 2551 (76.5%) of them. The lowest positivity was found in the 18-20 age group as 31%. The rate of HAV IgG seropositivity increased by age and it was statistically significant (p=0.0001).

Conclusion: Although hepatitis A vaccine is included in routine vaccination, there is a younger population sensitive to hepatitis A, especially below the age of 30, in our country. We think it would be beneficial to vaccinate adolescents and young adults.

Amaç: Hepatit A virüsü (HAV) gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen, akut hepatit etkeni bir virüstür. Bu çalışmanın amacı Ankara'da üçüncü basamak bir hastanede hepatit A serolojisini ve değişen epidemiyolojisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ekim 2018 - 1 Ekim 2020 tarihleri arasında, akut hepatit dışında herhangi bir nedenle anti-HAV IgG testi bakılan hastalardan, 18 yaş ve üstündekiler, yaş gruplarına göre retrospektif olarak incelendi. Hepatit A aşısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ve Anti HAV IgG değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 3338 kişinin yaş ortalaması 41±17.3 idi. Katılımcıların 1882'si (%56.4) kadın idi. Katılımcıların 2551'inin (%76.5) Anti HAV IgG testi pozitif idi. En düşük pozitiflik %31 olarak, 18-20 yaş grubunda bulundu. Yaş ilerledikçe HAV IgG pozitiflik oranının arttığı görüldü. Bu istatistiksel olarak da anlamlıydı (P=0,0001).

Sonuç: Hepatit A aşısı rutin aşılama girmesine rağmen, ülkemizde, özellikle 30 yaş altında, hepatit A'ya duyarlı bir kesim bulunmaktadır. Adolesan ve genç yetişkinlerin aşılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Keywords: Hepatitis A, HAV IgG, serology

Anahtar Kelimeler: Hepatit A, HAV IgG, seroloji



Correspondence / Yazışma Adresi:
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Enfeksiyon Hast. ve K. Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 312 3360909
Received / Geliş Tarihi: 18.02.2021

Dr. Sabahat ÇEKEN
E-mail / E-posta: sabahatceken@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 01.04.2021

INTRODUCTION

Hepatitis A virus (HAV) is a common cause of acute hepatitis, especially in developing countries. The illness is transmitted by fecal oral route (1). Every year, 1.4 million hepatitis A infections are seen in the world. Although the disease is self-limiting, in a small group of cases (0.14-0.35%) it can cause fulminant hepatitis and death, especially when seen at an advanced age (2). Symptomatic hepatitis A with or without jaundice has been reported as 50-75% in adults. This rate is 10% in children younger than 5 years old (3). In addition, prolonged hepatitis causes a long stay in the hospital and loss of workforce. The world is divided into high, medium and low endemicity regions in terms of the incidence of hepatitis A infection. While India, Far East, South Africa, South America and Asia are high endemicity regions, our country is among the middle endemicity countries (4, 5).

However, with the improvement of living conditions and socioeconomic status and better water and food sanitation, the number of hepatitis A infection has decreased while the proportion of people vulnerable to HAV has increased. For this reason, in our country hepatitis A vaccine was included in the child vaccination program in 2012. However, there is still a group in the community that can be affected by Hepatitis A in case of an outbreak. Therefore, the prevalence of hepatitis A should be evaluated according to age groups to determine this group. In this study, it was aimed to examine the seroprevalence of HAV according to age groups in the patients who admitted to our hospital.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted in Infectious Diseases clinic of a teaching hospital with 500 beds in Ankara. Ethics committee approval was obtained (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Hospital Ethics Committee of Clinical Research; date:

13.01.2021, issue number: 2021-01/935). The study was conducted in a period of two years between October 1, 2018 - October 1, 2020. Patients aged ≥ 18 years who were tested for anti HAV IgG were included. The people younger than 18 years, who had vaccination history or who had acute hepatitis or elevation of liver function tests were excluded.

Statistical Analysis

The data of the patients, like age, sex and anti HAV IgG results were taken from our hospital's computerized medical record system. If the patient was tested more than once, the first test was included. Anti HAV antibodies in serum samples were analyzed with chemiluminescence microparticle immunoassay by Architect 2000 (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Samples with anti HAV IgG titer ≥ 1 S/CO were evaluated as positive and titers < 1 S/CO as negative.

RESULTS

The study population included 3338 participants. The median age was 41 ± 17.3 (range:18-97). Anti HAV IgG was positive in 2551 (76.5%) and negative in 787 (23.5%) of participants. The lowest seropositivity was found in the 18-20 age group (31%) and the highest was in people older than 55. It was observed that the rate of HAV IgG positivity increased in parallel with the age group and it was statistically significant. ($p=0,0001$, Spearman correlation analysis $r=-0,558$). Anti HAV IgG results according to age groups are given in Table-1. One thousand eight hundred eighty-two (56.4%) of the participants were female and 1456 (43.6%) of them were male. One thousand four hundred and seven (74.8%) of the female participants and 1144 (78.6%) of the males were HAV IgG positive. There was no statistically significant difference between male and female participants in terms of HAV seropositivity. ($p>0.05$). HAV IgG seropositivity according to age and sex is given in Table 2.

Table 1. Anti HAV IgG results according to age groups

Age group	HAV Ig G Positive, n (%)	HAV Ig G Negative	Total, n	p
18-20	93(31)	207(69)	300	0.0001
21-25	171(40.6)	250(59.4)	421	
26-30	186(54.5)	155(45.4)	341	
31-35	218(73.9)	77(26.1)	295	
36-40	337(86.2)	54(13.8)	391	
41-45	333(94)	21(6)	354	
46-50	316(96)	13(4)	329	
51-55	274(97.8)	6(2.2)	280	
>55	623 (99.4)	4(0.06)	627	
Total	2551(76.5)	787(23.5)	3338	

Table 2: Anti HAV IgG results according to age and sex

Age group	Female			Male		
	HAV Ig G Positive	HAV Ig G Negative	Total	HAV Ig G Positive	HAV Ig G Negative	Total
	n (%)	n (%)	n	n (%)	n (%)	n
18-20	62(33)	126(67)	188	31(27.7)	81(72.3)	112
21-25	117(42)	161(58)	278	54(37.8)	89(62.2)	143
26-30	105(53.8)	90(46.2)	195	81(55.5)	65(44.5)	146
31-35	110(72.8)	41(27.2)	151	108(75)	36(25)	144
36-40	197(86.4)	31(13.6)	228	140(86)	23(14)	163
41-45	187(93.5)	13(6.5)	200	146(94.8)	8(5.2)	154
46-50	177(96.2)	7(3.8)	184	139(95.9)	6(4.1)	145
51-55	134(98.5)	2(1.5)	136	140(97.2)	4(2.8)	144
>55	318(98.8)	4(1.2)	322	305(100)	0(0)	305
Total	1407(74.8)	475(25.2)	1882	1144(78.6)	312(21.4)	1456

DISCUSSION

HAV is a member of the genus Hepatovirus in the *Picornaviridae* family. It is a non-enveloped, single stranded RNA virus with icosahedral symmetry and is 27 nm in size (6). It was defined by Feinstone et al in

1973 (7). HAV is transmitted from person to person via the fecal oral route. Contaminated water or food that are not washed well and eaten raw play an important role in contamination. It can be transmitted one week before and 2 weeks after the acute hepatitis infection, and the virus can also be transmitted from asymptomatic cases.

HAV can be transmitted by using intravenous drugs, shared needles, with blood transfusion and sexual intercourse as well (3).

HAV is the most common cause of acute viral hepatitis. Acute HAV infection may appear asymptomatic, subclinical or symptomatic, with or without jaundice. While the disease is usually asymptomatic or subclinical under the age of 15, the frequency of symptomatic infection increases with age. In the case of cholestatic hepatitis or the hepatitis form that goes with exacerbations, the disease may last for months and this may cause loss of workforce. The disease rarely can also be fulminant and mortal (8).

HAV infection is more common and has high seroprevalence especially in areas with low socioeconomic level, in developing countries, in regions with poor infrastructure and hygiene conditions. Our country is in the middle endemicity region in terms of HAV infection (9). World Health Organization (WHO) does not recommend routine vaccination in regions where HAV infection is highly endemic, as the disease is seen in early childhood. Since outbreaks may occur from time to time, vaccination is recommended in moderately endemic regions like our country (10). Due to the routine vaccination program that was implemented in our country in 2012, children born in 2012 and after are immune to hepatitis A (11). However, there is HAV susceptible population in adolescents and young adults.

Studies have shown that seroprevalence of HAV can vary in different regions of our country. In the study of Ceyhan et al in 2005-2006, while the western and central Anatolian regions of Turkey were in the middle endemic region, the east and southeast were found with high endemicity (12). Different results have been obtained in studies from different regions of our country. Anti HAV IgG positivity was found as 93.9% in the seroprevalence study conducted by Koseet al, that included 2156 people, aged ≥ 15 years in Izmir in 2010. Anti Hav IgG seropositivity was correlated with lower income level,

older age, low education level and collective life (military, nursing home, nursery), in this study. The reason for the high seroprevalence was attributed to low education level and income level of most of the participants (13). We could not investigate education level and income level of the participants, as the study is designed retrospectively.

In the study conducted by Ertürk et al. in Rize in 2012, the ages of participants were between 17-70, years and the incidence of HAV infection was reported as 75% (14). Our study was conducted in people ≥ 18 years old and HAV seroprevalence was 76.5%, similar to their study.

In 2010, a seroprevalence study that covered all regions of the country, was conducted by Turkish Liver Research Association. Five thousand four hundred and seventy-one adults were tested for HAV IgG and HAV seroprevalence was higher than our study (93.2%) We think that this high rate may reflect the status in eastern regions of Turkey (15).

If we look at the seroprevalence rates in the studies including children; anti HAV IgG positivity was 74% in the study of Tosun et al. The study was conducted in İzmir and Manisa and included 3715 subjects. In another study, 2003 people were tested in Sakarya and 74.7% of them were positive for Anti HAV IgG.

In the study of Parlak et al. 5363 people in Van were evaluated between 2012 and 2013, and Anti HAV IgG positivity was reported as 89.9%. In another study conducted in Batman, 93.9% of 2606 people with an average age of 34.6 were reported as HAV IgG positive (16-19). When the results of these studies are analysed, it is seen that HAV seroprevalence is higher in the east part of our country compared to the western and central regions. Our study is conducted in a research hospital in Ankara, reflecting the seroprevalence in central region.

We can compare the previous studies with ours' to see the change of epidemiology of HAV infection in Ankara. Tekeli et al. reported, HAV IgG seropositivity

as 99% in a study that was between the ages of 20-52 years, in 1991 (20). In another study in 2001, Cesur et al. reported the rate as 87.4% between the ages of 15-75 years (21). The study by Turker et al. that was carried out in 2008-2010 and, that involved children and adults, the rate was 80.8% (22). In our study it was found to be 76.5% and it is lower than past studies carried out in Ankara in similar age groups. In the light of the results of these publications, we see that the rate of the population that is susceptible to HAV has increased in our city and country.

When we examine HAV seroprevalence according to age groups; anti HAV IgG was positive in 99.4% participants older than 55years, 97.8% in participants who were in 51-55 age group, 96% in 46-50 age group and 94% in 41-45 age group, in our study. In other studies conducted in İzmir and Afyon, seroprevalence of HAV infection in people older than 40 years was 99,1%, and 97.79% respectively (13,23). Cesur et al. reported the seropositivity of 15-30 age group as 72.7 in 2001. Tosun et al. reported this rate as 77% in adolescents in the age of 15-17 in 2001, and 62% in 2009 (16, 21, 24). While anti HAV IgG positivity was 54.5% in the 26-30 age group and 40.6% in the 21-25 age group, this rate drops to 31% in the 18-20 age group, in this study. A remarkable increase in the number of people susceptible to HAV infection has been observed in adolescents and young adults over the years. This age group is vulnerable to hepatitis A in the case of an outbreak.

Improvement of living conditions, infrastructure, hygiene and sanitation conditions and decrease in the number of people living in the same house caused a decrease in the frequency of HAV infection in young children in Turkey, as in the rest of the world. The age of acute hepatitis A infection has switched to adolescence and young adulthood instead of childhood (9). With the inclusion of Hepatitis A vaccine among the routine paediatric vaccines in our country since 2012, the immune population for hepatitis A in the child age group has increased. But adolescents and young adults

are at the risk of acute hepatitis A infection (11). We think that a catch-up vaccination with hepatitis A vaccine will be beneficial for the seronegative population.

Our study has some limitations. Since the study was designed retrospectively, the relationship between patients' demographic data and HAV seropositivity rates could not be evaluated. The study includes the data of one hospital in Ankara. Since our hospital does not have a paediatric diseases department, people under the age of 18 could not be included in the study.

In conclusion, the incidence of hepatitis A at younger ages decreased with the increase in the socioeconomic level, the development of personal hygiene and sanitation, and the decrease in the number of individuals living in the same house in Turkey. The hepatitis A vaccine, which has been on the child vaccination schedule since 2012, protects children younger than 8 years. However, most adolescents and young adults are at risk of HAV infection and it will be beneficial to vaccinate this group.

Conflict of Interest: None to declare

Support and Acknowledgment: None

Researchers' Contribution Rate Statement: SC conceived and designed research. SC and CS analyzed data and wrote the manuscript.

Ethics Committe Approval: Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Hospital Ethics Committe of Clinical Research; date: 13.01.2021, issue number: 2021-01/935.

REFERENCES

1. Franco E, Meleleo C, Serino L, SorbaraD, Zaratti L. Hepatitis A. Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol. 2012;4(3):68-73.
2. Lemon SM, Martin A. Hepatitis A Virus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds.

- Infectious Diseases. 3th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2063-71.
3. Curry MP, Chopra S. Acute Viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practise of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, 2010:1577-92.
 4. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010;28(41):6653-7.
 5. Hendrickx G, Van HerckK, Vorsters A, Wiersma S, Shapiro C, Andrus JK et al. Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat*. 2008;15(Suppl 2):1-15.
 6. Cristina J, Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res*. 2007;127(2):151-7.
 7. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electronmicroscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182(4116):1026-8.
 8. Sümer Ş, Ural O. Akut Viral Hepatitler. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:1079-81.
 9. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi*. 2012;18(3):81-6.
 10. Avcı HH, Selçuk EB, Pehlivan E, Elbe H. Türkiye'de yeni bir aşı uygulaması: hepatit A. *Euras J Fam Med*. 2014;3(1):9-14.
 11. Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, Özbek A, Terzi, HA. Altındış M. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr*. 2016;58:480-91.
 12. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat*. 2008;15(Suppl. 2):69-72.
 13. Kose S, Mandiracioglu A, Cavdar G, Ulu Y, Nohutcu N, Gurbuz I et al. The seroprevalence of hepatitis A in adults in Izmir: prior to introducing vaccine in to routine vaccination program. *Nobel Med*. 2013;125:132.
 14. Erturk A, Cicek AÇ, Cure E, Akdogan RA, Ozturk C. Seroprevalence of hepatitis A in Rize Province and different adult age groups. *Viral Hepatit Dergisi*. 2013;19(2):85-8
 15. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y. A nation wide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C, and D infections in Turkey (abstract). *Hepatology*. 2010;52(Suppl.):697A.
 16. Tosun S, Ayaz H, Deveci S, Aksu S. Evaluation of the contact status of the children and adults with Hepatitis A virus. *Proceedings of the 10th National Congress of Viral Hepatitis*. Antalya. 2010:121-34.
 17. Koroglu M, Demiray T, Terzi HA, Altindis M. Seroprevalence of hepatitis A among different age groups in Sakarya and review of the literature. *Viral Hepatit Dergisi*. 2014;20(3):110-4
 18. Parlak M, Guven A, Erdin BN, Bayram Y. Seroprevalence of hepatitis-A virus among child and adult age groups admitted to a training and research hospital. *Viral Hepatit Dergisi*. 2015;21(1):20-2.
 19. Demirpence O, Tezcan SI, Degirmen E, Mert D, Gumuş A, Celen MK. Seroprevalence of HAV, HBV, HVC and HIV in people admitted to Batman State Hospital. *Viral Hepatit Dergisi*. 2012;(18)1:6-10.
 20. Tekeli E, Wilke A, Balık A. Kan vericilerin serumlarında hepatit A virus antikorlarının araştırılması. 3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, 22-26 Nisan 1991, Antalya. Kongre Kitabı. 1991:330-1.

21. Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. Mikrobiyol Bülteni. 2002;36(1):79-83.
22. Turker K, Balci E, Bati S, Hascuhadar M, Savas E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41(4):143-8.
23. Ascı Z, Akgun S, Kesli R, Demirturk N. Seroprevalence rates of Hepatitis A virus in different age groups in the province of Afyonkarahisar. Göztepe Tıp Dergisi. 2014;29(2):94-8.
24. Tosun S, Ertan P, Kasirga E, Atman U. Changes in seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents in Manisa, Turkey. Pediatr Int. 2004;46(6):669-72.

TIBIAL NERVE CONDUCTION IN PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME

Huzursuz Bacak Sendromlu Hastalarda Tibial Sinir İletimi

Hikmet SAÇMACI¹ , Mesude KİSLİ² 

¹ Bozok University School of Medicine, Department of Neurology, YOZGAT, TÜRKİYE

² Sivas State Hospital, Department of Neurology, SİVAS, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Pathogenesis and clinical correlations of restless legs syndrome are diverse. Its presentation with the neuropathy clinic can be confusing. The aim of this study is to review nerve conduction of lower extremities in patients with restless legs syndrome and to identify possible differences.

Material and Methods: Distal nerve conduction of the lower extremities were evaluated cross-sectionally in 32 patients diagnosed with restless legs syndrome according to the battery of diagnosis for restless legs syndrome and additional symptoms were questioned. Motor and sensory nerve conduction were assessed with standard protocol. The demographic, clinical features and nerve conduction of restless legs syndrome patients who were on treatment were compared. The results were compared with the healthy control group (n=29).

Results: Neurological examinations of all patients were within normal limits. Both groups were similar in age and gender. Peroneal and sural nerve conduction parameters were not different in both groups (p>0.05). However, the tibial nerve parameters showed a decrease in amplitude and prolongation in distal latency was observed in the patients (p=0.003, p<0.001). We found that the tibial nerve conduction velocity was slower in the patient group (p<0.001).

Conclusion: The results show that in restless legs syndrome patients, tibial nerve conduction parameters may vary according to the control group. Before starting the necessary and appropriate treatment in restless legs syndrome patients, it should be noted that, even if the etiological investigation has been done before, it may be important to renew the tests for an optimal treatment plan.

Keywords: Restless legs syndrome, nerve conduction studies, tibial nerve, neuropathy

Amaç: Huzursuz bacak sendromunun patogenezi ve klinik korelasyonları çok çeşitlidir. Sendromun nöropati kliniği ile prezentasyonu kafa karıştırıcı olabilir. Bu çalışmanın amacı, huzursuz bacak sendromlu hastalarda alt ekstremitte sinir iletilerini gözden geçirmek ve olası farklılıkları belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Huzursuz bacak sendromu ve ek semptomlarının sorgulandığı bataryaya göre 32 huzursuz bacak sendromu tanısı alan ve tedavisi devam eden hastaların kesitsel olarak alt ekstremitte distal sinir iletileri değerlendirildi. Motor ve duyu siniri iletileri standart protokol ile gerçekleştirildi. Dopamin agonisti tedavisi devam eden huzursuz bacak sendromu hastalarının demografik, klinik özellikleri ile sinir iletileri değerlendirildi. Sonuçlar sağlıklı kontrol grubu (n=29) ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm hastaların nörolojik muayeneleri normal sınırlardaydı. Her iki grup yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikteydi. Hasta grubunda peroneal ve sural sinir iletileri parametreleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanınca farklılık göstermiyordu (p>0.05). Ancak tibial sinir parametrelerine bakıldığında kontrol grubuna göre amplitüde azalma ve distal latensta uzama olduğu görüldü (p=0.003, p<0.001). Tibial sinir iletilerinin hızının da hasta grubunda daha yavaş olduğunu bulduk (p<0.001).

Sonuç: Sonuçlar göstermektedir ki huzursuz bacak sendromu hastalarında tibial sinir iletilerinin parametreleri kontrol grubuna göre değişebilir. Huzursuz bacak sendromu hastalarının kullandıkları tedaviyi tekrarlamadan önce, etiyolojik aydınlatma daha önce yapılmış bile olsa optimal tedavi planı için tetkiklerin yenilenmesinin önemli olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu, sinir iletim çalışmaları, tibial sinir, nöropati



Correspondence / Yazışma Adresi:

Bozok University School of Medicine, Department of Neurology, YOZGAT, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 354 2124442

Received / Geliş Tarihi: 26.01.2021

Dr. Hikmet SAÇMACI

E-mail / E-posta: hsacmaci@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 02.04.2021

INTRODUCTION

Restless Leg Syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized by distressing sensations in the legs and an overwhelming urge to move the legs (1). The prevalence of RLS in the general population differs according to population characteristics (2). All versions of the criteria preserves the essential clinical features: sensory symptoms - restlessness (urge to move) and unpleasant sensations (paresthesia, pain)-and motor symptoms (3). Motor symptoms are involuntary periodic limb movements that occur while awake and at rest. These movements consist of dorsiflexions of the foot, sometimes associated with flexion of the knees and hips (4). The main complaint of these patients is leg discomfort during the day and motor components tend to be underestimated (5).

RLS can occur either as primary or secondary. Secondary RLS is associated with several disorders such as diabetes mellitus, renal failure, iron deficiency and peripheral neuropathy, which draws attention to the width of the diagnostic window (6,7). Furthermore, sensory and motor nerve conduction and biopsy specimen abnormalities have been reported in numerous patients with RLS (8-10). There is a significant diversity with regard to the prevalence of RLS in neuropathies, and the reported prevalence ranges from 5.2% to 54% (11). However, there are also contrary results in the literature (12,13) and electron microscopic examination did not show a structural abnormality in nerve endings in patients with idiopathic RLS (14). The prevalence of RLS may increase in the presence of family history or concomitant comorbidities (11).

RLS symptoms are often hard to characterize and patients find it difficult to describe their symptoms. Symptoms in neuropathy can be similar or overlapping, especially in axonal neuropathy and small fiber neuropathy (15). There are very few studies on the recognizability of RLS and the relationship between neuropathy and RLS due to differences in the

neuropathy spectrum (15). Current evidence covers a broad spectrum of pathophysiological, population-based (cross-sectional or longitudinal) studies, clinical trials, and treatment trials. However the question of whether RLS is a rather primary disorder or comorbidity remains unresolved (3). Furthermore, qualitative analysis of electrophysiological patterns of leg movements is crucial in demonstrating the pathophysiological mechanisms of RLS (5).

This study was planned to screen for possible nerve conduction disorders that may occur during the diagnosis and treatment of RLS. Our aim was to perform electrophysiological examination of nerve conduction in the lower extremities in patients with RLS diagnosis and to investigate their clinical correlations, findings in terms of secondary RLS and the need for review the diagnosis at this point.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the Local Ethics Committee (Kırıkkale University Ethics Committee of Clinical Research; date: 19.01.2016, issue number: 01-02). The Helsinki declaration was complied with, and informed consent was obtained from each patient. Patients with a diagnosis of RLS who admitted to the outpatient clinic for routine follow-up and who were on treatments were asked to answer the following standardized questions (2):

- The urge to move the legs, accompanied by distressing and unpleasant sensations in the legs,
- These impulses or sensations begin or worsen during periods of rest, such as recumbency or sitting,
- These impulses or sensations are partially or completely relieved by movements such as walking or stretching, at least as long as the activity continues.
- These symptoms and sensations occur or get worse in the evening or at night rather than daytime.

- The emergence of the above features is not attributed to primary symptoms (eg. myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping) of another medical or behavioral condition.

All patients met the clinical diagnostic criteria of restless legs syndrome according to the above database (2). All questions were answered by face-to-face interview. All of the patients were questioned for demographic parameters such as age, comorbidity, medication history and alcohol or drug use. Neuropathy and trauma were investigated in the legs, and it was assessed that there was no history of previous surgery, inflammatory metabolic disease or degenerative disease (especially history of diabetes and cardiovascular risk factors and cerebrovascular disease).

After an extensive neurological examination, two motor conduction studies (tibial and peroneal nerve) and one sensory study (sural nerve) were performed in the lower extremities using a Nihon Kohden EMG device (Neuropack 2, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Studies were performed by stimulating the peroneal nerve in the fibular head, the tibial nerve in the popliteal fossa in the gastrocnemius muscle, the sural nerve between the lateral and medial heads of gastrocnemius muscles. Proximal and distal stimulations for tibial and peroneal motor nerves were performed as detailed below. Surface electrode recordings were used for motor and sural nerve sensory studies. All nerve conduction studies were performed by providing a comfortable foot position for the relevant leg while the subjects also lay in a comfortable position.

Antidromic sural sensory nerve action potentials (SNAPs): The active recording electrode was placed between the lateral malleolus and the Achilles tendon. The reference recording electrode was placed 3 cm distal to the active electrode. Stimulation was done 14 cm proximal to the active recording electrode on the distal posterolateral leg.

Peroneal compound muscle action potentials (CMAPs): We stimulated the recording electrode 8 cm proximal to the Extensor Digitorum Brevis muscle (EDB) on the dorsum of the ankle. We made the proximal stimulation behind the head of the fibula and maximum CMAPs were recorded.

Tibial compound muscle action potentials (CMAPs): The active electrode was placed in the abductor hallucis (AH) muscle belly and the reference electrode in the medial direction of the thumb, one finger width from the navicular bone of the foot to the plantar surface. Stimulation was performed from the posterior medial malleolus. After stimulating the nerve on the abductor pollicis brevis muscle and AH muscles, maximum CMAPs were recorded using surface electrodes.

The amplitude, latency and velocity parameters of the sural nerve were examined. SNAP latency was measured from the beginning of the first negative deflection and was used to calculate the conduction rate. To improve the signal-to-noise ratio, the average of at least 10 responses was obtained for sural nerve studies. CMAP amplitudes were measured from the peak of the negative deflection from baseline. The recordings were made with standard equipment settings using 5 mV/division, sweeping speed 5 ms/division, stimulus time 0.2 ms, low frequency filter 10 Hz, high frequency filter 5 KHz stimulators. The skin temperature was controlled and maintained between 31°C and 34°C in all subjects. All nerve conduction studies were carried out in a warm room at 26-28°C. As reference values, we used the recommended values of Preston et al (16).

Statistical Analysis

SPSS (version 20.0, released 2011; IBM Corp. Armonk, New York, USA) was used for all statistical analysis as well as frequencies and descriptive statistics for each variable. The distribution pattern was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov normality test (K-S test). Correlations in abnormal distributions were performed with Spearman's correlation analysis. Analyzes with

normal distributions were done with Pearson correlation analysis. Chi-square test was used for the analysis of categorical variables. The relationship of continuous variables between groups was compared with Mann-Whitney U test and Student's t-test. $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 61 subjects (29 controls and 32 patients) were included for analysis. The mean age of the control group (17.2% male, 82.8% female) was 43.41 ± 13.22 years (range: 19-67 years); the mean age of the patient group (18.8% male, 81.2% female) was 44.75 ± 11.89 years (range: 18-61 years). Demographic characteristics were

similar in both groups. The median duration of the disease in terms of RLS was 3 years and the 25th-75th percentile was between 2.25 and 5.75 years.

Regarding electrophysiological parameters, the findings of peroneal nerve and sural nerve conduction studies between the two groups did not differ statistically ($p > 0.05$). However, when the tibial nerve conduction values were examined, distal CMAPs median value was significantly lower than the control group values ($p = 0.003$), and distal latency was significantly longer ($p < 0.001$) (Table 1). Our other finding is that the tibial nerve conduction velocity was slower in the patient group ($p < 0.001$) and this finding is consistent with normal data. Test values were within normal limits compared to our laboratory data.

Table 1: Patients' clinical and electrodiagnostics characteristics

Characteristics	Group 1: RLS patients (n=32)	Group 2: Controls (n=29)	Normal values**	p
Age, in years	44.75±11.89	43.41±13.22	-	0.681*
Gender (n)	26/6	24/5	-	0.878
(Female/male) (%)	81.2/18.8	82.8/17.2	-	
Body mass index (kg/m ²)	28(26-30)	28(27-29)	-	0.855
Duration of RLS, in years	3(2.25-5.75)	-	-	-
Tibial motor nerve				
CMAP amplitude (mV)	11.97 (9.29-13.38)	17.07 (12.60-17.10)	≥4	0.003
Distal latency (ms)	4.04±0.53	3.59±0.37	≤5.8	0.000*
Velocity (m/s)	48.01 (47.70-50.5)	52.15 (51.35-52.15)	≥41	0.000
Peroneal motor nerve				
CMAP amplitude (mV)	6.49 (5.20-7.40)	6.85 (5.03-8.23)	≥2	0.718
Distal latency (ms)	3.51 (2.90-3.95)	3.35 (2.87-3.82)	≤6,5	0.370
Velocity (m/s)	54.02 (51.47-56.02)	52.90 (50.20-54.90)	≥44	0.155
Sural sensory nerve				
SNAP amplitude (mV)	17.23 (15.20-18.12)	16.36 (11.90-19.15)	≥6	0.172
Peak latency (ms)	2.40±0.29	2,37±0.32	≤4.4	0.691*
Velocity (m/s)	56.77±6.23	59.90±7.39	≥40	0.081*

Data expressed as mean±standard deviation/ median (25th-75th percentil) or as number (%).

* Student's T test, others, Mann-Whitney U test. Bold values are statistically significant ($p < 0.05$). **For the reference values of the nerve conductions, we used the recommended values Preston et al.

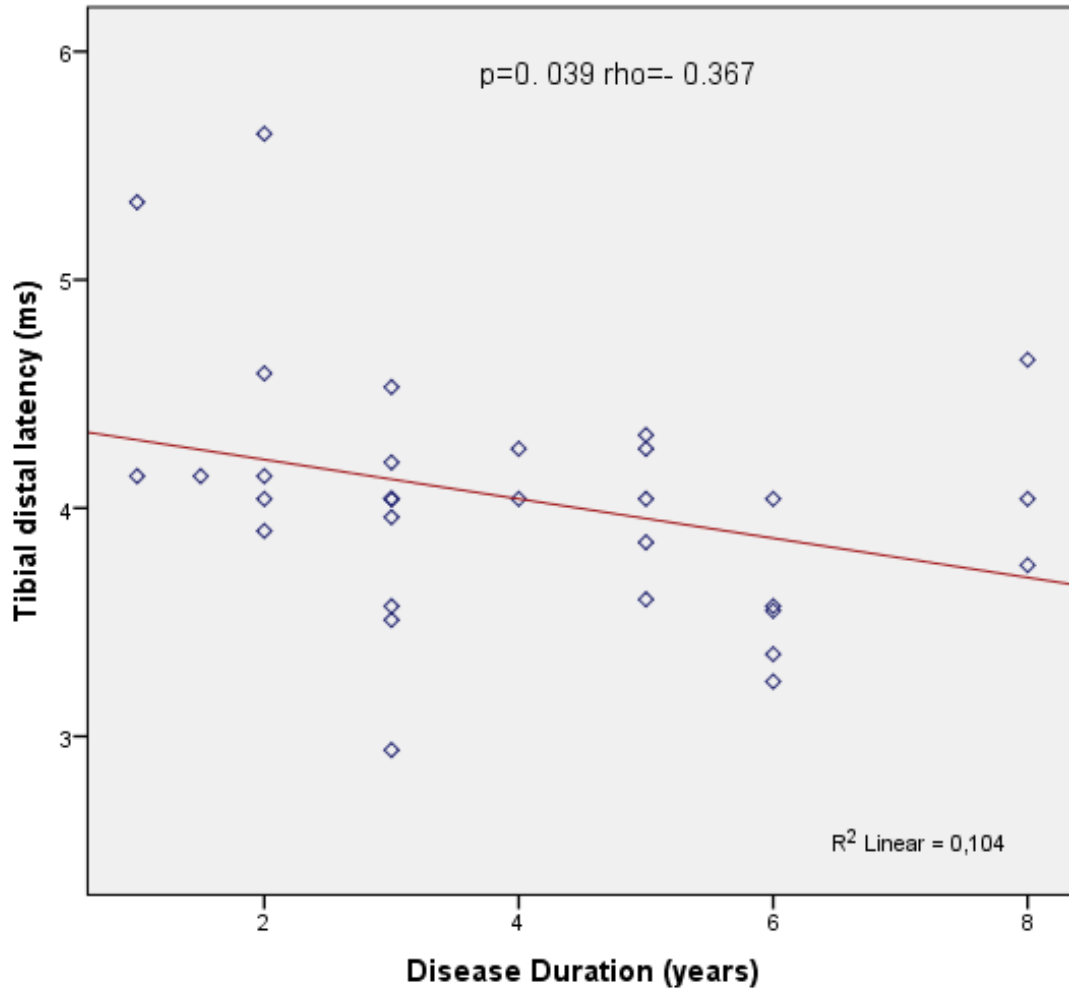


Figure 1: Correlation analysis of tibial nerve distal latency and duration of symptoms.

DISCUSSION

When the relationship of disease duration and tibial nerve amplitude, latency and conduction velocity correlations were examined, the most significant correlation was related to distal latency prolongation ($p=0.039$, $\rho=-0.367$) (Figure 1). Our other correlation analyzes did not reveal any statistically significant finding.

Furthermore, when we correlated our tibial conduction values with age and body mass index, there was no statistically significant relationship in amplitude, latency and conduction rates in patient group compared to the control group ($p>0.05$ for all).

Here we present the data of a clinical trial of the electrophysiological peroneal, tibial and sural peripheral nerve conduction studies in a cohort of RLS patients. As the general symptoms on the disease are mostly related to the lower distal extremities, the study plan was created in this way.

The first of our results is that most affected nerve among these three lower peripheral nerves was tibial motor nerve. The second result is that the prolonged distal latency is negatively correlated by the prolonged disease duration. In addition, our patients had low amplitude and prolonged latency, however the conduction velocity was shorter than the controls.

Despite devoted studies on RLS, less than 41% of serious symptomatic patients are reported as having true diagnosis of RLS by physicians (17). One of the reasons for the restriction in the diagnosis is that pathophysiology of this disease is largely unknown. RLS can be attributed to a multifactorial network disorder that includes many areas of the nervous system, from the spinal cord and peripheral nerves to the dopaminergic and glutamatergic nuclei of the central nervous system (18,19). This anatomical diversity is due to the fact that RLS is intertwined with several different topographic, genetic and biochemical factors, isolated or in combination (20). A close association with these detailed disorders can also lead to missed diagnosis of true RLS. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria, RLS appears to be a comorbidity disorder, and the genetic risk burden and comorbidities of patients constitute the cumulative risk of RLS manifestation (3).

The role of peripheral nerve damage in causality and increased symptoms in RLS remains uncertain. Initially, an increase in the prevalence of RLS (up to 40% for patients) was reported in patients with polyneuropathy, however exclusion of RLS-mimicking conditions due to neuropathic complaints alone (cramps or paraesthesia occurring irrelevant to resting state) reduced the prevalence of RLS to 12.2% in patients with neuropathy (compared to 8.2% in control patients) (21,22). As a result, RLS may occur due to other comorbidities that affect the sensorimotor pathways from the cerebrum to the spinal cord and peripheral nerves (3).

Peripheral neuropathy can be considered as an umbrella term covering many forms of paresthesia with different etiology. This definition may include many diseases such as diabetic sensory polyneuropathy, demyelinating neuropathy, hereditary neuropathy, and small fiber sensory neuropathy, all of which have been reported with RLS (23). Furthermore, based on the knowledge that peripheral nerve entrapment is an important component of RLS, Anderson et al. showed that surgical

decompressions of common and superficial fibular nerves are correlated with improvement in RLS-related disease symptoms (24). Similarly, Kocabicak et al showed improvement in symptoms after decompression surgery in patients with lumbar radiculopathy accompanied by RLS symptoms (25).

In their research on polyneuropathy and RLS severity, Pitarokoili et al. showed that distal latency of the tibial nerve and tibial motor degeneration were inversely proportional to the severity of RLS symptoms (20). However, in their study, the fact that iron stores of the patients were unknown and the presence of comorbidities in the patients may be important limitations. In this study, we showed that tibial nerve conduction data were affected in patients who are on routine dopamine agonist treatment compared to healthy controls. Iron and vitamin status in patients who were included in the study were within normal limits and tibial nerve distal latency was deteriorated by elongation of disease duration. However, there was no significant correlation between tibial nerve amplitude or velocity and disease duration. Here, perhaps, symptom severity, genetic or molecular disorder origin or the presence of secondary disorders such as accompanying lumbosacral plexopathy are crucial rather than disease duration. As a result, it seems more appropriate to review the diagnosis with certain periods in these patients who receive dopamine agonist treatment and to treat them according to etiology rather than RLS symptoms. The reason for this is that in a patient who is assumed to have augmentation, perhaps it will be necessary to review the optimal treatment. If the patient's complaints increase over time with dopamin agonist treatment, it should be kept in mind that augmentation may occur and this will be more complex in follow-up and treatment (2).

In the review of recent studies, there are literature data regarding the absence of electrophysiological impairment in terms of primary RLS, however there are also studies with contrary results (26). Various studies show differences such as study design and subtypes of

polyneuropathy evaluated. However, we think that etiological re-evaluation will be necessary in terms of switching to different comorbid diagnoses and implementing a treatment plan. In our study, tibial nerve amplitude decreased, latency was prolonged, and conduction speed was reduced. We did not find any difference in the peroneal and sural nerves compared to the control group. In fact, while the amplitude is expected to decrease in correlation with age, it has been shown that our data are not affected by age and body weight, and the correlation relationship we found emphasized the importance of disease duration.

In the diagnosis of neuropathy, signs of low amplitude of the sural nerve and/or low peroneal and/or tibial motor nerve velocity findings are encountered. As early signs of demyelinating neuropathy, markedly prolonged distal motor delay, very slow conduction velocity and prolonged CMAP time can be documented (27). Prolonged distal motor and sensory latency findings occur for tibial trap neuropathy at the tarsal level (28,29). In our data, it was found that there was a difference in the tibial nerve compared to the control group, although it was within normal limits. Although all our findings except the slow conduction velocity in the tibial nerve were within the normal reference limits, our findings made us think that we should follow our patients more closely in terms of electrophysiological changes. In conclusion, even if neuropathy findings do not appear objectively, it would be important for these patients to be followed up clinically.

Some limitations of our study include scant number of patients and the absence of investigations for etiopathogenetic research. Longitudinal studies with more extensive NCS studies and needle EMG along with electromyographic analysis and radiological imaging of muscles would contribute to the literature. In our study, exclusion of the patients with comorbidities was actually an advantage. In this way, we believe that we only screened primary RLS patients.

In conclusion, regarding our cohort followed by the RLS clinic, we would like to emphasize that our electrophysiological nerve conduction data may be intertwined with changes in tibial nerve conduction findings and neurological re-evaluation with evaluations such as electrophysiological studies should not be neglected during the clinical follow-up.

All authors meet the ICMJE authorship criteria

Conflict of Interests: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Support and Acknowledgment: The authors did not receive any financial support from the Unit of Scientific Research.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept-Design: HS, MK; Data Collection and Processing: HS, MK; Analysis and Interpretation: HS, MK; Literature Search: HS, MK; Writing Manuscript: HS; Critical Review: HS, MK.

Ethics Committe Approval: Kırıkkale University Ethics Committe of Clinical Research; date: 19.01.2016, issue number: 01-02

REFERENCES











1. Akyol A, Kiylioglu N, Kadikoylu G, Bolaman AZ, Ozgel N. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? Clin Neurol Neurosurg. 2003;106(1):23-7.
2. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. Sleep Med. 2014;15(8):860-73.
3. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated

- with major diseases: a systematic review and new concept. *Neurology*. 2016;86(14):1336-43.
4. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2002;17(1):112-5.
 5. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve*. 1996;19(2):155-62.
 6. Fulda S, Wetter TC. Emerging drugs for restless legs syndrome. *Expert opinion on emerging drugs*. 2005;10(3):537-52.
 7. Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(6):497-518.
 8. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47(6):1435-41.
 9. Polydefkis M, Allen R, Hauer P, Earley CJ, Griffin J, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55(8):1115-21.
 10. Iannaccone S, Ferrini-Strambi L, Zucconi M. Peripheral nerve investigation in restless legs syndrome. *J Neurol*. 1994;241(Suppl 1):S156.
 11. Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, Nordine T, Lefaucheur JP, Creange A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur J Neurol*. 2007;14(7):788-92.
 12. Teive HA, Munhoz RP, Barbosa ER. Professor Karl-Axel Ekbom and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(4):254-7.
 13. Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young S, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology*. 1985;35(1):130-4.
 14. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(8):1-12.
 15. Bastia JK, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Neuropathy in a cohort of restless leg syndrome patients. *J Clin Neurosci*. 2015;22(8):1314-8.
 16. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders e-book: clinical-electrophysiologic correlations*. 3th ed. Netherlands. Elsevier Saunders, 2012.
 17. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord*. 2011;26(1):114-20.
 18. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(5):688-9.
 19. Freeman AA, Rye DB. The molecular basis of restless legs syndrome. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(5):895-900.
 20. Pitarokoili K, Fels M, Kerasnoudis A, Tönges L, Gold R, Yoon MS. High-resolution nerve ultrasound and electrophysiological findings in restless legs syndrome. *J Neuroimaging*. 2018;28(5):506-14.
 21. Rajabally YA, Shah RS. Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):252-6.
 22. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892-8.
 23. Bastia JK, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Neuropathy in a cohort of restless leg syndrome patients. *J Clin Neurosci*. 2015;22(8):1314-8.

24. Anderson JC, Fritz ML, Benson JM, Tracy BL. Nerve decompression and restless legs syndrome: a retrospective analysis. *Front Neurol.* 2017;6(8):287.
25. Kocabicak E, Terzi M, Akpınar K, Paksoy K, Cebeci I, Iyigun O. Restless leg syndrome and sleep quality in lumbar radiculopathy patients. *Behav Neurol.* 2014;2014:245358.
26. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(8):1441-60.
27. Sethi KD, Mehta SH. A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don't know. *Am J Manag Care.* 2012;18(5 Suppl):S83-8.
28. Mastaglia FL. Tibial nerve entrapment in the popliteal fossa. *Muscle Nerve.* 2000;23(12):1883-6.
29. Neary KC, Chang E. Tarsal tunnel syndrome secondary to accessory musculature: a case report. *Foot Ankle Spec.* 2019;12(6):549-54.

ÇOCUKLARDA TRAVMATİK PNÖMOTORAKS; BİR ÇOCUK TRAVMA MERKEZİNİN DENEYİMİ

Traumatic Pneumothorax in Children; Experience of A Pediatric Trauma Center

Sabri DEMİR¹ , Ahmet ERTÜRK¹ , Ayşe ERTOY¹ , Can İhsan ÖZTORUN² ,
Elif Emel ERTEN¹ , Doğuş GÜNEY² , Süleyman Arif BOSTANCI¹ ,
Müjdem Nur AZILI² , Fatih AKBIYIK¹ , Emrah ŞENEL² 

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Bilkent, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.D., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, travmatik pnömotoraks gelişen çocukların demografik özelliklerini, klinik karakteristiklerini, uygulanan tedavi yöntemlerini değerlendirmek ve konuyla ilgili tecrübelerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Travmatik pnömotoraks nedeniyle tedavi edilen çocukların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, travmanın mekanizmaları, nedeni, pnömotoraks olan taraf, pnömotoraksın izole olup olmadığı, yatış süreleri, tedavi yöntemleri, göğüs tüpü süresi, mekanik ventilatöre bağlanıp bağlanmadığı, eşlik eden diğer sistem travmaları araştırıldı. Kız ve erkek cinsiyet arasında, önce künt ve penetran travmalar ardından izole ve izole olmayan toraks travmaları arasındaki farklılıklar araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS versiyon 21 ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Travmatik pnömotoraks gelişen 60 hastanın 37'si erkek ve yaş ortalamaları 9.9 yıldır. Yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri 8.2 gün, serviste 7.3 gün, toplam hastanede yatış süreleri ise 12.4 gün idi. Kırk sekiz hastada künt, 12 hastada ise penetran travma görüldü. Hastaların 16'sında izole travmatik pnömotoraks görülürken 37'sinde pulmoner kontüzyon eşlik etmekteydi. Otuz dört hastaya konservatif tedavi, 24'üne tüp torakostomi, iki hastaya torakotomi, bir hastaya da torakoskopi yapıldı. Dört hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Travmatik pnömotoraks en sık 4-7 yaş ve 16-18 yaşları arasında görüldü. Her iki cinsiyette de yüksekten düşme en sık travma nedeni olmasına rağmen erkek hastalarda penetran travmalar daha çok görüldü. Penetran travmalı çocukların hepsi 12 yaşından büyüktü. Toraks travmalarına en sık eşlik eden akciğer hasarı pulmoner kontüzyon, en sık eşlik eden diğer sistem yaralanması ise kafa travmasıydı. Yüksekten düşme sonucu yaralanan bir hasta kaybedildi.

Sonuç: Çocuklarda görülen travmatik pnömotoraksın çoğu evde gelişen önlenilebilir kazalar sonucu meydana gelmektedir. Bunların önlenmesi için evlerde gerekli önlemlerin alınmasının yanı sıra, aileler ve çocuklara yönelik eğitimler yapılmalıdır. Okült ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duymayacak olan asemptomatik izole travmatik pnömotoraks olgularında konservatif tedavi, ilk uygulanacak tedavi olmalıdır. Bu hastalar sıkı takip edilip gerektiğinde tüp torakostomi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, travmatik pnömotoraks, tüp torakostomi, pulmoner kontüzyon, okült pnömotoraks

ABSTRACT

Objective: Aim of our study is to evaluate the demographic and clinical characteristics and treatment modalities of children with traumatic pneumothorax and to share our experiences.

Material and Methods: Files of children treated for traumatic pneumothorax were retrospectively reviewed. Age, gender, mechanism of trauma, causes, side of pneumothorax, length-of-stay in hospital, treatment modalities, chest-tube duration, need for mechanical ventilation and other accompanying traumas were investigated. Differences between genders, blunt and penetrating traumas, and isolated and non-isolated thoracic traumas were investigated, respectively. Statistical analysis was done with SPSS version 21. p<0.05 was considered significant.

Results: Of 60 patients, 37 were male and mean age was 9.9 years. Average length-of-stay in intensive care unit was 8.2, length-of-stay in ward was 7.3, and the total length-of-stay in the hospital was 12.4 days. Forty-eight had blunt and 12 had penetrating trauma. Isolated-traumatic pneumothorax was observed in 16, pulmonary contusion was accompanying in 37 patients. Thirty-four underwent conservative treatment, 24 underwent tube thoracostomy, two thoracotomy, and one thoracoscopy. Four patients were connected to mechanical ventilator. Although falling from height was the most common cause of trauma in both genders, penetrating traumas were more common in males. All children with penetrating trauma were over 12 years. The most common accompanying lung injury to thoracic trauma was pulmonary contusion, and the most common accompanying trauma from the other system injuries was head trauma. One-patient who was admitted due to falling died.

Conclusion: Most traumatic pneumothoraces in children occur as a result of preventable home-accidents. In order to prevent these, education of families and children should be provided as well as taking necessary measures at home. Conservative treatment should be the first treatment in occult and asymptomatic isolated-traumatic pneumothorax cases that do not require mechanical ventilation. These patients should be closely monitored and tube-thoracostomy performed when necessary.

Keywords: Child, traumatic pneumothorax, tube thoracostomy, pulmonary contusion, occult pneumothorax



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Bilkent, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 532 4761943

Geliş Tarihi / Received: 23.02.2021

Dr. Sabri DEMİR

E-posta / E-mail: drsabridemir@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 02.04.2021

GİRİŞ

Travma çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Torakal yaralanmalar, çocuklarda tüm travmaların %10'undan azını oluştururken diğer sistem yaralanmalarına göre daha yüksek mortalite oranlarına sahiptirler (2,3). Politravmalı hastalarda, kafa ve abdomen travmalarından sonra üçüncü en yaygın ölüm nedenleridir (4).

Pnömotoraks, toraks travması geçiren çocukların %37'sinde izole pnömotoraks şeklinde ve %11'inde ise hemotoraks ile görülür. Pulmoner kontüzyondan sonra en sık görülen torakal yaralanma şeklidir (1,3). Etiyolojisine göre spontan, iatrojenik ve travmatik pnömotoraks olmak üzere üçe ayrılır (5). Travmatik pnömotoraks künt veya penetran yaralanmalar sonucu meydana gelebilir (6). Torakal yaralanmaların %80-95'i künt, geriye kalanı penetran yaralanmalar şeklinde görülür (7). Künt yaralanmaların çoğu trafik kazaları sonucu meydana gelir (7).

Pnömotoraks, kliniklerine göre basit, açık pnömotoraks ve tansiyon pnömotoraks diye üçe ayrılırlar. Hava, plevral aralığa doğrudan göğüs duvarı yoluyla, visseral plevral penetrasyonu ile veya göğsün aniden sıkışması nedeniyle alveolar rüptür sonucu girebilir (5). Travmatik pnömotoraks göğüs duvarının, akciğer parankiminin, trakeobronşiyal ağacın veya özofagusun yaralanması sonucu meydana gelebilir (1). İzole olabileceği gibi, göğüs duvarı yaralanmaları, pulmoner kontüzyon, hemotoraks, diyafram yaralanmaları ve diğer toraksın içindeki organların yaralanmaları ile 'birlikte görülebilir. Tanı anterior-posterior akciğer grafileri, ultrasonografi ve/veya torakal bilgisayarlı tomografi (BT) ile konur. Anterior-posterior akciğer grafileri ile tespit edilemeyen ancak BT ile tespit edilen pnömotorakslara okült pnömotoraks denilmektedir (8).

Çocuk cerrahisi kliniğimiz, aynı zamanda Ankara ve İç Anadolu Bölgesinin tümüne yönelik hizmet veren bir üçüncü basamak çocuk travma merkezidir. Bölgenin yanı sıra, diğer bölgelerden ve Suriye başta olmak üzere

komşu ülkelerden de çocuk travma hastası kabul edilmektedir. Literatürde, çocuklarda spontan pnömotoraks ile ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen travmatik pnömotoraks ile ilgili kayda değer bir yayın bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız, travmatik pnömotoraks nedeniyle kliniğimizde tedavi edilen çocuk hastaların demografik özelliklerini, klinik karakteristiklerini, uygulanan tedavi yöntemlerini değerlendirmek ve konuyla ilgili klinik tecrübelerimizi paylaşmak amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak planlandı. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih: 10.02.2021, sayı no: E2-21-95). Çalışmaya, 01.01.2016 ve 31.12.2020 tarihleri arasındaki beş yıllık zaman diliminde, çocuk cerrahisi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve çocuk cerrahisi kliniğinde travmatik pnömotoraks nedeniyle tedavi edilen her iki cinsiyetten 0-18 yaş arasındaki çocuk hastalar dahil edildi. On sekiz yaşından büyük ve travma dışı diğer nedenlerle pnömotoraks gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların pnömotoraks tanıları fizik muayene bulguları ile anterior-posterior akciğer grafileri ve/veya toraks BT ile konuldu. Semptomatik olan pnömotoraks olgularında hemen toraks tüpü konulurken, akciğer grafilerinde minimal (apikal bölgede göğüs duvarı ile akciğer dokusu arasında 1,5 cm'den az mesafe olan) veya akciğer grafilerinde pnömotoraks tespit edilmeyip akciğer BT'lerinde tespit edilen, kosta fraktürü veya hemotoraks eşlik etmeyen ve mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan asemptomatik okült pnömotoraks olgularında seri grafilerle takip edilerek konservatif tedavi tercih edildi. Hastaların, yaşı, cinsiyeti, travmanın mekanizması, nedeni, pnömotoraks olan taraf, izole olup olmadığı, YBÜ ve çocuk cerrahisi servisinde yatış süreleri, hastanede toplam yattığı süre, uygulanan tedavi yöntemleri, göğüs tüpü yerleştirilmiş ise kaç gün kaldığı, mekanik ventilatöre bağlanıp bağlanmadığı,

bağlandı ise süresi, eşlik eden diğer sistem travmaları ve tedavinin sonuçları araştırıldı. Hastalar önce cinsiyetlerine göre kız ve erkek olarak iki gruba ayrıldı ve her iki cinsiyet arasındaki farklılıklar araştırıldı. Sonra travmanın mekanizmasına göre künt ve penetran travma grupları olarak ikiye ayrılarak künt ve penetran travmalar sonucu gelişen travmatik pnömotoraks arasındaki farklılıklar araştırıldı. Ayrıca izole toraks travmaları sonucu travmatik pnömotoraks gelişen hastalar ve diğer sistem travmaları ile birlikte olan toraks travmaları sonucu travmatik pnömotoraks gelişen hastalar karşılaştırılarak aralarında farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Son olarak, travmatik pnömotoraksların en sık hangi yaşlarda meydana geldiğini araştırmak için hastalar 0-3 yaş, 4-7 yaş, 8-11 yaş, 12-15 yaş ve 16-18 yaş olmak üzere yaşlarına göre gruplara ayrıldı. Hem künt hem de penetran travmaların hangi yaş aralıklarında daha çok görüldüğü araştırıldı.

İstatistiksel analiz The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Önce nümerik değişkenler olan hastaların yaşları, yatış süreleri ve göğüs tüpü gün sürelerinin normal dağılıp dağılmadıkları normallik testleri (görsel histogram ve duruma göre Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testleri) ile araştırıldı. Nümerik değişkenlerin tümünün normal dağılıma uymadıkları görülünce Mann-Whitney U testi ile gruplar arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Cinsiyet, pnömotoraks oluş mekanizmaları, türü, izole olup olmadığı, pnömotoraks olan taraf, uygulanan tedavi yöntemi, mekanik ventilatör ihtiyacı, eşlik eden diğer sistem travmaları olup olmadığı ve tedavinin sonucu gibi kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar Pearson Chi-Square testi veya Fisher's Exact testi ile cross-tabulation yapılarak araştırıldı. Tüm değişkenler için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kliniğimizin çocuk cerrahisi YBÜ ve çocuk cerrahisi servislerinde, son beş yıl içinde toplam 60 hasta travmatik pnömotoraks nedeniyle tedavi edildi. Hastaların 37'si (%61.7) erkek ve 23'i (%38.3) kız olup yaş ortalamaları ise 9.9 yıl (min=1.0-maks=18.0; Standart deviasyon (SD)=5.9 olarak bulundu. YBÜ'nde ortalama yatış süreleri 8.2 (1.0-92.0; 14.7) gün, çocuk cerrahisi servisinde 7.3 (1.0-83.0; 14.2) gün olmak üzere toplam hastanede yatış süreleri 12.4 (2.0-154.0; 23.8) gün olarak bulundu. Toraks tüpü yerleştirilen hastalarda tüplerinin ortalama kalış süreleri ise 10.6 (3.0-56.0; 12.4) gündü. Kırk sekiz hastada (%80.0) yaralanma künt travmalar sonucunda meydana gelirken 12 hastada (%20.0) ise penetran travmalar sonucu meydana gelmişti. En sık travma nedeni yüksekten düşme (22 hasta, %36.7) olurken, bunu araç dışı trafik yaralanması (n=9, %15) ve kesici delici alet yaralanmaları (n=9, %15) takip etti. Yüksekten düşme sonucu yaralanan 22 hastadan 10'u (%45.5) evlerinin balkonlarından, yedi (%31.8) hasta evlerinin pencerelerinden, üç hasta (%13.6) duvardan düşme kalan iki hasta (%9.1) ise aynı seviyeden düşme sonucu yaralandı (Tablo 1).

Bir cismin altında kalarak ezilme sonucu yaralanan altı hastadan ikisi (%33.3) üzerlerine evlerinde eski model tüplü televizyonun, ikisi (%33.3) kitaplık rafının, bir hasta (%16.7) üzerine kömür torbası devrilmesi sonucu ve bir hasta (%16.7) ise ahırda ineğin altında kalması nedeniyle yaralanmıştı.

Hastaların 16'sında (%26.6) izole travmatik pnömotoraks görülürken, diğer hastalarda değişik toraks yaralanmaları eşlik etmekteydi. Travmatik pnömotoraksa diğer toraks yaralanmalarından en sık pulmoner kontüzyon (n=37, %61.6) eşlik etmekteydi (Tablo 1). Yüksekten düşme sonucu yaralanan bir hastada (%1.7) travmatik pnömotoraks, hemotoraks, kosta fraktürleri, pulmoner kontüzyonun yanısıra özofagus perforasyonu meydana geldi. Bu hastaya torakotomi yapıldı. Hastada ayrıca diğer sistem yaralanmaları da vardı. Yüksekten düşen bir hastada da

bilateral multipl kosta fraktürleri olduğu için yelken göğüs meydana geldi. Her iki hasta mekanik ventilatöre bağlandı.

Hastalardan 34'ü (%56.7) konservatif olarak tedavi edilirken 24'üne (%40.0) toraks tüpü yerleştirildi. İki hastaya (%3.3) torakotomi, bir hastaya da (%1.7) torakoskopi yapıldı. Sadece dört hasta (%6.7) mekanik ventilatöre bağlandı. Bir hasta (%1.7) kaybedilirken 52 hasta (%86.6) evine taburcu edildi. Yedi hasta ise (%11.7) diğer servislere devredildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verildi.

Cinsiyetlerine göre hastalar karşılaştırıldığında, her iki cinsiyet arasında yaş ($p=0.186$), toraks tüpünün kaldığı gün sayısı ($p=0.054$), yoğun bakımda kalma süreleri ($p=0.507$) ve hastanede kalınan toplam süre ($p=0.436$) açısından fark bulunmazken serviste kalma sürelerinin erkeklerde daha uzun (6.2 güne karşın 1.7 gün, $p=0.004$) olduğu görüldü. Penetran travmalar erkeklerde daha yüksek oranda görülmesine rağmen (%27'ye karşın %8.7) aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.063$). Her iki cinsiyet arasında pnömotoraksın şekli ($p=0.632$), uygulanan tedavi ($p=0.643$), eşlik eden diğer sistem travmaları ($p=0.054$) ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından ($p=0.642$) fark yoktu. Travmanın nedeni açısından gruplar arasında farklılık vardı ($p=0.006$). Her iki cinsiyette de yüksekten düşme en sık görülürken kızlarda görülme oranı daha yüksek idi (%60.9'a karşın %21.6). Hayatını kaybeden tek hastamız yüksekten düşerek yaralanan bir erkek hasta idi. Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan istatistiksel analiz Tablo 2'de detaylı olarak verilmiştir.

Travmanın mekanizmasına göre yapılan karşılaştırmada künt travma grubundaki hastaların yaş ortalamalarının penetran grubundaki hastalardan daha küçük olduğu ve aralarında istatistiksel olarak da fark bulunduğu görüldü. Künt travma grubundaki hastaların yaşları ortalama 8.4 yıl, penetran grubundakilerin ise 16.3 yıl idi ($p<0.001$). Yoğun bakımda yatış süreleri, serviste yatış süreleri ve

hastanede toplam yatış süreleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.231$, $p=0.674$ ve $p=0.125$). Travma nedenleri açısından her iki grup arasında fark görülmezken, toraks tüpünün kalış süresi ($p<0.001$), eşlik eden diğer sistem travmalarının varlığı ($p<0.001$) ve uygulanan tedavi yöntemleri ($p<0.001$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı. Buna göre penetran grubundaki hastaların toraks tüpü gün sayıları daha fazla (10.6 güne karşın 3.1 gün), künt travma grubundaki hastalarda diğer sistem yaralanmalarının görülme sıklığı daha yüksek (%71.8'e karşın %8.3) ve künt travma grubundaki hastaların konservatif olarak tedavi edilme oranları ise penetran grubundan daha yüksek (%33.1'e karşın %8.3) idi. Hayatını kaybeden hasta künt travma grubundaydı. Travmanın mekanizmasında göre hastaların istatistiksel analizleri Tablo 3'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Otuz beş hastada (%58.3) toraks yaralanmasına diğer sistemlerin travmaları eşlik etmekteydi. İzole toraks travması olan hastalar ve eşlik eden diğer sistem travmaları olan hastalar ile karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş ($p=0.787$), serviste yatış günleri ($p=0.637$), cinsiyet ($p=0.054$), toraks tüpü gün sayıları (0.804), pnömotoraks türü ($p=0.632$) ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından ($p=0.660$) fark bulunmadı (Tablo 4). Ancak diğer sistem travmalarının eşlik ettiği hastalarda yoğun bakımda yatış süreleri daha uzun (10.6 güne karşın 4.3 gün, $p=0.0012$), toplam hastanede yatış sürelerinin daha uzun (15.9 güne karşın 7.5 gün, $p=0.014$) olduğu görüldü. İzole toraks travmaları ve eşlik eden diğer sistem travmaları olan hastaların istatistiksel analizi Tablo 4'te detaylı olarak verilmiştir.

Travmatik pnömotoraksa eşlik eden diğer sistem yaralanmalarının sayıları Tablo 5'te görülmektedir. Kosta fraktürleri, torakal yaralanmanın bir şekli olduğu için eşlik eden travma olarak değerlendirilmedi. Buna göre travmatik pnömotoraksa en sık eşlik eden travma şekli kafa travması ($n=14$) olarak belirlendi.

Tablo 1: Travmatik pnömotoraks nedeniyle tedavi edilen hastaların demografik verileri

Değişken	Sonuç
Yaş (yıl), Ort (min-maks; SD)	9.9 (1.0-18.0;5.9)
Hastanede kalış süresi (gün), Ort (min-maks; SD)	
Yoğun Bakım	8.2 (1-92;14.7)
Servis	7.3 (1.0-83.0;14.2)
Toplam	12.4 (2.0-154.0;23.8)
Toraks tüpü süresi (gün), Ort (min-maks; SD) *	10.6 (3-56.0;12.4)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	37 (61.7)
Kız	23 (38.3)
Travmanın mekanizması, n (%)	
Künt	48 (80.0)
Penetran	12 (20.0)
Pnömotoraksın geliştiği taraf	
Sağ	21 (35.0)
Sol	25 (41.7)
Bilateral	14 (23.3)
Travma nedeni, n (%)	
Darp edilme	2 (3.3)
Araç dışı trafik kazası	9 (15.0)
Araç içi trafik kazası	7 (11.7)
Ateşli silah yaralanması	2 (3.3)
Yüksekten düşme **	22 (36.7)
Ezilme ***	6 (10.0)
Kesici- delici alet yaralanması	9 (15.0)
Bisiklet kazası	2 (3.3)
Motosiklet kazası	1 (1.7)
Eşlik eden diğer sistem yaralanması****	
Yok	25 (41.7)
Var	35 (58.3)
Pnömotoraks türü	
İzole pnömotoraks	16 (26.6)
Hemopnömotoraks	7 (11.7)
Pulmoner kontüzyon ile	17 (28.3)
Kosta fraktürü ve pulmoner kontüzyon ile birlikte	15 (25.0)
Kosta fraktürü, hemotoraks ve pulmoner kontüzyon ile birlikte	3 (5.0)
Kosta fraktürü, hemotoraks, pulmoner kontüzyon ve özofagus perforasyonu ile birlikte	1 (1.7)
Yelken göğüs	1 (1.7)
Uygulanan tedavi	
Konservatif	34 (56.7)
Toraks tüp yerleştirme	23 (38.3)
Torakotomi	2 (3.3)
Torakoskopi	1 (1.7)
Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta	
Var	4 (6.7)
Yok	56 (93.3)
Sonuç	
Taburcu	52 (86.6)
Başka servise devir	7 (11.7)
Eksitus	1 (1.7)

* Sadece göğüs tüpü takılan hastalar değerlendirildi. ** Yüksekten düşenlerden (n=22, %45.5) 10'u balkondan, 7'si (%31.8) ev pencereden, 3'ü (%13.6) duvardan düşme sonucu yaralanmıştı. *** Ezilme olgularından iki kişinin üzerine televizyon, iki kişinin üzerine kitaplık, bir kişinin üzerine kömür torbası devrilmiş, bir kişide ahırda ineğin altında kalarak yaralanmıştı. **** Tablo 5'te ek travmalar detaylı gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine göre verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Erkek (n=37)	Kız (n=23)	P
Yaş (Yıl), Ort (min-maks; SD)	10.8 (1.0-18.0; 5.9)	8.6 (1.3-17.3; 5.8)	0.186*
Toraks tüpü süresi (gün), Ort (min-maks; SD)	6.1 (0-56; 11.9)	2.1 (0.0-8.0; 2.8)	0.054*
Hastanede kalış süresi (gün), Ort (min-maks; SD)			
Yoğun bakım	9.8 (1-92; 18.5)	5.8 (1-18; 3.8)	0.507*
Servis	6.2 (2.0-83.0; 14.4)	1.7 (0-14; 3.69)	0.004*
Toplam gün	15.5 (2-154; 29.8)	7.5 (2-21; 5.6)	0.436*
Travmanın mekanizması, n (%)			
Künt	27 (73.0)	21 (91.3)	0.107***
Penetran	10 (27.0)	2 (8.7)	
Pnömotoraks şekli ****			
İzole pnömotoraks	13 (35.1)	3 (13.0)	
Hemopnömotoraks	4 (10.8)	2 (8.7)	
Pulmoner kontüzyon ile	9 (24.4)	9 (39.2)	
Kosta fraktürü ve pulmoner kontüzyon ile birlikte	6 (16.2)	1 (4.3)	
Kosta fraktürü, hemotoraks ve pulmoner kontüzyon ile	3 (8.1)	8 (34.8)	0.632***
Kosta fraktürü, hemotoraks ve pulmoner kontüzyon ve özofagus perforasyonu ile birlikte	1 (2.7)	0	
Yelken göğüs	1 (2.7)	0	
Travmanın nedeni****			
Darp edilme	2 (5.4)	0	
Araç dışı trafik kazası	6 (16.2)	3 (13.0)	
Araç içi trafik kazası	7 (18.9)	0	
Ateşli silah yaralanması	2 (5.4)	0	
Yüksekten düşme	8 (21.6)	14 (60.9)	0.006***
Ezilme	3 (8.1)	3 (13.0)	
Kesici- delici alet yaralanması	7 (18.9)	2 (8.7)	
Bisiklet kazası	1 (2.7)	1 (4.3)	
Motosiklet kazası	1 (2.7)	0	
Uygulanan tedavi *****			
Konservatif	20 (54.1)	14 (60.9)	
Toraks tüp yerleştirme	14 (37.8)	9 (39.1)	0.643**
Torakotomi	2 (5.4)	0	
Torakoskopi	1 (2.7)	0	
Eşlik eden diğer sistem yaralanması			
Yok	19 (51.4)	6 (26.1)	
Var	18 (48.6)	17 (73.9)	0.054**
Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta			
Yok	34 (91.9)	22 (95.7)	0.642***
Var	3 (8.1)	1 (4.3)	

* Mann Whitney U testi kullanıldı.

** Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

*** Fischer's Exact testi uygulandı.

**** Değerleri 0 olan hücrelerden birbirine en yakın değerler birleştirilerek karşılaştırıldı

Tablo 3: Travmanın mekanizmasına göre hastaların verilerinin analizi

Değişkenler	Travma mekanizması		p
	Künt (n=48)	Penetran (n=12)	
Yaş (yıl), Ort (min-maks; SD)	8.4 (1.0-18.0; 5.6)	16.3 (14.5-17.8; 1.19)	<0.001*
Hastanede kalış süresi (gün), Ort (min-maks; SD)			
Yoğun Bakım	8.6 (1.0-92.0; 16.3)	6.8 (1-15.0; 4.3)	0.231*
Servis	4.2 (0.0-83.0; 12.2)	5.5 (0.0-32.0; 9.5)	0.674*
Toplam	12.4 (2.0-154.0; 26.0)	12.3 (2.0-47.0; 12.0)	0.125*
Toraks tüpü süresi (gün), Ort (min-maks; SD)	3.1 (0.0-56.0; 8.4)	10.6 (0.0-45.0; 11.9)	<0.001*
Travma nedeni, n (%) ****			
Darp edilme	1 (2.1)	1 (8.3)	
Araç dışı trafik kazası	9 (18.8)	0	
Araç içi trafik kazası	7 (14.6)	0	
Ateşli silah yaralanması	0	2 (16.7)	
Yüksekten düşme	22 (45.7)	0	0.300**
Ezilme	6 (12.5)	0	
Kesici- delici alet yaralanması	0	9 (75.0)	
Bisiklet kazası	2 (4.2)	0	
Motosiklet kazası	1 (2.1)	0	
Diğer sistem yaralanması, n (%)			
Yok	14 (29.2)	11 (91.7)	<0.001**
Var	34 (71.8)	1 (8.3)	*
Uygulanan tedavi, n (%) ****			
Konservatif	33 (68.7)	1 (8.3)	
Toraks tüp yerleştirme	14 (29.2)	9 (75.0)	<0.001**
Torakotomi	1 (2.1)	1 (8.3)	*
Torakoskopi	0	1 (8.3)	
Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta, n (%)			
Var	4 (8.3)	0 (0.0)	N/A
Yok	44 (91.7)	12 (100.)	
Sonuç, n (%)			
Taburcu	40 (83.3)	12 (100.0)	
Başka servise devir	7 (14.6)	0	N/A
Eksitus	1 (2.1)	0	

* Değişkenler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı

** Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

*** Fischer's Exact testi kullanıldı.

**** Değerleri 0 olan hücrelerden birbirine en yakın değerler birleştirilerek karşılaştırıldı

N/A: Hücrelerden birinin değişken sayısı 0 olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 4: İzole toraks travmaları ve diğer sistem travmalarının eşlik eden travmatik pnömotoraksı olan hastaların verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İzole torakal travma ile pnömotoraks, n=25	Diğer sistem travmaları ile pnömotoraks, n=35	p
Yaş (yıl), Ort (min-maks: SD)	10.2 (1.0-17.8; 6.4)	9.8 (1.3-18.0; 5.6)	0.787*
Hastanede kalış süresi (gün), Ort (min-maks; SD)			
Yoğun Bakım	4.3 (0.0-15.0; 3.9)	10.6 (1.0-92.0; 18.3)	<0.012*
Servis	3.2 (0.0-32.0; 6.8)	5.3 (0.0-83.0; 14.1)	0.637*
Toplam	7.5 (2.0-47.0; 9.4)	15.9 (3.0-154.0; 29.8)	<0.014*
Toraks tüpü süresi (gün), Ort (min-maks; SD) **	11.9 (3.0-45.0;12.6) **	9.7 (3.0-56.0;12.6) **	0.804*
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	19 (76.0)	18 (51.4)	0.054****
Kız	6 (24.0)	17 (48.6)	
Travmanın şekli, n (%)			
Künt	14 (56.0)	34 (97.1)	<0.001****
Penetran	11 (44.0)	1 (2.9)	
Travma nedeni, n (%) *****			
Darp edilme	2 (8.0)	0	
Araç dışı trafik kazası	1 (4.0)	8 (22.9)	
Araç içi trafik kazası	2 (8.0)	5 (14.3)	
Ateşli silah yaralanması	1 (4.0)	1 (2.8)	
Yüksekten düşme	5 (20.0)	17 (48.6)	<0.001****
Ezilme	5 (20.0)	1 (2.8)	
Kesici- delici alet yaralanması	9 (36.0)	0	
Bisiklet kazası	0	2 (5.7)	
Motosiklet kazası	0	1 (2.9)	
Pnömotoraks türü, n (%) *****			
İzole pnömotoraks	10 (40.0)	6 (17.1)	
Hemopnömotoraks	4 (16.0)	3 (8.6)	
Pulmoner kontüzyon ile	5 (20.0)	12 (34.3)	
Kosta fraktürü ve pulmoner kontüzyon ile	6 (24)	9 (25.6)	
Kosta fraktürü, hemotoraks ve pulmoner kontüzyon ile	0	3 (8.6)	0.632 ***
Kosta fraktürü, hemotoraks ve pulmoner kontüzyon ve özofagus perforasyonu ile	0	1 (2.9)	
Yelken göğüs	0	1 (2.9)	
Uygulanan tedavi, n (%) *****			
Konservatif	15 (60.0)	19 (54.3)	
Toraks tüp yerleştirme	8 (32.0)	15 (42.8)	0.660 ***
Torakotomi	1 (4.0)	1 (2.9)	
Torakoskopi	1 (4.0)	0	
Sonuç, n (%)			
Taburcu	25 (100.0)	27 (77.1)	
Başka servise devir	0	7 (20.0)	N/A
Eksitus	0	1 (2.9)	

* Mann-Whitney U testi kullanıldı. ** Sadece göğüs tüp takılan hastalar karşılaştırıldı.

*** Pearson Chi-Square testi kullanıldı. **** Fischer's Exact testi kullanıldı.

***** İstatistiksel analiz yapılabilmesi için değeri 0 olan değişkenler en benzer değişkenler ile birleştirildi. N/A İstatistiksel analiz yapılamaz.

Tablo 5: Travmatik pnömotoraksa eşlik eden diğer sistem travmalarının analizi

Eşlik eden diğer sistem travmaları	Sayı (%)
Kafa travması *	7 (20.0)
Kafa travması ile ekstremitte fraktürleri	1 (2.9)
Kafa travması ile renal yaralanma	1 (2.9)
Kafa travması, ekstremitte fraktürü ve karaciğer laserasyonu	2 (5.6)
Kafa travması, vertebra fraktürü, ekstremitte fraktürleri, karaciğer ve dalak laserasyonu	1 (2.9)
Kafa travması, pelvis ve ekstremitte fraktürü	1 (2.9)
Kafa travması, renal yaralanma, pelvis fraktürü, karaciğer laserasyonu	1 (2.9)
Karaciğer laserasyonu ***	3 (8.6)
Karaciğer laserasyonu ile vertebra fraktürü	2 (5.6)
Ekstremitelerde fraktürler **	5 (14.2)
Vertebra fraktürleri ****	2 (5.6)
Ekstremitte fraktürü, dalak laserasyonu ve pelvis fraktürü	1 (2.9)
Dalak laserasyonu ve renal yaralanma	1 (2.9)
Renal yaralanma	1 (2.9)
Renal yaralanma ve ekstremitte fraktürü	1 (2.9)
Dalak laserasyonu	1 (2.9)
Dalak ve karaciğer laserasyonu	1 (2.9)
Ekstremitte fraktürü ve nazal fraktür	1 (2.9)
Pelvis ve vertebra fraktürü	2 (5.6)
Toplam	35 (100.0)

* Toplam 14 hastada (%40) kafa travması vardı.

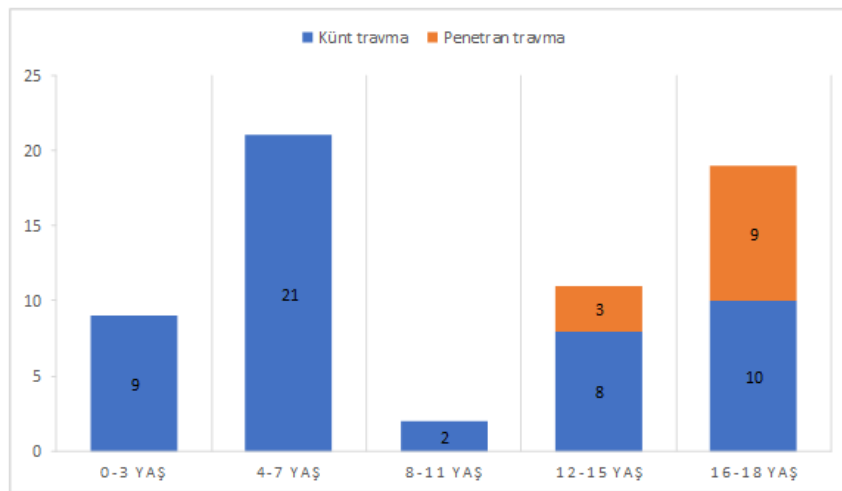
** Toplam 13 hastada (%37.1) alt ve/veya üst ekstremitte fraktürleri vardı.

*** Toplam 10 hastada (%28.6) karaciğer laserasyonu vardı.

**** Toplam 7 hastada (%20) vertebra fraktürleri vardı.

Travmatik pnömotoraks, en çok 4-7 yaş arasındaki çocuklarda (n=21), ikinci sırada ise 16-18 yaş arasındaki çocuklarda (n=19) gözlemlendi. On iki yaşından küçük çocuklarda sadece künt travmaya bağlı pnömotoraks görülürken, penetran travmaya bağlı pnömotoraks 12

yaş ve üzerindeki çocuklarda meydana gelmişti. Hastaların yaş gruplarına göre travmatik pnömotoraks olgularının dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Yaş gruplarına ve travmanın şekline göre travmatik pnömotoraksların dağılımı

TARTIŞMA

Alınan tüm önlemlere rağmen travma, çocuklarda en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Toraks travmaları, çoklu travma hastalarında abdomen ve kafa travmalarından sonra üçüncü sıradaki en sık ölüm nedenidir (9). Künt travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık dörtte biri torakal travmalara bağlı meydana gelmektedir (10).

Çoğu travmatik pnömotoraksın tedavisinde tüp torakostomi ilk tercihtir. Ancak okült pnömotoraks olan ya da apekte akciğer dokusu ile göğüs duvarı arası mesafe 1.5 cm'den fazla olmayan ve mekanik ventilatör tedavisi almayacak hastalarda konservatif tedavi yapılabilir (11,12). Okült pnömotoraks hastaların akciğer grafilerinde tespit edilmedi ancak toraks BT'lerinde tespit edildi. Bu yüzden pnömotoraks tanısında BT, akciğer grafilerinden daha üstün bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir (13). Penetran travma hastalarında okült pnömotoraks hiç görülmedi. Semptomatik travmatik pnömotoraks olgularında tüp torakostomi tedavide birinci seçenek olmaya devam etmektedir. Ancak asemptomatik olan seçili olgularda konservatif tedavi ile başlanarak seri grafilerle ile yakından takip edilmesi, kliniğin bozulması durumunda da göğüs tüpü takılması önerilmektedir (8, 10, 14). Okült pnömotoraksı olan veya akciğer dokusu ile göğüs duvarı arasında 1,5 cm'den az mesafe bulunan ve klinik olarak stabil olan 34 hastamızda bu konservatif tedavi uygulandı ve hiçbirine tüp torakostomi gereği duyulmadı. Olguların 33'ü künt travma geçirmiş bir hasta ise penetran travma sonucu yaralanmış hasta grubundan idi.

Travmatik pnömotoraks olgularında cerrahi girişim oranı %6.4-10 civarındadır (9). Hastalarımızda bu oran %5.0 olarak bulundu. Yüksekten düşme sonucu yaralanan ve özofagus perforasyonu gelişen bir hastada ve penetran travma grubundan ateşli silah yaralanması sonucu pnömotoraks gelişen ve masif kanaması olan bir hastada olmak üzere toplam iki hastada torakotomi (%3.4), bıçaklanarak yaralanan bir olguda da tanısıl

torakoskopi (%1.7) yapıldı. Diğer olgularda cerrahi tedavi yapılmadı. Bu sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Hem yetişkinde hem de çocuklarda en sık görülen toraks travmaları künt travmalardır. Küçük yaşlardaki çocuklarda kostaların ossifikasyon süreci devam ettiği için göğüs kafesi daha elastiktir. Bu nedenle künt travmalarda yetişkinlerden daha az oranda kosta kırıkları görülür. Ancak dışardan gelen enerji daha kolay şekilde göğüs kafesi içindeki organlara ve damar yapılarına iletilmektedir. Künt toraks travmalarında en sık görülen akciğer yaralanması pulmoner kontüzyondur (1). Bizim hastalarımızda da literatür ile uyumlu olarak travmatik pnömotoraksa en sık eşlik eden torakal yaralanma pulmoner kontüzyon olarak bulundu. Toplam 37 hastada (%61.3) pulmoner kontüzyon görüldü. Hiçbir hastamızda büyük damar yaralanması tespit edilmedi. Ancak bir hastada özofagus perforasyonu meydana geldi.

Olgularımızın yaklaşık 2/3'ü (%61.7) erkekti ve %80'i künt travma sonucu yaralanmıştı. Bu sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu (15). Ancak künt travmanın oluş şekli açısından sonuçlarımız literatür ile uyumlu değildi. Zira literatürde çocuklarda en sık künt torakal travma nedeni olarak motorlu araç kazaları bildirilirken (7) hastalarımızda en sık neden yüksekten düşme olarak tespit edildi (Tablo 1). Yüksekten düşerek yaralanan 22 hastadan on kişi ev balkonundan yedi kişi ise ev penceresinden düşerek yaralanmıştı. Bir diğer önlenebilir ev kazası şekli ezilme şeklinde olan yaralanmalar olup, üzerlerine televizyon, kitaplık ve kömür torbası devrilmesi sonucu beş çocuk yaralanmıştı. Bir çocukta ahırda inek altında kalarak yaralanmıştı. Travmaların neredeyse yarısı (28 hasta, %46.7) çocukların en çok güvende olması gereken yer olan evlerinde meydana gelmişti. Bu kazaların hepsi önlenebilir ev kazaları olduğundan ailelerin eğitimi önem kazanmaktadır.

Toraks yaralanmasına en sık eşlik eden diğer organ yaralanması kafa travması idi. Bunu ikinci sırada alt

ve/veya üst ekstremitte fraktürleri takip etmekteydi. Toraks travmasına en sık eşlik eden karın içi solid organ yaralanması ise karaciğer yaralanması olarak bulundu (Tablo 5). Bu sonuçlarımız literatür ile uyumluydu (15). Penetran yaralanmaların hepsi 12 yaşından büyük çocuklarda görüldü. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde travmatik pnömotoraksların 4-7 yaş ve 16-18 yaşları arasında pik yaptığı görüldü. Şekil 1'de görüldüğü üzere, 4-7 yaş grubunda oluşan travmatik pnömotoraksların tümünün künt travmaya sekonder, 16-18 yaşında ise 19 olgudan 9'unun (%47.4) penetran kalanların ise künt travma sonucu meydana geldiği görüldü.

Sonuç olarak, torakal travmalar ve bunun sonucunda gelişen travmatik pnömotorakslar çocuklarda morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Çocuklarda görülen travmatik pnömotoraksların çoğu balkondan veya pencereden düşme ile evdeki eşyaların üzerlerine devrilmesi sonucu ezilme gibi önlenebilir ev kazaları sonucu meydana gelmektedir. Bu yaralanmaların önlenmesi için yazılı ve görsel basın ile sosyal medya platformlarından sık sık aileler ve çocuklara yönelik uyarıcı ve eğitici programlar yayınlanmalıdır. Bunun yanı sıra evlerdeki pencerelerin kapalı tutulması veya sadece üstten açılır şekilde açılması, balkon duvarlarının veya parmaklıklarının yükseltilmesi, balkonda çocukların yalnız bırakılmaması ve çocukların üzerlerine kolayca çıkıp sarkacakları sandalye ve masa gibi eşyaların balkonda bırakılmaması gibi önleyici tedbirler alınmalıdır. Ayrıca evde kullanılan televizyon, kitaplık gibi eşyaların devrilmemeleri için mutlaka gerekli önlemler alınmalıdır. Bunun için bu tür ev eşyaları duvarlara monte edilmelidir.

Bir diğer önemli konu, özellikle okült ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duymayacak olan asemptomatik izole travmatik pnömotoraks olgularında konservatif tedaviyi ilk uygulanacak tedavi olarak önermekteyiz. Ancak bu hastalar iyi takip edilmeli ve gerektiğinde hemen tüp torakostomi uygulanmalıdır.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: SD: Anafikir, analiz, veri sağlama, yazım, gözden geçirme ve düzeltme; AE: Analiz, veri sağlama; AE: Veri sağlama; CİÖ: Yazım; EEE: Veri sağlama, yazım; DG: Veri sağlama; SAB: Gözden geçirme ve düzeltme; MNA: Analiz, FA: Yazım; EŞ: Anafikir, gözden geçirme ve düzeltme, onaylama.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 10.02.2021, sayı no: E2-21-95.

KAYNAKLAR

1. Wesson DE, Cox CS. Thoracic injuries. In: Coran AG, ed. Pediatric Surgery. 7th ed. Philadelphia. Elsevier Inc. 2012:271-287.
2. Demir S, Erturk A, Gunal YD, Ozmen I, Zengin M, Yıldız D et al. Contribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to healing of pulmonary contusion-created rats. J Surg Res. 2021;261(5):205-14.
3. Alemayehu H, Aguayo P. Pediatric blunt thoracic trauma. J Pediatr Intensive Care. 2015;4(1):35-9.
4. Black TL, Snyder CL, Miller JP, Mann CM, Jr., Copetas AC, Ellis DG. Significance of chest trauma in children. South Med J. 1996;89(5):494-6.
5. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000;342(12):868-74.
6. Haynes D, Baumann MH. Pleural controversy: aetiology of pneumothorax. Respirology. 2011;16(4):604-10.
7. Wyrick DL, Maxson RT. Thoracic trauma. In: Holcomb GW, Murphy JP, St. Peter SD, eds. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery. 7th ed. New York. Elsevier Inc, 2020:224-35.

8. de Lesquen H, Avaro JP, Gust L, Ford RM, Beranger F, Natale C et al. Surgical management for the first 48 h following blunt chest trauma: state of the art (excluding vascular injuries). *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(3):399-408.
9. Chrysou K, Halat G, Hokschi B, Schmid RA, Kocher GJ. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients-still a relevant problem? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):42.
10. Walker SP, Barratt SL, Thompson J, Maskell NA. Conservative management in traumatic pneumothoraces: an observational study. *Chest.* 2018;153(4):946-53.
11. Kong VY, Oosthuizen GV, Clarke DL. Selective conservatism in the management of thoracic trauma remains appropriate in the 21st century. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(3):224-8.
12. Wilson H, Ellsmere J, Tallon J, Kirkpatrick A. Occult pneumothorax in the blunt trauma patient: tube thoracostomy or observation? *Injury.* 2009;40(9):928-31.
13. Richardson MC, Hollman AS, Davis CF. Comparison of computed tomography and ultrasonographic imaging in the assessment of blunt abdominal trauma in children. *Br J Surg.* 1997;84(8):1144-6.
14. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. *Respirology.* 2004;9(2):157-64.
15. Balci AE, Kazez A, Eren S, Ayan E, Ozalp K, Eren MN. Blunt thoracic trauma in children: review of 137 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):387-92.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA ERKEN POSTOPERATİF DÖNEMDE MAGNEZYUM DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Factors Affecting Early Postoperative Magnesium Levels Following Liver Transplantation

Ramazan DÖNMEZ¹ 

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Koşuyolu İhtisas Hastanesi.,
Genel Cerrahi-Organ Nakli Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda erken dönemde görülen hipomagnezemi ve ilişkili olabilecek faktörler araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2019-Kasım 2020 yılları arasında merkezimizde yapılan 18 yaş üzeri 42 karaciğer transplantasyonu çalışmaya alındı. Hastaların postoperatif 1. gün magnezyum düzeylerine bakıldı. Magnezyum düzeyleri 1,9 mg/dL'nin altında olanlar hipomagnezemik, üstünde olanlar da normal magnezyum düzeyli olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, MELD-Na (multifactorial end-stage liver disease) skoru, diyabet, hipertansiyon, asit ve ensefalopati mevcudiyeti, peroperatif kan replasmanı, postoperatif 1. gün eş zamanlı kalsiyum, potasyum, kreatinin ve albümin değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Karaciğer transplantasyonu yapılan 42 hastanın 31'inde (%73.8) hipomagnezemi gelişti. Hipomagnezemi gelişenlerin ortalama yaşı 51.7±12.9 idi. Yirmisi erkek, 11'i kadındı. Ortalama vücut kitle indeksi 26.8±4.2 kg/m² ve ortalama MELD-Na skoru 17.1±5.1 idi. Grup I'de 21 (%67.7) hastaya perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştı. Grup II'de 11 hasta olup 7'si erkek, 4'ü kadındı. Ortalama yaşı 55.5±9.4 idi. Ortalama vücut kitle indeksi 28.1±3.8 kg/m² ve ortalama MELD-Na skoru 19.4±7.4 idi. Grup II'de 3 (%27.3) hastaya perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, MELD-Na skoru ve biyokimyasal parametreler açısından fark gözlenmedi. Hastaların komorbidite sayısı, asit ve ensefalopati oranları açısından gruplar arasında fark yoktu. Peroperatif kan transfüzyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.02).

Sonuç: Karaciğer transplantasyonlu hastalarda erken dönem postoperatif hipomagnezemi, peroperatif kan transfüzyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipomagnezemi, kan transfüzyonu, transplantasyon

Objective: We aimed to examine hypomagnesemia and potentially associated factors retrospectively in patients with liver transplantation.

Material and Methods: The study included 42 patients over the age of 18 years who underwent liver transplantation in our center between October 2019 and November 2020. The postoperative first day magnesium levels of the patients were analyzed. The patients were divided into two groups based on their magnesium levels: hypomagnesemic (group I) and normomagnesemic (group II). The correlation between age, gender, body mass index, MELD-Na (multifactorial end-stage liver disease), presence of diabetes mellitus, hypertension, ascites and encephalopathy, perioperative blood replacement, postoperative first day simultaneous calcium, potassium, creatinine, and albumin values were evaluated.

Results: Of the 42 patients with liver transplantation, 31 (73.8%) developed hypomagnesemia (group I). The mean age of those who developed hypomagnesemia was 51.7 ± 12.9 years, with a male to female ratio of 20/11. The mean body mass index was 26.8±4.2 kg/m² and the mean MELD-Na score was 17.1±5.1. Twenty-one (67.7%) of the patients received a perioperative blood transfusion. The male to female ratio for 11 (26.2%) patients with normal magnesium (group II) was 7/4. The mean body mass index was 28.1±3.8 kg/m² and the mean MELD-Na score was 19.4±7.4. Three (27.3%) of the patients received a perioperative blood transfusion. There were no significant differences in age, gender, body mass index, MELD-Na scores and the biochemical parameters between the two groups. Number of comorbidities, ascites and encephalopathy rates were similar. There was a significant difference in perioperative blood transfusion between two groups (p=0.02).

Conclusion: Early postoperative hypomagnesemia may be associated with perioperative blood transfusion in liver transplantation recipients.

Keywords: Blood transfusion, hypomagnesemia, transplantation



Yazışma Adresi / Correspondence:
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi., Koşuyolu İhtisas Hastanesi., Organ Nakli Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 506 5055647
Geliş Tarihi / Received: 07.03.2021

Dr. Ramazan DÖNMEZ
E-posta / E-mail: donmez3570@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 10.04.2021

GİRİŞ

Magnezyum nöromusküler, kardiyovasküler ve iskelet sistemlerinin fonksiyonlarında görevli, intrasellüler alanda potasyumdan sonra en yüksek oranda bulunan ve çok sayıda enzimin fonksiyonu için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Serum magnezyum konsantrasyonunun 1.6 mEq/L'nin (<1.9 mg/dL) altında olduğu hipomagnezemi tablosunda bütün sistemleri etkileyen klinik durumlar ortaya çıkar. Hipomagnezemi klinikte halsizlik, bulantı, kusma, kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, ajitasyonlar, kasılmalar gibi nonspesifik bulgular ile karşımıza çıkar. Ayırıcı tanıda hipokalsemi, hipopotasemi varlığı ve/veya birlikteliği akılda tutulmalıdır. Hipomagnezeminin yetersiz alım, artan gereksinim, artan gastrointestinal ve renal kayıplara ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir (1-4). Karaciğer transplantasyonlu hastalarda hipomagnezemi ile ilişkili etmenlerin bilinip tedavisinin düzenlenmesi bu açıdan önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde Ekim 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında karaciğer transplantasyonu yapılan 44 hastadan, 18 yaş üzeri 42 hasta dahil edildi. Karaciğer transplantasyonu yapılan 2 pediatrik hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların postoperatif 1. gün magnezyum düzeyleri değerlendirildi. Magnezyum düzeylerine göre 1.9 mg/dL'nin altında olanlar hastalar hipomagnezemik gruba dahil edilirken magnezyum düzeyi 1.9-2.5 mg/dL arasında olanlar da normal grup olarak değerlendirildi. Hipomagnezemik olan hastalar ile olmayan hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, MELD-Na, diyabet, hipertansiyon, asit, ensefalopati mevcudiyeti ve peroperatif kan replasmanına bakıldı. Operasyonda 5 Ü ve üzeri kan transfüzyonu masif kan transfüzyonu olarak değerlendirildi. Postoperatif 1. gün eş zamanlı kalsiyum, potasyum, kreatinin ve albümin değerleri istatistiksel olarak analiz edildi. Hastaların

demografik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmanın, Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 17.02.2021, sayı no: 1389) onayı alınmıştır.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS v22.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Kantitatif değişkenler ortalama \pm SD, medyan, min-maks ve aralık olarak ifade edildi. Nitel değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak rapor edildi. Homojen dağılımlar için ortalama ve standart sapmalar kullanılırken heterojen dağılımlar için medyan ve aralık değerleri verildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test kullanıldı. Heterojen dağılımlar için Mann Whitney-U testi, homojen dağılımlar için Student's t testi kullanıldı ve p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Karaciğer nakli uygulanan 42 hastanın 31'inde (%73.8) hipomagnezemi gelişti. Hipomagnezemi gelişenlerin ortalama yaşı 51.7 ± 12.9 idi. Yirmisi erkek, 11'i kadındı. Ortalama vücut kitle indeksi 26.8 ± 4.2 kg/m² ve ortalama MELD-Na skoru 17.1 ± 5.1 idi. Grup I'de 21 (%67.7) hastaya perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştı.

Grup II'de 11 hasta olup 7'si erkek, 4'ü kadındı. Ortalama yaşı 55.5 ± 9.4 idi. Ortalama vücut kitle indeksi 28.1 ± 3.8 kg/m² ve ortalama MELD-Na skoru 19.4 ± 7.4 idi. Grup II'de 3 (%27.3) hastaya perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, MELD-Na skoru ve biyokimyasal parametreler açısından fark gözlenmedi. Hastaların komorbidite sayısı, asit ve ensefalopati oranları açısından gruplar arasında fark yoktu. Perioperatif kan transfüzyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$) (Tablo 1). Grupların kalsiyum, potasyum, kreatinin ve albumin değerleri benzerdi (Tablo2).

Tablo 1. Demografik özellikler

Parametreler	Hipomagnezemi	Hipomagnezemi	p
	Var (n=31)	Yok (n=11)	
Yaş (yıl)	51.7±12.9	55.5±9.4	0.37
Cinsiyet			
kadın	11 (%73.3)	4 (%26.7)	0.99
erkek	20 (%74.1)	7 (%25.9)	
BMI	26.8±4.2	28.1± 3.8	0.36
DM			
var	10 (%32.2)	3 (27.3)	0.76
yok	21(%67.8)	8 (72.7)	
HT			
var	9 (%29)	3 (27.3)	0.91
yok	22 (%71)	8 (72.7)	
Assit			
var	25 (%80.6)	10 (%90.9)	0.43
yok	6 (%19.4)	1 (%9.1)	
Ensefalopati			
var	17 (%54.8)	5 (%45.4)	0.59
yok	14 (%45.2)	6 (%54.6)	
Meld Na	17.1±5.1	19.4±7.4	0.26
Kan Transfüzyonu			
var	21 (%67.7)	3 (%27.3)	0.02
yok	10 (%32.3)	8 (%72.7)	
Massif kan transfüzyonu			
var	3 (%9.6)	3 (%27.3)	0.16
yok	28 (%90.4)	8 (72.7)	

DM: Diabetes Mellitus HT: Hipertansiyon BMI: Vücut Kitle indeksi

Tablo 2: Postoperatif 1. gün değerleri

Değerler	Hipomagnezemi	Hipomagnezemi	p
	Var (n:31)	Yok (n:11)	
Kalsiyum (mg/dL)	8.4±0.5	8.7±0.7	0.14
Potasyum (mmol/L)	3.9±0.6	3.7±0.9	0.41
Albumin (g/dL)	3.9±0.6	3.8±0.7	0.72
Kreatinin (mg/dL)	0.92±0.4	0.84±0.2	0.52

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu sonrası erken dönemde hipomagnezemi sık karşılaşılan ve önemli klinik belirteçleri olan bir tablodur. Merkezimizde yapmış olduğumuz karaciğer transplantasyonlarından sonra postoperatif 1. günde 42 hastanın 31'inde (%73.8) bu tablo ile karşılaştık.

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda görülen hipomagnezeminin risk faktörleri üzerine yapılan bir çalışmada yaş, biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon, ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu birlikteliği belirtilmiştir. Aynı çalışmada önceden ya da yeni oluşmuş diyabetin bağımsız öngösterge olabileceği düşünülmüştür (5). Hipomagnezeminin hücrel glukoz geçişi ve insülin sekresyonunu azalttığı bildirilmektedir (6). Aynı şekilde tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olanlarda magnezyum takviyesi alınması önerilmiştir (7). Çalışmamızda diyabetin postoperatif 1. günde hipomagnezemi ile olan ilişkisini istatistiksel olarak ($p=0.76$) anlamlı bulmadık.

Karaciğer transplantasyonunda iyonize magnezyum düzeyi önemlidir. Masif kan transfüzyonlarda ve böbrekten kaybın arttığı durumlarda hipomagnezemi ile karşılaşılabilir, bu nedenle de magnezyum düzeyinin kalsiyum gibi rutin olarak takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (8). Ameliyatlarımızda hipomagnezemili hastalarımızda kan transfüzyon oranımız %67.7 idi. Çalışmamızda kan transfüzyonu yaptığımız hastalarda hipomagnezemi gelişimini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0.02$).

Karaciğer transplantasyonunda intraoperatif hipomagnezemi tespit edilenlerde magnezyum sülfat kullanımının ameliyat sonrası analjezik amaçlı kullanılan tramadol ihtiyacını ve mekanik ventilasyon süresini azalttığı bildirilmektedir (9). Bu nedenden dolayı peroperatif dönemde magnezyum düzeyine rutin olarak bakılıp, parenteral magnezyum replasmanının yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Açıklanamayan hipopotasemi durumlarında hipokalsirüri ve hipomagnezeminin düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (10). Kalıtsal renal tübülöpati olan Gitelman Sendromunda da hipopotasemi ve hipomagnezemi birlikteliğinden bahsedilmektedir (11). Her ne kadar çalışmamızda postoperatif 1. gün hipomagnezemik hastalarımızın kalsiyum ve potasyum ortalama değerleri normal olsa da hipokalsemi ve hipopotasemi durumlarında hipomagnezemi gelişebileceğini akılda tutmak gerektiği açıktır.

Kreatinin değeri yüksek hemodiyaliz hastalarında hipomagnezeminin kardiyovasküler ve diğer nedenli mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda hipomagnezemik hastalarımızda kreatinin değerleri ortalamasını 0.92 ± 0.4 mg/dL ile referans aralığının (0.5-0.9 mg/dL) biraz üstünde olduğunu gördük.

Transplantasyon sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ameliyat sonrası gelişen hipomagnezeminin sinir sistemi komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir (13). Çalışmamızda hipomagnezemi gelişen hastalarımızda ellerde tremor, letarji, kişilik değişiklikleri gibi nörolojik belirtiler görüldü. Ancak mortalite nedeni olabilecek komplikasyon ile karşılaşmadık.

Magnezyumun kan pıhtılaşmasının önemli bir bileşeni olduğundan hareket ederek karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda magnezyum tedavisinin tromboelastografi (TEG) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hipomagnezeminin hipokoagülabite ile ilişkili olduğunu ve tedavi sonrası bu durumun iyileştiği belirtilmiştir (14). Çalışmamızda hipomagnezemik hastalarımızda hipokoagülabiteyi düşündürecek klinik bulgu olmadığından TEG bakılmadı.

Çalışmamızda preoperatif kan magnezyum düzeylerinin bilinmemesi, vaka sayısının azlığı, hipomagnezeminin klinik bulgularının nonspesifik olması ve ayırıcı tanıdaki zorluklar çalışmamızın kısıtlılıkları olarak

görüyoruz. Bu noktadan hareketle ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak karaciğer transplantasyonu sonrası hipomagnezemi sık karşılaşılan bir tablodur. Bu tablonun oluşumunda kan transfüzyonları, ilaç etkileşimleri, ileri yaş ve enfeksiyonların etkili olduğuna inanılmaktadır. Hipopotasemi ve hipokalsemi gibi durumlarda birlikteliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda perioperatif kan replasmanının post-operatif hipomagnezemi gelişiminde etkili olabileceği görülmüştür. Erken tanı konup tedavi edildiği takdirde oluşabilecek ciddi komplikasyonların çok kolay önlenilebileceği unutulmamalıdır.

Çatışma Beyanı: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışma için herhangi bir maddi destek ve fon kullanılmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 17.02.2021, sayı no: 1389.

KAYNAKLAR

1. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J. 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
2. Solak Görmüş IZ, Ergene N. Magnezyumun klinik önemi. Genel Tıp Derg. 2003;12(2):69-75.
3. Mieczkowski M, Matuszkiewicz-Rowińska J, Koscielska M. Homeostaza magnezu [Magnesium homeostasis]. Wiad Lek. 2013;66(4):311-3.
4. Bennett MW, Webster NR, Sadek SA. Alterations in plasma magnesium concentrations during liver transplantation. Transplantation. 1993;56(4):859-61.
5. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, Vlierberghe H, Berrevoet F, Rogiers X et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. Liver Transpl. 2010;16(11):1278-87.
6. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(2):366-73.
7. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L et al. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(3):e3243.
8. Diaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Tornel PL, Robles R et al. Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1996;61(5):835-7.
9. Gucyetmez B, Atalan HK, Aslan S, Yazar S, Polat KY. Effects of intraoperative magnesium sulfate administration on postoperative tramadol requirement in liver transplantation: a prospective, double-blind study. Transplant Proc. 2016;48(8):2742-6.
10. Dongilli R, Crivellaro C, Targa F, Donazzan G, Herrmann M. A rare case of hypokalemia and hypomagnesemia. Clin Chem. 2016;62(3):436-40.
11. Güvercin B, Kaynar K, Güler Ö, Kalyoncu M. In the presence of hypokalemia and hypomagnesemia; remember Gitelman syndrome. Hippokratia. 2019;23(4):175-8.
12. Lu C, Wang Y, Wang D, Nie L, Zhang Y, Lei Q et al. Hypomagnesemia and short-term mortality in elderly maintenance hemodialysis patients. Kidney Dis (Basel). 2020;6(2):109-18.
13. Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. J Neurol. 2001;248(12):1042-8.
14. Choi JH, Lee J, Park CM. Magnesium therapy improves thromboelastographic findings before liver transplantation: a preliminary study. Can J Anaesth. 2005;52(2):156-9.

PULMONER EMBOLİ HASTALARININ YOĞUN BAKIM TAKİBİ

Monitoring of Pulmonary Emboli Patients in Intensive Care Unit

Erdinç KOCA¹ 

¹Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, MALATYA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Pulmoner emboli yakın takip ve acil müdahale gerektiren ölümcül bir hastalıktır. Amacımız bu hastaların yoğun bakımımızdaki süreçlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 26.12.2013 ile 01.01.2019 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakımda yatarak tedavi gören 37 pulmoner emboli hastası incelenmiştir. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri, yaşı, tanıları, kan ihtiyacı, girişimler işlemleri, ekokardiyografik bulguları, pulmoner arterlerdeki trombüsün yerleşim yeri gibi parametreler incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %27'si erkek, %73'ü kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 74 olarak tespit edildi. Yoğun bakımda tedavi gören ve pulmoner emboli tespit edilen 37 hastamızdan %46'sı servise devredilerek daha sonra taburculuğu sağlanmıştır. Hastalara çekilen bilgisayarlı toraks anjiyografisinde trombüs yerleşiminin en sık olarak sağ ana pulmoner arterde (%38) olduğu görüldü.

Sonuç: Pulmoner emboli; erken tanı, hızlı tedavi gerektirebilen bir hastalıktır. Hastalar solunumsal ve kardiyak destek ihtiyacı duyabilir. 3. basamak yoğun bakımda takip edilen bu hastaların tedavi sürecinde aldıkları tedaviye rağmen ölüm oranlarının yüksek olması bu hastalığın mortalitesinin yüksekliği, ileri yaş ve eşlik eden hastalıkların varlığı ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, pulmoner emboli, mortalite

Objective: Pulmonary embolism is a fatal disease that requires close follow-up and urgent intervention. Our aim is to examine the processes of these patients in our intensive care.

Material and Methods: This study examines the follow-up of 37 patients hospitalized with the diagnosis of pulmonary embolism in Anesthesiology and Reanimation Intensive Care between 26.12.2013 and 01.01.2019. In this study, parameters such as intensive care stay, age, diagnosis, blood transfusion requirement, invasive procedures, echocardiographic findings, location of the thrombus in the pulmonary arteries were examined.

Results: Of the patients 27% were male and 73% were female. The average age of the patients was determined as 74. Of the 37 patients who were diagnosed with pulmonary embolism and treated in intensive care, 46% were transferred to the service and later discharged. In the computerized thoracic angiography of the patients, it was seen that thrombus location (38%) was mostly in the right main pulmonary artery.

Conclusion: Pulmonary embolism is a disease that may require early diagnosis and rapid treatment. Patients may need respiratory and cardiac support. The high mortality rates of these patients who are followed up in the tertiary intensive care unit despite the treatment they received during the treatment process can be explained by the high mortality of this disease, advanced age and the presence of accompanying diseases.

Keywords: Intensive care, pulmonary embolism, mortality



Yazışma Adresi / Correspondence:

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, MALATYA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 530 2239625

Geliş Tarihi / Received: 10.09.2020

Dr. Erdinç KOCA

E-posta / E-mail: drerdinckoca@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 10.04.2021

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arterlerin seyri boyunca herhangi bir kısmında, tam ya da kısmi olarak trombüs ile tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmanın en sık sebebi venlerde oluşan trombüsün koparak akciğerlere ulaşması ve burada tıkanıklığa sebep olmasıdır. Bu trombüslerin büyük bölümü alt ekstremitte venlerinden kaynaklanır. Bu durum hayatı tehdit eden, ciddi bir sağlık problemidir. Acil müdahale gerektirebilen bu hastalığın tanınabilmesi için hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle detaylı incelenmesi gereklidir (1-5). PE acil servislerde görülen ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır. Bu hastalardan tanı alıp tedavi başlananlarda mortalitenin düştüğü bildirilmiştir. Bu hastaların yarısından fazlasının tanısı otopsi esnasında konulmaktadır (6). PE, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 300.000 ölüme neden olur (7). PE'de mortalite oranı %30'un üzerindedir (8). Geliştirilen skorlama sistemleri, klinik çalışmalar ve teknolojik olanaklara rağmen PE tanısı kolaylıkla konulamamaktadır. İleri yaş, kardiyak ve solunumsal ek hastalık varlığı PE tanısının konulmasını zorlaştırır (9). Çalışmamızda, PE nedeniyle yoğun bakımda takip ettiğimiz olgularımızın verilerini literatür ışığında değerlendirerek bu hastaların yoğun bakım tedavilerinin sonuçlarını tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, PE tanısı ile yoğun bakımda takibi yapılan hastaların, dosya kayıtları ve hastane hasta kayıt bilgi sistemi üzerindeki bilgileri geriye dönük taranarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma 36 yataklı Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım ünitesinde yapılmıştır. Çalışmaya 26.12.2013 ile 01.01.2019 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilen 37 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastaların yaşı, tanısı, yoğun bakım yatış süresi, vazopressör ihtiyacı, ventilasyon ihtiyacı, entübasyon, intra-arteriyel kanülasyon, santral venöz

kateterizasyon, kan ihtiyacı, taze donmuş plazma ihtiyacı, albumin ihtiyacı, verilen tedaviler, ekokardiyografik (EKO) bulgular, pulmoner arterlerdeki trombüsün yerleşim yeri, derin venöz trombüs varlığı, kardiyovasküler resüsitasyon ve sonuçları kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sonuçları ve demografik verileri tanımlamak için SPSS Statistics 22 programı kullanılarak descriptive istatistik analizi (betimleyici istatistik analizi) yapıldı.

BULGULAR

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 718 sayılı bilimsel kurul izni ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 03.02.2021, sayı no: 2021/49) etik kurul izni alındı. Hastane bilgi işlem sistem kayıtları ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Takip edilen hastaların yaş ortalaması 74 (35-95) idi. Hastaların 10'u erkek, 27'si kadın idi (Tablo 1). Yoğun bakımda takip edilen hastaların ek hastalıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların tanıları incelendiğinde en sık olarak %27 oranında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu görülmüştür (Tablo 2). PE açısından risk oluşturan durumlar açısından hastalarımıza bakıldığında %6 oranında alt ekstremitte cerrahisi sonrası PE olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1: Demografik veriler

	n / %	Yaş ortalaması standart sapma
Erkek	10 / 27	67.9 ±13.4
Kadın	27 / 73	76.5 ±15.4
Toplam	37 / 100	74 ±15.2

Hastalara yoğun bakımda tedavileri boyunca invaziv girişimler yapılmıştır. Bu işlemlerden en çok yer alan endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilatör ile

takipdir. Ayrıca 2 hastaya uzamış entübasyondan dolayı trakeostomi açılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Klinik bulgular, girişimler, tedaviler ve sonuçlar

Hastaların yoğun bakıma kabulde mevcut ek hastalıkları	n / %
Hipertansiyon	9 / 24
Diyabet	3 / 8
Kalp yetmezliği	9 / 24
Koroner arter hastalığı	2 / 5
KOAH	10 / 27
Astım	1 / 3
SVO	3 / 8
Akut Böbrek Yetmezliği	1 / 3
PE için risk oluşturan hastalıklar ve tedaviler	
Geçirilmiş alt ekstremitte cerrahisi	6 / 16
Malignite	3 / 8
Bilinen derin ven trombozu	4 / 10
Oral kontraseptif kullanımı	1 / 3
Atriyel fibrilasyon	2 / 5
Yoğun bakımda yapılan girişimler ve tedaviler	
Entübasyon	14 / 38
Mekanik ventilasyon	21 / 56
Santral venöz kateter	17 / 45
İnraarteryal kateter	28 / 76
Kan transfüzyonu	11 / 30
Taze donmuş plazma replasmanı	4 / 11
Vazopressör kullanımı	18 / 49
Albumin ihtiyacı	2 / 5
Kardiyopulmoner resüsitasyon	20 / 54
Trakeostomi	2 / 5
Hastaların yoğun bakımda aldıkları tedaviler	
Standart heparin	1 / 2

Düşük molekül ağırlıklı heparin	37 / 100
Trombolitik	7 / 19
Kumadin	2 / 5
Asetilsalisilik asit	4 / 11
Alt ekstremitte dopler DVT ve EKO'da sağ ventrikül işlev bozukluğu oranları	
Alt ekstremitte dopler DVT	12 / 32
EKO'da sağ ventrikül işlev boz.	28 / 76
Bilgisayarlı toraks anjiyografide (BTA) trombüs tespit edilen arter	
Pulmoner trunkus	4 / 11
Sağ ana pulmoner arter	14 / 38
Sol ana pulmoner arter	10 / 27
Sağ alt lobar arter	7 / 19
Sol alt lobar arter	7 / 19
Sağ üst lobar arter	4 / 11
Sol üst lobar arter	3 / 8
Sağ pulmoner arterde segment düzeyi	2 / 5
Sol pulmoner arterde segment düzeyi	1 / 3
Hastaların Surveyleri	
Servise nakil	17 / 46
Exitus	20 / 54

Yoğun bakıma yatırılan tüm hastalarımızda dispne şikâyeti olduğu görüldü. Hastalarımızın 7'si entübe kabul edilirken, 2'si kabul edildikten hemen sonra entübe edilmiştir. Ayrıca 14 hastada takipne, 20 hastada hipotansiyon, 18 hastada taşikardi olduğu görüldü. Hastalarımız D-dimer değerleri incelendiğinde (kit normal sınır 0-0.5) ortalama 6.3 olduğu görüldü. Yoğun Bakım Yatış Süreleri değerlendirildiğinde ortalama 7.64 gün olduğu ve en uzun yatış süresinin ise 24 gün olduğu görüldü (Tablo 3). Hastaların APACHE skorları değerlendirildiğinde yaşayanların ortalaması 19.8 ölenlerin ise 24.4 olarak tespit edildi (Tablo 4). Hastaların tedavileri değerlendirildiğinde tüm hastaların Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin aldığı görüldü. Sadece 7 hastaya trombolitik tedavi verilmiş ve bu hastalardan 4'ü ölmüştür (Tablo 2). Alt Ekstremitte Doplerde Derin

venöz tromboz %32 oranında olduğu, EKO'da ise %76 oranında sağ ventrikül işlev bozukluğu olduğu görüldü (Tablo 2). Hastaların pulmoner arter görüntülemesinde trombus yerleşiminin %38 oranında en sık olarak sağ ana pulmoner arterde olduğu görüldü (Tablo 2). Hastalar klinik tanımlamaya göre 18'i (%48.6) masif tromboemboli, 10'u (%27) submasif tromboemboli, 9'u (%24.4) nonmasif tromboemboli olarak sınıflandırıldı. Hastaların %54'ü yoğun bakım tedavileri esnasında ölmüşlerdir (Tablo 2).

Tablo 3: Yoğun bakım yatış süreleri

	Gün
Yoğun bakım yatış süresi	283
Ortalama	7.64
Aralık	2-24

Tablo 4: Yaşayan ve yaşamayan hastaların APACHE skorları.

	Yaşayan ort	Yaşamayan ort	Toplam ort
Yaş	73.3	75	74
APACHE	19.8	24.4	22.3

APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

TARTIŞMA

PE, ani başlayan solunum sıkıntısı, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı ile karakterizedir. PE semptomları birçok hastalıkla karışabildiğinden tanı kolaylıkla konulamamaktadır. Masif embolilerde önde gelen semptom solunum sıkıntısıdır. Bizim de yoğun bakıma kabul ettiğimiz hastalarda da önde gelen semptom dispne olarak tespit edildi. Masif embolilerde solunum sıkıntısına plöritik tarzda göğüs ağrısı eşlik eder (10). Masif PE'lilerde hipotansiyon, taşikardi, ciddi hipoksemi birlikteliği mortalitenin yüksekliğine işaret

eder. Bu şok tablosu ile başvuran hastaların mortalite oranı %52-65 arasındadır (11). PE Amerika Birleşik Devletlerindeki ölüm sebepleri içinde üçüncü sıradadır (12). 52208 PE hastasında yapılan çalışmada hastaların yaş ortalaması 61.7 yıl bulunmuştur. Bu hastaların %56'sının kadın hasta olduğu görülmüştür (13). Bizim hasta grubumuzda yaş ortalaması 74 olarak tespit edildi. PE'de erken mortalite ile ilgili güncel rehberler uyarılarda bulunmaktadır. Özellikle embolinin ilk saatlerinde mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Özellikle akut PE'de yineleyen emboliler büyük pulmoner arterlerinde tıkanmasına neden olarak ölümcül sonuçlar doğurmaktadır (15).

PE'nin mortalitesinin yüksek olmasından dolayı erken tanı ve hızlı tedavi prognoz açısından önemlidir. Hastalarda ileri yaş, obezite, geçirilmiş cerrahiler özellikle alt ekstremitte cerrahileri, kalp hastalıkları, kanserler, hareket kısıtlılığı oluşturan hastalıklar derin ven trombozuna yatkınlık oluşturarak PE için risk teşkil etmektedir. Ayrıca PE'nin kardiyak etkileri hayati risk oluşturur. Sağ ventrikül disfonksiyonu, pulmoner arterde meydana gelen tıkanıklığa sekonder sağ ventrikül ard yükünde artma ve pulmoner arter basıncında ani yükselme sonucunda ortaya çıkar. Masif PE'lilerde hipotansiyon, şok, ciddi hipoksemi, dispne, göğüs ağrısı ve siyanoz gelişir. Bu tablodaki hastalarda mortalite yüksektir. EKO sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Sağ ventrikül disfonksiyonu hastalığın kötü klinik seyri açısından bağımsız risk faktörüdür (16).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) 2014 yılında yayınladığı rehberde göre klinik olarak PE tanısı düşünülen hastada, klinik olarak hipotansiyon ve şok durumunda mevcutsa, PE tanısı EKO bulgularına dayanılarak konur ve reperfüzyon tedavisi verilebilir (16). Hastalarımıza EKO yapılarak kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmiş ve %76 hastada sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu tespit edilmiştir. ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry-Uluslararası Pulmoner Emboli

Kayıt Birliği) çalışmasında hastalar hemodinamik verilerine göre değerlendirilmiş ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda mortalite %15.1 iken, hemodinamik olarak stabil olmayan (hipotansiyon, şok bulguları) hastalarda mortalite %58.3 olarak tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızın mortalite oranı ise %54 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan bu hasta grubundaki oran literatürle pareldir. Ayrıca bu çalışmada, mortalite açısından hemodinamik stabilitenin en belirleyici faktör olduğu belirtilmiştir (17).

Klinik olarak PE düşünülen hastalarda ilk olarak bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer testi bakılır. Bu testin yüksekliği birçok durumda olsa da PE için önemli belirleyicilerdendir. Bizim hastalarımızda D-dimer değerleri incelendiğinde ortalama değer 6.3 (kit üst sınırı 0.5) olduğu görüldü. Bu tetkik yaşa bağlı olarak üst sınırı yükseldiği dikkate alınarak değerlendirilmelidir (18,19). D-dimer testinin negatif sonuç vermesi venöz tromboemboli tanısını %95 oranında ekarte ettirebilir. Bundan dolayı yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda venöz tromboemboli şüphesinde oldukça yararlıdır (20). PE tanısında alt ekstremite Doppler Ultrasonografide (DUSG) Derin Ven Trombozu (DVT) saptanması, klinik bulgular ve pozitif D-dimer varlığı tanıda önemli yer kaplar (21). PE tanısı konulan hastalarda DVT saptanma oranı %37 oranında olduğu bildirilmiştir (22). DVT açısından hastalarımıza alt ekstremite dopler ultrasonografi yapılmış ve hastalarımızın %32'sinde DVT belirlenmiştir.

PE tanısının konulmasında Bilgisayarlı Toraks Anjiyografi (BTA) altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (23). Gelişen teknolojiler ve Spiral BT PE'lerin noninvasiv tanısında oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar santral PE'lerin tanısında BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün %90'ın üstünde olduğu ortaya konmaktadır (24). Wouter ve ark. PE tanısı alan 487 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada embolinin yerini en sık %28.5 oranında lobar arterlerde olduğunu

saptamışlardır (25). Şen ve ark. yaptıkları çalışmada PE tanısı konulan hastalarda embolinin en sık yerleştiği yerin sağ alt lobar arter olduğunu bildirmişlerdir (26). Duru ve ark. 205 PE hastasını incelemiş ve bu hastaların 117'sinde (%57) embolinin en sık bulunduğu yerin sağ ve sol lobar arterler olduğunu tespit etmişlerdir. (27). Olgularımızda BTA'de trombüsün pulmoner arterlerde buldukları yerler açısından değerlendirildiğinde literatürle benzer olarak en sık sağ ana pulmoner arterde olduğu tespit edilmiştir.

PE'ye bağlı gelişen ciddi hipoksemi hastalara oksijen desteği vermeyi gerektirir. Yüksek akımlı oksijen tedavisi veya non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) ilk tercih olarak kullanılır. Fakat invaziv mekanik ventilasyon (İMV) tedavisi gerektiren hastalarda invaziv ventilasyona bağlı artmış intratorasik basınç venöz dönüşü bozarak tabloyu daha da kötüleştirir. Sağ ventrikül yetmezliği olan bu hastalarda basınçlar düşük tutulmalı ve düşük tidal volüm ayarlanmalıdır (28). Tedavi seçenekleri içinde oksijen tedavisi, ventilasyon, vazopressör ilaçlar, inhale nitrik oksit, akut sağ ventrikül yetmezliğinin farmakolojik tedavisi, Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) ileri kardiyak yaşam desteği, parenteral antikoagülasyon, sistemik trombolitik tedavi, perkütan kateter aracılı embolektomi ve cerrahi embolektomi vardır (16). PE antikoagülan ilaçlar tedavide ilk seçenektir. Masif emboli ve sağ kalp yetmezliği olan hastalarda trombolitik tedavide tercih edilebilir. DMAH rekürensini önlenmesinde tercih edilen ajandır (29). 612 PE hastasında yapılan çalışmada tekrarlayan venöz tromboembolizm ve ölüm oranları açısından standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi karşılaştırılmış ve bir fark bulunamamıştır (29). Trombolitik tedavi PE'de önemli bir tedavi seçeneğidir. Periferik venöz yolla iki saatte verilen 100 mg alteplaz önerilen tedavi rejimidir (30). PE'de trombolitik tedavi rejimi 100 mg/2 saat infüzyon veya 50mg/1 saat şeklinde önerilmektedir (31). PE nedeniyle kardiyak arrest olan hastada alteplase dozu:50 mg/2-5 dakika sürede verilir, infüzyon esnasında

kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) devam edilmelidir (32). Trombolitik tedavi, yapısal intrakranial hastalıklar, yeni geçirilmiş beyin ameliyatları veya spinal cerrahiler, geçirilmiş intrakranial kanama, beyin hasarına neden olan kafa travma öyküsü, son üç ay içinde geçirilmiş inme, aktif kanama veya kanama diyatezi varlığında kontrendikedir (16). Avrupa Resüsitasyon Konseyi 2015 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda pulmoner embolinin neden olduğu kardiyak arrestlerde trombolitik tedavi önermiştir (33). Alırızaoğlu ve ark. masif PE nedeniyle kardiyopulmoner arrest olan iki vakada trombolitik tedavi vermişlerdir ve bu iki hastaya uygulanan KPR başarıya ulaşmıştır. Hastalarımız klinik tanımlamaya göre değerlendirildiğinde 18'inde (%48.6) masif tromboemboli, 10'unda (%27) submasif tromboemboli olduğu görüldü. Bizim 7 hastamıza trombolitik tedavi uygulanmış ve bu hastalardan 3'ü yoğun bakımdan taburcu edilmiştir (34). Trombolitik tedavi verilmesi kontrendike olan hastalarda girişimsel kateterizasyon teknikleri ile embolektomi veya cerrahi pulmoner embolektomi önerilir (35).

PE sık olarak görülmektedir. Birçok olgu otopsi sırasında tanınmaktadır. Yoğun bakımda PE nedeniyle tedavi gören hastaların yakın monitörizasyon ve sıkı takibi gereklidir. Özellikle yoğun bakımda noninvaziv, invaziv solunum desteği ihtiyacı olan hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda kontrendikasyon yoksa öncelikli olarak trombolitik tedavi verilmesi kanısındayız.

Destek / Teşekkür Beyanı: Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 03.02.2021, sayı no: 2021/49.

KAYNAKLAR


1. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7.
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.
3. Palevsky HL, Kelly MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 3rd ed. New York. Mc Graw-Hill, 1998;1297-329.
4. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest.* 1995;107(1):10-7.
5. Saygıner A. Akciğer embolizmi. In: İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. *Temel İç Hastalıkları.* Ankara. Güneş Tıp Kitabevi, 1996;538-43.
6. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(5):417-24.
7. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7.
8. Harold I, Mark A. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Disease and Disorders.* Newyork. Mc Graw-Hill Book Company, 1998;1297-329.
9. Guintini C, Di Rocco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: Epidemiology. *Chest.* 1995;107:3-9.
10. Manganelli D, Polla A, Donnamaria V. Clinical features of pulmonary embolism. *Chest.* 1995;107(1):25-32.
11. Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N et al. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce

- mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2004;68(9):816-8.
12. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Accessed date: 17.08.2021: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/.
 13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
 14. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
 15. Golbaşı Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, medical therapy and monitoring. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10(2):56-60.
 16. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69.
 17. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
 18. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Moore CL, Richman PB, Plewa MC et al. Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D-dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2009;16(4):325-32.
 19. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):48-57.
 20. Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR. Predictive value of rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolic disease. *Crit Care Med*. 2000;28(2):414-20.
 21. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, S Pacho, A Wojciechowski, K Jankowski et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based shortterm prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):654-58.
 22. Ozbudak O, Erogullari I, Oğuz C, Cilli A, Turkyay M, Ozdemir T. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Trombolysis*. 2006;21(2):159-62.
 23. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172-9.
 24. Naidich DP, Zerhouni EA, Müller NL, Webb WR, Krinsky GA, Siegelman SS. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. 3rd ed. New York. Lippincott-Raven, 1999.
 25. De Monye W, van Strijen MJ, Huisman MV, Kieft GJ, Pattynama PM. Suspected pulmonary embolism: Prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. Advances in new technologies evaluating the localisation of pulmonary embolism (ANTELOPE) group. *Radiology*. 2000;215(1):184-8.
 26. Şen E, Arslan F, Eladağ Yurt S, Tarakçı N, Kaya A, Atasoy C ve ark. Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda klinik ve radyolojik bulgular. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi*. 2009;57(1):5-13.
 27. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardıç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve

- bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(1):142-9.
28. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(3):230-2.
29. THESEE study group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9.
30. Uçar EY. Thrombolytic treatment. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics.* 2016;9:39-43.
31. Hasanoglu HC, Hezer H, Karalezli A, Arguder E, Kilic H, Sentürk A et al. Half dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. *J Investig Med.* 2014;62(1):71-7.
32. Sharifi M, Berger J, Beeston P, Bay C, Vajo Z, Javadpoor S. Pulseless electrical activity in pulmonary embolism treated with thrombolysis (From the “PEAPETT” Study). *Am J Emerg Med.* 2016;34(10):1963-7.
33. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015;95:148-201.
34. Alizoroğlu D, Erbaycu A E, Çimen P, Ediboğlu Ö, Kıraklı C. Kardiyopulmoner arrest gelişen masif pulmoner embolide trombolitik kullanımı: hayata dönen iki hasta. *Turk J Intensive Care.* 2019;17:102-6.
35. Vishal S, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2012;6:957-69.

COMPARISON OF EXTERNAL FIXATION AND PLASTER CASTING RESULTS IN DISTAL RADIUS METAPHYSIS FRACTURES THAT ARE NOT SUITABLE FOR OPEN REDUCTION

Açık Redüksiyona Uygun Olmayan Radius Distali Metafiz Kırıklarında Eksternal Fiksasyon ile Alçı Döküm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kerim ÖNER¹ , Muhammet Salih AYAS² 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE
²T.C. Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge EAH., Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ERZURUM, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: We aimed to compare the radiographic and functional results of extra-articular metaphyseal fractures of the distal radius treated with closed reduction and plaster casting (CRPC) and bridging external fixation (EF).

Material and Methods: This retrospective study included 65 patients with distal radius fractures. The mean age of the patients was 55 years. Patients were divided into two groups, which were called the CRPC group and bridging EF group. All fractures were AO/OTA type A3. All patients were evaluated with Green and O'Brien Score modified by Cooney, Mayo Wrist Score and The Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) at the end of the first year.

Results: The mean age was 54.32±8.61 years in the CRPC group and 56.65±8.31 years in the Bridging EF group. The mean follow-up time was 24.06±8.67 months in the CRPC group and 24.88±9.2 months in the bridging EF group. When the fractures were compared radiologically during the evaluation at the end of the first year, radial inclination and radial length results in the bridging EF group were statistically significant compared to the CRPC group. When the range of motions was compared in the fractures during the clinical examination, they were statistically significant in the bridging EF group compared to the CRPC group. There was no statistical significance in Green and Mayo scores in terms of the scoring between the groups. DASH score was 10.88±2.99 in the CRPC group and 5.73±2.57 in the bridging EF group, and it was statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: Bridging EF treatment can be recommended as one of the primary treatment options in AO/OTA type A3 radius fractures, whose soft tissue does not allow open surgery, because it is a less invasive technique and provides successful clinical results.

Keywords: DASH, distal radius fractures, extra-articular, external fixation, plaster casting

Amaç: Kapalı redüksiyon ve alçı (KRA) ve köprü eksternal fiksasyon (EF) ile tedavi edilen distal radius eklem dışı metafizer kırıklarının radyografik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya distal radius kırığı olan 65 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 55 idi. Hastalar KRA grubu ve köprü EF grubu olarak adlandırılan iki gruba ayrıldı. Tüm kırıklar AO/OTA tip A3 idi. Tüm hastalar, birinci yılın sonunda Cooney tarafından modifiye edilen Green ve O'Brien Skoru, Mayo Bilek Skoru ve Kol, Omuz ve El Engellilikleri (DASH) ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaş KRA grubunda 54.32±8.61 yıl, köprü EF grubunda 56.65±8.31 yıl idi. Ortalama takip süresi KRA grubunda 24.06±8.67 ay, köprü EF grubunda 24.88±9.2 aydı. Birinci yılın sonunda yapılan değerlendirmede kırıklar radyolojik olarak karşılaştırıldığında, köprü oluşturan EF grubunda radyal eğim ve radyal uzunluk sonuçları KRA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klinik muayene sırasında kırıkların hareket aralığı karşılaştırıldığında, köprü EF grubunda KRA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Green ve Mayo skorlarında gruplar arası skorlama açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. DASH skoru KRA grubunda 10.88±2.99, köprü EF grubunda 5.73±2.57 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Sonuç: Daha az invaziv bir teknik olması ve başarılı klinik sonuçlar sağlaması nedeniyle yumuşak dokusu açık cerrahiye izin vermeyen AO/OTA tip A3 radius kırıklarında birincil tedavi seçeneklerinden biri olarak köprüleyici EF tedavisi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: DASH, distal radius kırığı, eklem dışı, eksternal fiksasyon, alçı



Correspondence / Yazışma Adresi:
T.C. Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge EAH, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, ERZURUM, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 532 6561088
Received / Geliş Tarihi: 11.03.2021

Dr. Muhammet Salih AYAS
E-mail / E-posta: muhammetsalihayas@yahoo.com.tr
Accepted / Kabul Tarihi: 09.05.2021

INTRODUCTION

Distal radius fractures are common fractures and they constitute 15% of all fractures (1,2). Treatment options for displaced distal radius fractures are closed reduction and plaster casting (CRPC), bridging external fixation (EF) and/or pin fixation, open reduction and, pin or plate fixation (3,4). However, it is not clear which surgical intervention would be the best option and would yield better results (5).

Traditional CRPC techniques aim to provide a reduction with ligamentotaxis. It provides secondary bone healing by preserving the fracture hematoma. Plaster care, patient compliance, and follow-up are the most important factors to be considered (6,7). In the bridging EF technique, ligamentotaxis is used to restore and maintain the anatomic alignment. Fixation is strengthened by adding percutaneous K wires where necessary. It is a closed and/or minimally open technique that protects the fracture hematoma (8). This technique is very useful in unstable, fragmented metaphyseal fractures of the radius distal where osteosynthesis is not possible with a locked plate as volar and the soft tissue is not suitable for open surgery (9,10).

There are many studies in the literature comparing techniques related to distal radius fracture surgery; however, the number of studies comparing CRPC and bridging EF techniques is relatively low compared to other studies (11-14). In this study, we aimed to compare the results of bridge EF treatment and CRPC treatment in AO Foundation and Orthopedic Trauma Association (AO/OTA) classification type A3 radius fractures whose soft tissue does not allow open surgery.

MATERIALS AND METHODS

The study protocol was approved by the local ethics committee (Yozgat Bozok University Faculty of Medicine Ethics Committee of Clinical Research, date: 28.05.2020, issue number: 2017-KAEK-189_2020.05.28_07). Written informed consent for the

surgical procedure was obtained from each patient. Patients, who were treated with conservative and bridging EF due to extra-articular distal radial fractures between May 2016 and March 2019, were evaluated. CRPC and surgical procedures of the patients were performed by a single surgical team.

This retrospective study included patients over 18 years old with distal radius type A3 fracture in AO/OTA classification, who were treated with CRPC and bridging EF, and had at least 1-year follow-up.

Patients with AO/OTA type B and type C fractures and fractures in the surface of the joint, bilateral fractures, multi-trauma, open fractures, and pathological fractures, distal radioulnar joint pathology, accompanying carpal, metacarpal or phalanx fracture, old fracture history in the same extremity, patients who received treatment with open reduction and internal fixation technique, patients who experienced an accompanying neurovascular injury, had cognitive disorders; and patients whose data were not available were identified as the criteria for exclusion.

After evaluation, 65 patients who met the inclusion criteria, were included in the analysis. There were 31 patients in the CRPC group and 34 patients in the EF group. The decision on bridging EF or CRPC was taken according to the configuration of the fracture, condition of the soft tissue, comorbidity of the patient, and the preference of the patients after acknowledgment. Surgeons who performed the treatment and the follow-up were competent in training, experience, and knowledge of surgical options as well as the process of informing the patient during decision-making.

Patients in the CRPC group were treated as outpatients. Patients, who underwent surgery with bridging EF, were followed up in the hospital for 1 day.

Age, gender, location of the fracture (right-left), trauma type (fall from a height, simple fall, occupational accident, in-vehicle traffic accident, and non-vehicle traffic accident) and follow-up time were recorded for

all patients. Table 1 presents the details of the demographic data belonging to both groups.

Closed Reduction and Plaster Casting

CRPC was applied to the fractures of all patients in the emergency clinic. A splint was initially applied to 12 patients with excessive soft tissue swelling. Plaster casting was applied to these patients at least 1 week after trauma when soft tissue swelling decreased. Before plaster casting, patients with deterioration in control radiography were applied closed reduction again.

In the CRPC group, a short-arm plaster casting was applied in neutral flexion/extension of the wrist. If the

radiographies were not acceptable after the procedure, closed reduction and plaster casting were performed again. Acceptable criteria were identified as minimum 0° of a volar tilt, minimum 10 mm of radial height, and minimum 10° of radial inclination (7,15).

Eight patients with comorbid diseases, who did not meet the acceptance criteria and did not desire to undergo surgery, were followed up in the position obtained after the last closed reduction. Patients were checked every week for the first 4 weeks. Clinical and radiological follow-ups were made in the 6th week. At the end of week 6, the plasters were removed and rehabilitation was started.

Table 1: Demographic data of patients with distal radius fracture

		CRCP (n=31)	EF(n=34)	p value
Age (mean±SD)		54.32±8.61	56.65±8.31	0.273
Mean follow up, month (mean±SD)		24.06±8.67	24.88±9.2	
Gender	Male	14	16	0.878
	Female	17	18	
Side	Right	17	16	0.531
	Left	14	18	
Type of trauma	Falling from high	6	10	
	Simple falling	13	18	
	Work accident	3	3	
	Traffic accident (in car)	8	2	
	Traffic accident (out of car)	1	1	

Bridging External Fixation

Bridging EF was applied to all patients under general or local anesthesia. The modular type was used as the bridging EF (Anatomi, Konya, Turkey). Firstly, a mini-incision was made approximately 5 cm proximal to the fracture. Two pins were placed in the radius diaphysis, crossing both cortices. Then, the process was continued in the distal fracture. A mini-incision was made to the 2nd metacarpal proximal level. Two pins were placed, crossing both cortices.

After the Bridging external fixator was placed, hyperpronation, flexion, and ulnar deviation were performed as the closed reduction maneuver. The position of the fracture was evaluated using fluoroscopy. Acceptable criteria were determined as minimum 0° of a volar tilt, minimum 10 mm of radial height, and minimum 10° of radial inclination under fluoroscopy (7,15). Percutaneous K-wire was applied to 15 patients to increase the stability of the fixation.

Pin care for bridging EF was performed with physiological saline daily. All patients were discharged

1 day after the surgery. After discharge, patients were informed about the maintenance of the external fixator. The fixators of all patients, who were treated with bridging external fixators, were mobilized from the hinge point in the 3rd week. Fixator and applied K wires were removed at the orthopedic outpatient clinic at the 6th week and rehabilitation started.

Post-Operative Management and Follow-Up Assessment

In the CRPC group, physiotherapy of the finger and elbow joints was started immediately after plaster casting. Absolute elevation was applied to the patients especially in the first 3 days. In the 6th week, the plaster was removed and wrist joint physiotherapy was started. Physiotherapy of the finger and elbow joints was started the day after the surgical intervention in the bridging EF group. Wrist motion exercises were started in the 3rd week with a dynamic external fixator. Fixator and applied K wires were removed at the orthopedic outpatient clinic at the 6th week and rehabilitation started. All patients had similar follow-up protocols. After their casts were removed, all patients were evaluated clinically and radiologically at the 6th week, 9th week, 12th week, 6th month, 1 year, and the last follow-ups.

Functional measurements were performed at the end of the 1st year of patient follow-up by an independent physiotherapist, who was not included in the study. The goniometer was used to evaluate the range of motion of the wrist. The loss of power was first measured on the wrist without fractures and then on the fractured side, using a hydraulic hand dynamometer (Model SH 5001, Saehan Corporation, Masan, Korea). The difference between the normal side was expressed in percentages.

In anteroposterior and lateral radiographies during the follow-ups, the union was evaluated according to bone continuity in at least 3 of 4 cortices. Radiographic results were calculated according to various radiological parameters (Radial inclination, volar tilt, radial height)

Table 2: Radiographic results of patients with distal radius fracture

on the radiographies taken at the end of the first year of patient follow-up. All results were evaluated by a single surgeon to minimize the error between observers. All patients were asked to complete the Green and O'Brien Score modified by Cooney, The Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) and Mayo Wrist Score surveys at the end of the first year after the surgery (16,17). Statistical data of all patients were constructed by considering their clinical and radiological evaluations at the end of the first year.

Statistical Analysis

While conducting the statistics of the study, numerical data were given as a mean and standard deviation in the descriptive statistics, and the categorical data were given as numbers and percentages. The distribution of numerical data was examined with histogram graphics. Numerical data were analyzed by the Student t-test in two separate groups. The analysis of the data that did not conform to the normal distribution was performed with the Mann-Whitney U test. Categorical data were compared using Chi-square and Fisher's Exact tests. The significance value of p was accepted as <0.05. SPSS 23.0 package program was used in the analyses.

RESULTS

The data of 65 patients, who met the criteria, were evaluated retrospectively. The mean age of patients in the CRPC group was 54.32 ± 8.61 years and 56.65 ± 8.31 years in the bridging EF group. The mean follow-up period was 24.06 ± 8.67 months (min: 12, max: 40) in the CRPC group and 24.88 ± 9.2 months (min: 12, max: 40) in the bridging EF group.

Data and union periods regarding all fractures at the end of the first year are presented in Table 2. The scores regarding the mean range of motion in the wrist and the loss of grip strength in the final follow-up are presented in Table 3.

	Patient Groups		p value
	CRPC (n=31)	EF (n=34)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Volar tilt	12.61±1.97	11.79±2.29	0.130
Radial inclination	11.97±3.27	15.09±2.36	<0.001
Radial length	9.19±2.49	10.76±1.98	0.006
Healing time of radius fractures	6.97±0.83	7.71±1.42	0.014

Table 3: Functional results of patients with distal radius fracture

	Patient Groups		p value
	CRPC (n=31)	EF (n=34)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Volar flexion	62.1±11.01	68.68±7.61	0.006
Dorsal flexion	51.45±7.21	62.79±8.36	<0.001
Radial deviation	17.1±5.59	16.76±5.48	0.810
Ulnar deviation	18.23±6.77	20.15±7.12	0.271
Pronation	56.45±9.14	63.09±9.13	0.007
Supination	57.42±8.64	70.88±8.91	<0.001
Loss of grip strength (%)	14.35±3.81	11.03±3.64	0.001
Green and O'Brien Score	76.61±8.88	77.79±9.62	0.610
Mayo Wrist Score	74.52±8.30	77.35±10.67	0.239
DASH Score	10.88±2.99	5.73±2.57	<0.001

When the fractured sides were compared radiologically, the results of radial inclination ($p < 0.001$) and radial length ($p = 0.006$) in the EF group were statistically significant compared to the CRPC group. There was no difference in both groups in terms of volar tilt results ($p = 0.130$). No arthritis was observed in patients radiologically.

The ranges of motion were compared for the fractured sides during the examination at the end of the first year; and volar flexion ($p = 0.006$), dorsiflexion ($p < 0.001$), pronation ($p = 0.007$) and supination ($p < 0.001$) were statistically significant in the bridging EF group

compared to the CRPC group. There was no statistical difference between the radial and ulnar deviation. When both groups were compared at the end of the first year, there was no statistical significance in Green and Mayo scores ($p > 0.05$). The difference in the DASH score was statistically significant in the bridging EF group compared to the CRPC group ($p < 0.001$) Table 2.

In the CRPC group, 12 patients had splint due to soft tissue swelling, and plaster casting was performed to these patients before the end of the first week after trauma. There was deterioration in the reductions of 11

patients and they did not comply with the conservative treatment criteria; therefore, they were treated with re-manipulation and re-casting during the first-week examination. Conservative acceptance criteria were not met in 8 of these patients; and the follow-up was continued with plaster as they did not accept surgical intervention. Plaster discomfort occurred in 6 patients and plaster modifications were performed. Neurological complications did not develop in any of the patients.

In the bridging EF group, 3 patients had superficial percutaneous pin site infections requiring local care and antibiotics. They recovered with treatment and care. Chronic osteomyelitis was not observed. Regional pain syndrome developed in 9 patients (7 in the CRPC group, 2 in the bridging EF group), and their treatments were arranged by the physical therapy department. There was no statistical significance between the groups in terms of regional pain syndrome ($p= 0.055$).

DISCUSSION

In this study, the data of patients with metaphyseal fragmented fractures in the distal radius, who were treated with CRPC and bridging EF, were evaluated. Better range of motion data, better radiological data, less power loss, and better DASH score data were obtained in the bridging EF group ($p<0.05$). Radial inclination and radial height values were found to be significantly better in the bridging EF group compared to the CRPC group. Accordingly, it can be argued that EF technique is more effective in maintaining the current position (13,18).

Even if the plastering technique is performed by experienced clinicians and reduction is provided appropriately in fractures with disintegration in the metaphyseal region and prone to displacement, it may not be continued effectively with plaster casting treatment (7,19,20). Therefore, we believe that surgical techniques should be preferred in the treatment of metaphyseal fragment fractures unless there is an

obstacle for operation. We found volar flexion, dorsiflexion, pronation, and supination range of motions significantly higher in bridging EF treatment compared to the CRPC group ($p<0.05$).

Aktekin(11) et al. compared the clinical and radiological results of CRPC and EF in their retrospective and nonrandomized study on 46 patients over 65 years of age. They reported better results in the EF group radiologically. However, they did not find a clinically significant difference. Our study included a larger group and the mean age was 55 years. Radiological data, range of wrist motion data, and clinical scoring results (DASH only) were statistically significant in the EF group compared to CRPC. Our study, which had a lower mean age range, produced similar results with the study of Aktekin et al. This suggests that the results of the two treatment techniques we compared did not differ significantly according to age.

In their study involving 90 patients over the age of 65, Egol(12) et al. reported that there was no difference between the two groups at the end of the first year and their clinical scores were similar; however, the grip strength and radiological data were better in the EF group. In our study, we obtained better grip strength and radiological data in the EF group similarly during our evaluation at the end of the first year. However, the range of motion was better in the EF group and significantly different from the CRPC group in our study ($p<0.05$). Better joint range of motion in the EF group could be an important reason for our clinical results to be better in this group.

We compared this study with the complications of similar studies in the literature. In the study by Howard (13) et al. comparing randomized control, CRPC, and EF on 50 patients, 2 patients in the EF group had pin site infection and radial neuritis. In the CRPC group, 3 patients had radial neuritis, 4 patients had median nerve compression, 2 patients had ulnar nerve compression, and 1 patient had extensor pollicis longus rupture. They stated that they did not observe regional pain syndrome

in any of the patients. In another study, Egol(12) et al. compared CRPC and EF and they reported carpal tunnel syndrome and tendinitis in both groups. In addition, they administered additional surgeries in 4 patients in the EF group (ulna distal excision, plaque screw osteosynthesis removing EF, capsulotomy, and synovectomy, and carpal tunnel surgery). They did not observe infections in any of their patients. In our study, we did not observe any neurological complications in any of the groups. We did not apply any additional surgical procedures to any of the groups. In the EF group, we observed superficial pin site infection in 3 patients. All patients were treated with antibiotics and local wound dressings. In our study, 7 patients in the CRPC group and 2 patients in the EF group developed regional pain syndrome, which was different from other studies. This data is not statistically significant; however, we believe that this occurred due to the immobilization of the CRPC group for a longer period of time. All of these 9 patients had fully recovered at the end of the first year. In order to reduce this risk, EF could primarily be suggested as a minimally invasive technique that allows patients to start moving earlier.

In their study on 40 patients comparing CRPC and EF, Morani(14) et al. observed that reduction had deteriorated in 4 patients in the CRPC group during follow-up. Functional results were poor in these patients. Kreder et al. recommended EF in patients with a reduction during conservative follow-up (18). In addition, McQueen et al. reported that the results would not be good after repeated manipulations (20). In our study, manipulation was repeated in a total of 12 patients in the CRPC group. Conservative acceptance criteria could not be met in 8 patients; and they were followed up with the position obtained in the last manipulation since they had comorbid diseases and did not wish to have surgery. According to our data at the end of the first year, we had satisfactory scores in the CRPC group as well in terms of the Green and O'Brien Score modified by Cooney (76.61±8.88), Mayo Wrist Score

(74.52±8.30) and DASH (10.88±2.99). CRPC treatment is not a primary preference in the extra-articular fragmented metaphyseal fractures of distal radius; however, it can be preferred and would produce successful results in the presence of conditions that prevent operation.

There was no statistical difference between our groups in terms of other clinical scoring systems except for the DASH score. In contrast, in their studies evaluating the clinical results of patients after distal radius fractures, Souer(17) et al. reported that pain and prehension power, which were the parameters of the Mayo wrist and wrist strength, were affected by psychosocial factors in certain individuals, and therefore could affect the results. As a result, they stated that the DASH score was more suitable for evaluation. We agree with Souer et al. based on our clinical and statistical results. Our results demonstrated a statistically significant difference in the DASH score between the groups ($p<0.001$). We are in favor of using DASH scoring in the clinical evaluation of distal radius fractures in order to make better inferences.

The limitations of our study can be listed as being a retrospective study and a relatively low number of patients.

Bridging EF treatment can be recommended as one of the primary treatment options in AO/OTA type A3 radius fractures, whose soft tissue does not allow open surgery, because it is a less invasive technique and provides successful clinical results.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Support and Acknowledgment: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept-Design: KO, MSA; Data Collection and Processing: KO; Analysis and Interpretation: KO, MSA; Literature Search: KO, MSA; Writing Manuscript: KO, MSA;

Critical Review: KO, MSA. All authors have read and approved the final form of the manuscript.

Ethics Committee Approval: Yozgat Bozok University Clinical Research Ethics Committee, date: 28.05.2020, issue number: 2017-KAEK-189_2020.05.28_07

REFERENCES

1. Talmaç MA, Görgel MA, Kanar M, Tok O, Özdemir HM. Comparison of three surgical methods in the treatment of intraarticular comminuted distal radius fractures: Volar locking plate, non-bridging external fixator, and bridging external fixator. *Eklemler Hast ve Cerrahisi*. 2019;30(3):224-32.
2. Turan S, Çankaya D, Yinolmaz S, Karakuş D, Dündar A, Özdemir G. Effect of ulnar styloid fracture on outcomes after conservative treatment of distal radius fracture. *Eklemler Hast ve Cerrahisi*. 2016;27(2):87-93.
3. Ju JH, Jin GZ, Li GX, Hu HY, Hou RX. Comparison of treatment outcomes between nonsurgical and surgical treatment of distal radius fracture in elderly: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(7):767-79.
4. Schnependahl J, Windolf J, Kaufmann RA. Distal radius fractures: Current concepts. *J Hand Surg Am*. 2012;37(8):1718-25.
5. Abe Y, Doi K, Kuwata N, Yamamoto H, Sunago K, Kawai S. Surgical options for distal radial fractures: Indications and limitations. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117(4-5):188-92.
6. Rodríguez-Merchán EC. Management of comminuted fractures of the distal radius in the adult: Conservative or surgical? *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(353):53-62.
7. Cherubino P, Bini A, Marcolli D. Management of distal radius fractures: Treatment protocol and functional results. *Injury*. 2010;41(11):1120-6.
8. Rhee PC, Medoff RJ, Shin AY. Complex distal radius fractures: An anatomic algorithm for surgical management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(2):77-88.
9. Seitz WH, Froimson AI, Leb R, Shapiro JD. Augmented external fixation of unstable distal radius fractures. *J Hand Surg Am*. 1991;16(6):1010-6.
10. Gausepohl T, Pennig D, Mader K. Principles of external fixation and supplementary techniques in distal radius fractures. *Injury*. 2000;31(Suppl.1):56-70.
11. Aktekin CN, Altay M, Gursoy Z, Aktekin LA, Ozturk AM, Tabak AY. Comparison between external fixation and cast treatment in the management of distal radius fractures in patients aged 65 years and older. *J Hand Surg Am*. 2010;35(5):736-42.
12. Egol KA, Walsh M, Romo-Cardoso S, Dorsky S, Paksima N. Distal radial fractures in the elderly: operative compared with nonoperative treatment *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(9):1851-7.
13. Howard PW, Stewart HD, Hind RE, Burke FD. External fixation or plaster for severely displaced comminuted Colles' fractures? A prospective study of anatomical and functional results. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1989;71(1):68-73.
14. Moroni A, Vannini F, Faldini C, Pegreff F, Giannini S. Cast vs external fixation: A comparative study in elderly osteoporotic distal radial fracture patients. *Scand J Surg*. 2004;93(1):64-7.
15. Dario P, Matteo G, Carolina C, Marco G, Cristina D, Daniele F et al. Is it necessary to restore radial anatomic parameters after distal radius fractures? *Injury*. 2014;45(S6):S21-6.
16. Kwok IHY, Leung F, Yuen G. Assessing results after distal radius fracture treatment: a comparison of objective and subjective tools. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011;2(4):155-60.

17. Souer JS, Lozano-Calderon SA, Ring D. Predictors of wrist function and health status after operative treatment of fractures of the distal radius. *J Hand Surg Am.* 2008;33(2):157.e1-157.e8.
18. Kreder HJ, Agel J, McKee MD, Schemitsch EH, Stephen D, Hanel DP. a randomized, controlled trial of distal radius fractures with metaphyseal displacement but without joint incongruity: closed reduction and casting versus closed reduction, spanning external fixation, and optional percutaneous K-wires. *J Orthop Trauma.* 2006;20(2):115–21.
19. Pattee GA, Thompson GH. Anterior and posterior marginal fracture-dislocations of the distal radius. An analysis of the results of treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(231):183-95.
20. McQueen MM, MacLaren A, Chalmers J. The value of remanipulating Colles' fractures. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 1986;68(2):232-3.

INVESTIGATION OF THE GLOBAL OUTCOMES OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH THE EFFECT OF COVID-19 IN PUBLICATIONS: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS BETWEEN 1980 AND 2020

Yayınlarda Covid-19 Etkisiyle Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Küresel Sonuçlarının İncelenmesi: 1980-2020 Arası Bibliyometrik Analiz

Musa ZENGİN¹ , Ramazan BALDEMİR¹ 

¹Health Sciences University Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is regarded as a serious complication with high mortality rates and constitutes an important health problem during the COVID-19 pandemic. Therefore, a thorough bibliometric study on ARDS is needed. In this study, it was aimed to holistically summarize the articles published on ARDS between the years 1980 and 2020 using statistical methods and bibliometric analyses.

Material and Methods: The literature was scanned using the Web of Science (WoS) database. Keywords used on WoS included “acute respiratory distress syndrome”, “adult respiratory distress syndrome” and “ARDS”. The search was carried out on the “titles” of the publications, and the articles obtained were bibliometrically analyzed. Linear and non-linear regression analysis was used in order to estimate the number of future studies.

Results: A total of 11.934 publications were found. Of these publications, 5402 were articles (45.3%) on which the bibliometric analysis was performed. A high increase trend was observed in the number of publications during COVID-19. Most articles were published in the field of Critical Care Medicine (1965, 36.4%). The top four countries contributing to the literature were the USA (1967, 36.4%), Germany (534, 9.9%), France (534, 9.9%), and China (534, 9.9%). The most active 4 institutions were confirmed as the University of Toronto (154), University of California San Francisco (153), University of Washington (153) and University of Harvard (151). The first 2 journals with the most publications were Critical Care Medicine (394) and Intensive Care Medicine (248).

Conclusion: In this comprehensive bibliometric study on ARDS on which the number of research increases day by day with the effect of the COVID-19 pandemic, a summarized information of 5402 articles published between 1980 and 2020 was reported. This study will be a guide for scientists and clinicians regarding the global output of ARDS.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, adult respiratory distress syndrome, bibliometric analysis

ÖZ

Amaç: Geçmişte ve COVID-19 pandemi sürecinde ARDS mortalite oranı yüksek olan önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısı ile ARDS konusunda kapsamlı bir bibliyometrik çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada 1980 ve 2020 yılları arasında ARDS konusunda yayınlanan makalelerin istatistiksel yöntemler ve bibliyometrik analizler kullanılarak bütünsel olarak özetlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Literatür taraması Web of Science (WoS) veritabanı kullanılarak yapıldı. WoS’da arama anahtar kelimesi olarak “acute respiratory distress syndrome”, “adult respiratory distress syndrome” ve “ARDS” kullanıldı. Yayınların “title” bölümünde arama yapıldı ve elde edilen makaleler bibliyometrik olarak analiz edildi. Gelecek yıllardaki yayın sayısını tahmin etmek için doğrusal ve doğrusal olmayan regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Toplam 11934 yayın bulundu. Bu yayınlardan makale olan 5402 (45.3%)’si bibliyometrik olarak analiz edildi. Yayın sayısında COVID-19 sürecinde yüksek bir artış trendi görüldü. En fazla makale Critical Care Medicine (1965, 36.4%) araştırma alanında yayınlanmıştı. Literatüre en fazla katkı yapan ilk 4 ülke ABD (1967, 36.4%), Almanya (534, 9.9%), Fransa (534, 9.9%) ve Çin (534, 9.9%) idi. En aktif ilk 4 kurum Toronto Üniversitesi (154), California San Francisco Üniversitesi (153), Washington Üniversitesi (153) ve Harvard Üniversitesi (151) idi. En fazla yayın yapan ilk 2 dergi Critical Care Medicine (394) ve Intensive Care Medicine (248) idi.

Sonuç: COVID-19’un da etkisiyle her geçen gün araştırma sayısı artan ARDS konusunda yaptığımız bu kapsamlı bibliyometrik çalışmada 1980-2020 yılları arasında yayımlanmış 5402 makalenin bir özet bilgisini paylaştık. Bu makale ARDS global çıktıları hakkında bilim insanları ve klinisyenlere faydalı bir rehber olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu, bibliyometrik analiz, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu



Correspondence / Yazışma Adresi:

Health Sciences University Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 530 7716235

Received / Geliş Tarihi: 15.04.2021

Dr. Musa ZENGİN

Health Sciences University Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, ANKARA, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: musazengin@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 21.05.2021

INTRODUCTION

ARDS is a severe form of respiratory failure with significant impact on the morbidity and mortality of critical care patients (1). With high mortality and morbidity rates, acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute respiratory failure involving both lungs and is characterized by hypoxemia despite oxygen treatment. General mortality rates ranged from 11 to 87% in studies including subjects with ARDS of all etiologies (1). ARDS was defined by the American-European Consensus Conference (AECC) in 1991 and later revised by the Berlin definition as a result of an expert panel in 2011 (an initiative of the European Society of Intensive Care Medicine approved by the American Thoracic Society and the Society of Critical Care Medicine). Three ARDS categories were proposed based on the degree of hypoxemia in the Berlin definition: mild ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$), moderate ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$), and severe ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$) (2). The Berlin definition of ARDS both improves the predictor validity of the AECC definition regarding mortality and clarifies the conceptual model of ARDS with its diagnostic criteria and severity spectrum (3).

Fundamentally, ARDS is a complication of another disease. With the onset of the coronavirus pandemic in China at the end of 2019, ARDS attracted the clinicians' attention one more time. In a study conducted in China, ARDS has been determined as the most commonly encountered complication (61.1%) in patients followed in intensive care units due to coronavirus pneumonia (4). Nonetheless, ARDS manifests as a result of severe pulmonary infections, aspiration pneumonia, sepsis, severe trauma, severe burns, pancreatitis, drug reactions, and inhalation injuries (5). Mechanical ventilation is a life-saver in the treatment of ARDS. When response to conventional therapies is not achieved, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) can be applied as a treatment option (6).

Bellani et al. (2016) has concluded that ARDS is inadequately recognized, insufficiently treated and related to high mortality rates in a study on epidemiology and mortality in patients with ARDS conducted in 50 countries and 459 intensive care units (7). According to the study findings, 10.4% of ICU admissions and 23.4% of the patients requiring mechanical ventilation have resulted from ARDS. Besides, prevalence has been found as 30.0%, 46.6%, and 23.4% in mild, moderate, and severe ARDS, respectively. Hospital mortality has been detected as 34.9% in mild ARDS, 40.3% in moderate ARDS, and 46.1% in severe ARDS (7).

Although revisions and developments have been made in the diagnosis and treatment of ARDS with a high mortality rate, there is still clinical debate. Consequently, scientists must research ARDS to reach the current data and information on ARDS swiftly, the most read and cited publications, and the centers and authors sharing information the most, which leads to the need for a thorough bibliometric study on ARDS.

Bibliometry is the analysis of scientific publications, notably articles, using statistical methods (8-10). Bibliometric investigations bring out studies with the most citations and impact level, trend topics that are researched the most, active institutions, active authors, contributing countries, and the international cooperation among them on a specific subject or research area (11-14). Thanks to the bibliometric studies presenting a summary of thousands of articles, researchers spare time in literature review and can reach the subject they are looking for much faster (15). In the literature, bibliometric research on medicine's various important topics has been made recently (8-19).

Therefore, a thorough bibliometric study on ARDS is needed. This study aimed to holistically summarize the articles published on ARDS between the years 1980 and 2020 using statistical methods and bibliometric analyses.

MATERIALS AND METHODS

The literature was scanned using the Web of Science (WoS) database. Keywords used on WoS included "acute respiratory distress syndrome," "adult respiratory distress syndrome," and "ARDS." The search was carried out on the "titles" of the publications, and thus all publications between 1980 and 2020 using one of these keywords on their title were reached (access date: 01.01.2021). Codes for the researchers to access similar documents: (*title: ("acute respiratory distress syndrome") or title: ("adult respiratory distress syndrome") or title: ("ARDS") refined by: document types: (article) Timespan: 1980-2020. Indexes: SCI-Expanded, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI*). The articles obtained were analyzed bibliometrically. VOSviewer (Version 1.6.15) package program was used for keyword analyses, citation and co-citation analyses, and bibliometric mapping (20). (<http://lert.co.nz/map/>) website was used for the drawing of the world map. Statistical analyses were conducted on SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, the USA) package program. The Kolmogorov-Smirnov test assessed the normal distribution of the data. Linear and non-linear regression analysis was used to estimate the number of further publications. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 11.934 publications on ARDS were found between the years 1980 and 2020. Of these publications, 5402 (45.3%) were articles, 3129 (26.2%) were meeting abstracts, 1136 (9.5%) were letters, 1011 (8.5%) were editorial materials, 880 (7.4%) were reviews, 402 (3.4%) were Proceedings Papers. The rest were in different publication types (Notes 93, Corrections 80, Early Accesses 57, Book Chapters 51, News Items 13, Correction Additions 11, Book Reviews 5).

In the study, 5402 articles were analyzed bibliometrically. Five thousand ninety-one (94.2%) of the 5402 articles were in English, and the rest were in German (142), French (103), Spanish (43), Turkish (7), Korean (4), Russian (4), Portuguese (3), Swedish (3), Italian (2), Polish (2), Icelandic (1), Japanese (1), and Serbian (1).

The total number of citations received by 5402 articles was 202.128, and the average number of citations per article was 37.42, and the h index was 188.

Active Research Areas

The top 10 research areas with the highest number of studies on ARDS were the following: Critical Care Medicine (1965, 36.4%), Respiratory System (1302, 24.1%), General Internal Medicine (647, 12%), Anesthesiology (417, 7.7%), Surgery (391, 7.2%), Medicine Research Experimental (253, 4.7%), Pediatrics (197, 3.6%), Cardiac Cardiovascular Systems (175, 3.2%), Immunology (134, 2.5%), and Pharmacology Pharmacy (130, 2.4%).

Development of Publications

Figure 1 shows the distributions of the articles by years. The regression analysis results used to estimate the number of further publications between 2021 and 2025 were shown in Figure 1. According to the results of the regression analysis, it was estimated that 477 articles (CI%: 429-524) would be published in 2021 and 503 articles (CI%: 450-556) in 2025 (Fig. 1). On the non-linear regression analysis, 473 articles were estimated to be published in 2021 regarding the cubic model.

Active Countries

Figure 2 shows the distribution of world countries publishing the highest number of articles. The first 20 countries publishing articles the most on ARDS were found as follows: the USA (1967, 36.4%), Germany (534, 9.9%), China (534, 9.9%), France (534, 9.9%), Italy (355, 6.6%), the UK (324, 6%), Canada (301, 5.6%), Japan (227, 4.2%), Spain (210, 3.9%), the

Netherlands (156, 2.9%), Brazil (149, 2.8%), Switzerland (147, 2.7%), Taiwan (128, 2.4%), India (116, 2.1%), Belgium (101, 1.9%), Sweden (101, 1.9%), South Korea (99, 1.8%), Australia (79, 1.5%), Austria (74, 1.4%), and Turkey (68, 1.3%) (Fig. 3a). Out of the 90 countries publishing articles on ARDS, Figure 3 presents the international cooperation density map between 57 countries that co-operate and produce at least 5 articles.

Active Authors

The first ten authors publishing the highest number of articles (more than 50 articles) on ARDS were found respectively as Matthay MA (97 articles), Thompson BT (80 articles), Gattinoni L (64 articles), Brochard L (63 articles), Pesenti A (62 articles), Hudson LD (57 articles), Pelosi P (56 articles), Calfee CS (55 articles), Papazian L (55 articles), and Slutsky AS (55 articles).

Active Institutions

The most active universities publishing more than 50 articles on ARDS were determined respectively as the University of Toronto (154 articles), University of California San Francisco (153 articles), University of Washington (153 articles), Harvard University (151 articles), Massachusetts General Hospital (121 articles), University of Milan (104 articles), Vanderbilt University (98 articles), University of Colorado (96 articles), University of Pennsylvania (93 articles), University of Michigan (84 articles), University of Sao Paulo (81 articles), St Michael's Hospital (69 articles), Johns Hopkins University (66 articles), University of Pittsburgh (64 articles), University of Utah (63 articles), Mayo Clinic (58 articles), University of Texas (55 articles), and University of Maryland (52 articles).

Active Journals

There were 62 journals out of 1098 ARDS-related journals publishing 15 and more than 15 articles on ARDS. Table 1 presents these active journals, the total number of most cited journals citations received by the journals, and the total number of citations per article. Moreover, Figure 4 shows the average citation network visualization map carried out among these 62 journals.

Citation Analysis

Table 2 demonstrates the first most cited 25 articles on ARDS according to the total number of citations. The last column of Table 2 also presents the average number of citations received by the articles per year.

Co-citation Analysis

In the "references" section of the articles analyzed, there were a total of 73.975 published studies that were cited by all of the articles. The most effective first 11 studies that received more than 300 citations were found respectively as Bernard (1994) (Number of co-citations, 1311), Ranieri (2012) (1148), Brower (2000) (982), Murray (1988) (669), Ashbaugh (1967) (663), Ware (2000) (545), Rubenfeld (2005) (460), Bellani (2016) (419), (Amato) (1998) (391), Knaus (1985) (316), and Guerin (2013) (305) (1,2,6,7,21-27).

Keyword Analysis and Trend Topics

Five thousand eight hundred and sixty-four different keywords were used in 5401 articles. Out of these keywords, 81 keywords used in at least 20 separate articles are presented in Table 3. Cluster analysis between these keywords was shown in Figure 5. Trend visualization network map is given in Figure 6a, and citation network map on Figure 6b.

Table 1: Active journals on ARDS

Journals	RC	C	AC	Journals	RC	C	AC
Critical Care Medicine	394	20981	53.3	Internal Medicine	22	181	8.2
American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine	214	27097	126.6	Experimental and Therapeutic Medicine	22	113	5.1
Intensive Care Medicine	248	13252	53.4	Lancet	20	2879	144.0
American Review of Respiratory Disease	87	9909	113.9	International Journal of Clinical and Experimental Medicine	22	13	0.6
Chest	221	14134	64.0	Journal of Intensive Care Medicine	21	122	5.8
Critical Care	158	3993	25.3	Lancet Respiratory Medicine	21	3486	166.0
Journal of Critical Care	102	1558	15.3	Anaesthesia and Intensive Care	20	237	11.9
Respiratory Care	75	1295	17.3	Annals of Thoracic Surgery	20	573	28.7
Anesthesiology	68	3321	48.8	Scientific Reports	20	162	8.1
Plos One	66	688	10.4	Asaio Journal	19	151	7.9
Annals of Intensive Care	62	555	9.0	Burns	19	264	13.9
European Respiratory Journal	61	2258	37.0	Revue Des Maladies Respiratoires	19	31	1.6
Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care	48	2418	50.4	Schweizerische Medizinische Wochenschrift	19	54	2.8
ActaAnaesthesiologicaScandinavica	54	1029	19.1	BMC Anesthesiology	18	79	4.4
Clinics in Chest Medicine	54	1913	35.4	Anesthesia and Analgesia	17	454	26.7
Shock	46	1084	23.6	Chinese Medical Journal	17	139	8.2
AnnalesFrancaises D Anesthesie Et De Reanimation	16	42	2.6	Annals of the American Thoracic Society	17	261	15.4
Pediatric Critical Care Medicine	44	1165	26.5	Heart & Lung	17	110	6.5
Anaesthesist	38	336	8.8	Medicine	25	92	3.7
Minerva Anesthesiologica	37	714	19.3	Journal of Surgical Research	17	335	19.7
Thorax	37	1604	43.4	Perfusion-UK	17	105	6.2
Journal of Thoracic Disease	32	172	5.4	Respiration	17	215	12.6
New England Journal of Medicine	31	24327	784.7	Southern Medical Journal	17	223	13.1
Bmc Pulmonary Medicine	29	263	9.1	Respirology	16	277	17.3
American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology	30	1047	34.9	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	25	517	20.7
Jama-Journal of the American Medical Association	29	14419	497.2	Journal of the Formosan Medical Association	16	127	7.9
British Journal of Anaesthesia	27	534	19.8	Radiology	15	802	53.5
Pediatric Pulmonology	29	384	13.2	Surgery	16	631	39.4
American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	15	444	29.6	International Journal of Artificial Organs	16	139	8.7
Critical Care Clinics	27	544	20.1	Resuscitation	15	317	21.1
Respiratory Research	26	440	16.9	MedicinaIntensiva	15	58	3.9

RC: Record count C: Number of citation, AC: Average citation per document

Table 2: Top 25 most cited articles according to total citations on ARDS

No	Author	Journal	PY	TC	AC
1	Brower RG et al.	New England Journal of Medicine	2000	6270	298.6
2	Ranieri VM et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2012	3555	395
3	Amato MBP et al.	New England Journal of Medicine	1998	2158	93.8
4	Xu Z et al.	Lancet Respiratory Medicine	2020	1756	1756
5	Rossaint R et al.	New England Journal of Medicine	1993	1349	48.2
6	Brower RG et al.	New England Journal of Medicine	2004	1329	78.2
7	Bellani G et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2016	1328	265.6
8	Guerin C et al.	New England Journal of Medicine	2013	1246	155.8
9	Herridge MS et al.	New England Journal of Medicine	2003	1230	68.3
10	Ranieri VM et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	1999	1199	54.5
11	Wu C et al.	JAMA Internal Medicine	2020	1190	1190
12	Papazian L et al.	New England Journal of Medicine	2010	1190	108.2
13	Herridge MS et al.	New England Journal of Medicine	2011	1175	117.5
14	Davies A et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2009	965	80.4
15	Amato MBP et al.	New England Journal of Medicine	2015	813	135.5
16	Montgomery AB et al.	American Review of Respiratory Disease	1985	812	22.6
17	Meade MO et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2008	786	60.5
18	Gattinoni L et al.	New England Journal of Medicine	2006	782	52.1
19	Fouchier RAM et al.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	2004	781	45.9
20	Briel M et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2010	746	67.8
21	Steinberg KP et al.	New England Journal of Medicine	2006	732	48.8
22	Mercat A et al.	JAMA-Journal of the American Medical Association	2008	728	56
23	Fowler AA et al.	Annals of Internal Medicine	1983	688	18.1
24	Weiland JE et al.	American Review of Respiratory Disease	1986	636	18.2
25	Hudson LD et al.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	1995	634	24.4

PY: Publication year, TC: Total citation, AC: Average citations per year

Table 3: The most frequently used trend keywords on ARDS

Keyword	O	Keyword	O
acute respiratory distress syndrome	1514	bronchoalveolar lavage	37
ARDS	798	epidemiology	37
mechanical ventilation	386	hypoxemia	37
acute lung injury	371	computed tomography	36
mortality	172	pediatric acute respiratory distress syndrome	35
adult respiratory distress syndrome	165	prone positioning	33
extracorporeal membrane oxygenation	152	intensive care	32
sepsis	150	biomarkers	31
acute respiratory distress syndrome (ARDS)	119	driving pressure	30
respiratory distress syndrome	115	pulmonary hypertension	30
adult	103	risk factors	30
positive end-expiratory pressure	92	hypoxia	28
pneumonia	90	pediatric	28
ECMO	87	septic shock	28
prone position	85	ventilation	28
respiratory failure	81	high-frequency oscillatory ventilation	27
outcome	80	biomarker	26
inflammation	76	echocardiography	26
critical care	71	meta-analysis	26
lung injury	66	airway pressure release ventilation	25
COVID-19	63	corticosteroids	25
ventilator-induced lung injury	62	recruitment maneuver	25
nitric oxide	58	diagnosis	24
respiratory distress syndrome, adult	57	high-frequency ventilation	24
oxygenation	55	intensive care unit	24
prognosis	54	lung protective ventilation	24
pulmonary edema	51	multiple organ failure	24
acute respiratory failure	50	SARS-COV-2	24
critical illness	50	protective ventilation	23
surfactant	49	survival	23
trauma	47	diffuse alveolar damage	22
cytokines	46	electrical impedance tomography	22
peep	46	lipopolysaccharide	22
ALI	44	intensive care unit	21
gas exchange	44	lung recruitment	21
tidal volume	44	apoptosis	20
lung	42	berlin definition	20
children	41	outcomes	20
pediatrics	39	transpulmonary pressure	20
respiratory mechanics	38		

O: Number of occurrences

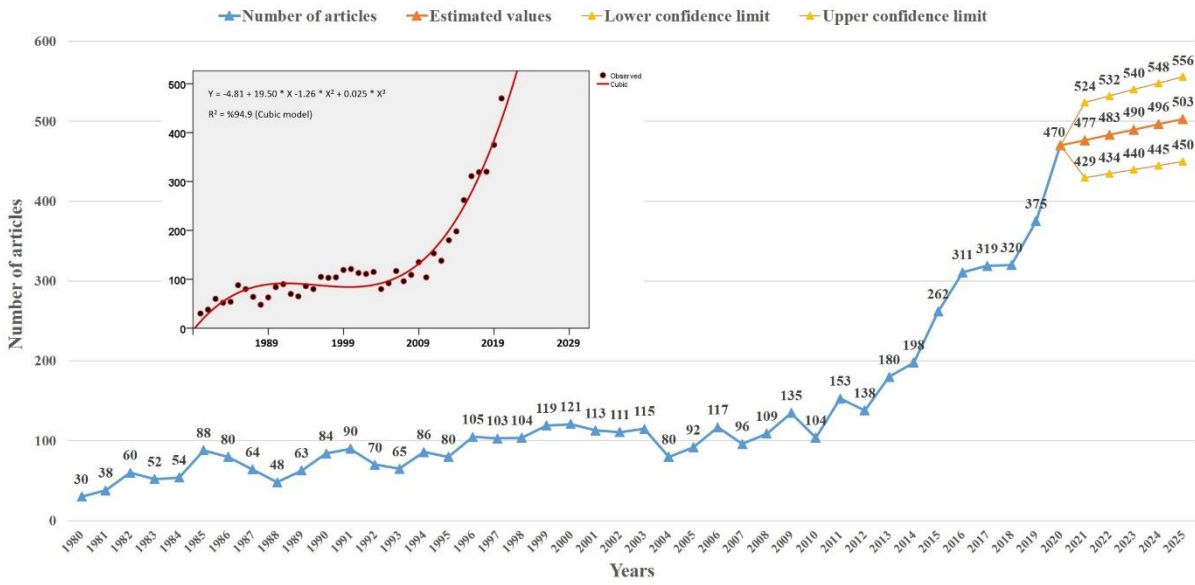


Figure 1: The distribution of ARDS articles by years and the regression line for the estimation of the number of publications in the following years

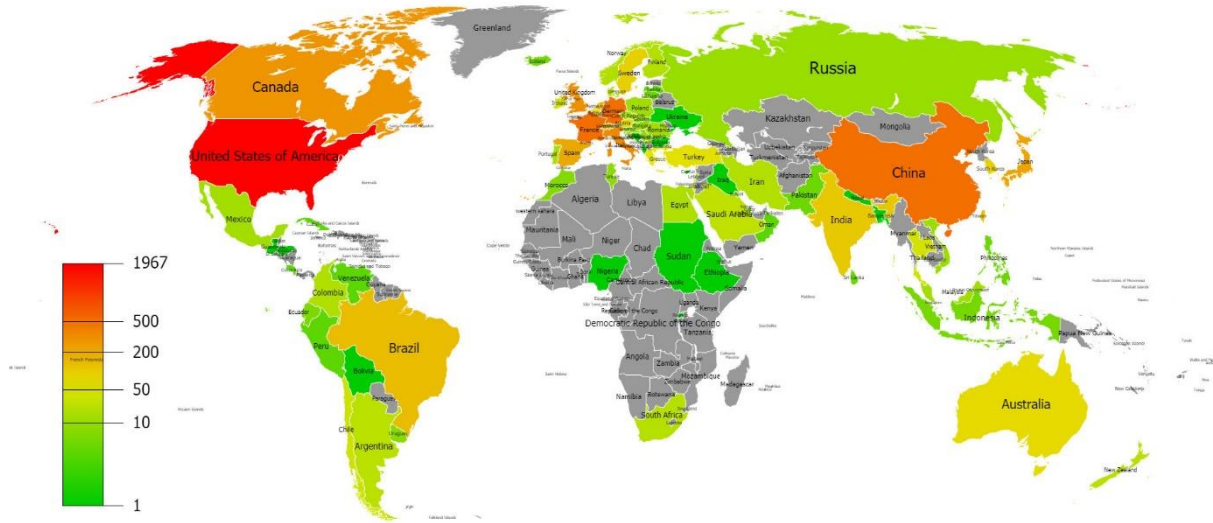


Figure 2: World map showing the distribution of articles on ARDS by Country Footnote: The number of articles for countries increases from green to red in the indicator at the bottom left of the figure

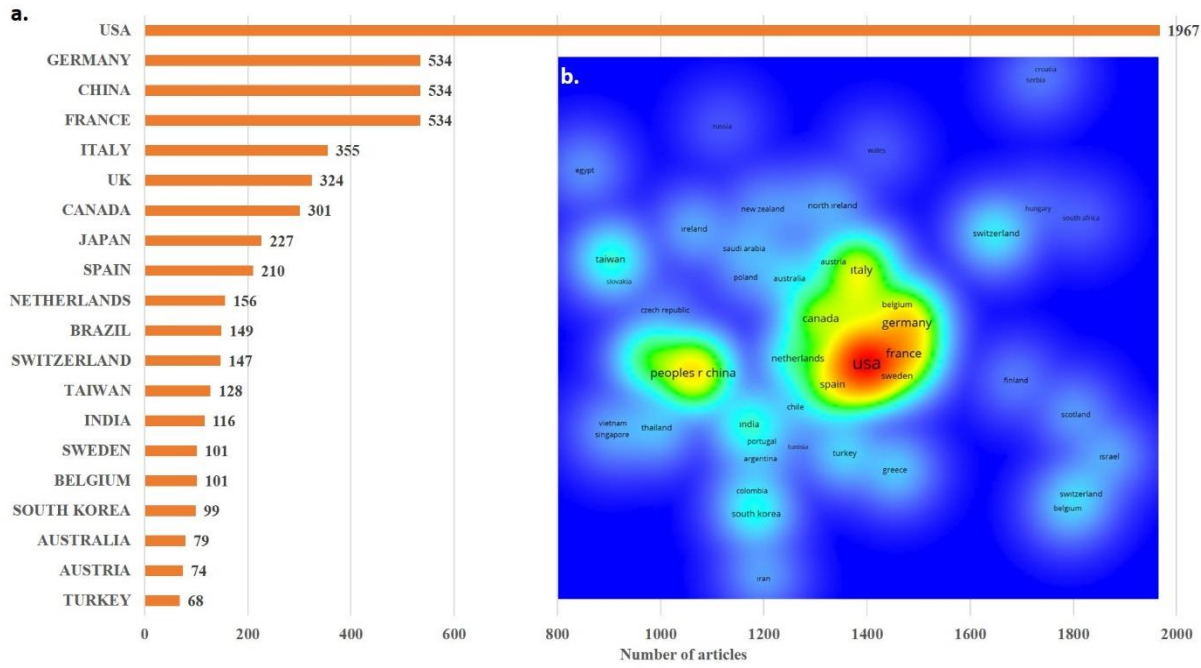


Figure 3: (a) Bar chart for the top 20 countries producing the most articles on ARDS (b) Density visualization map for international cooperation of worldwide countries on ARDS

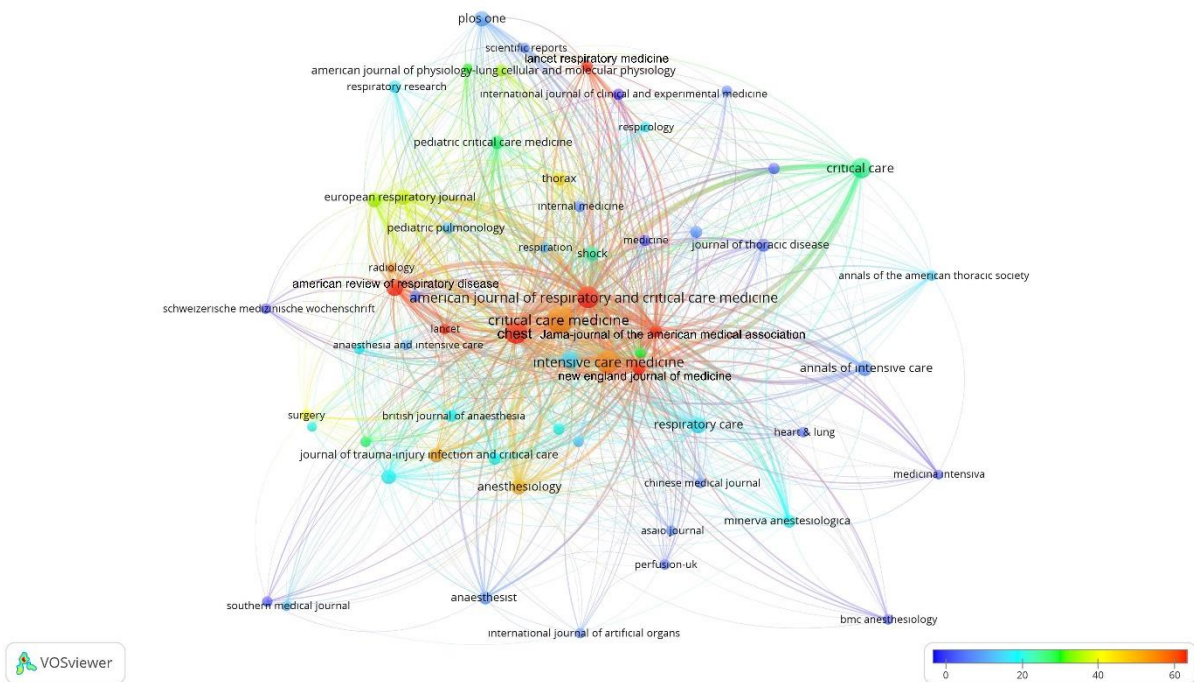


Figure 4: Network visualization map for citation analysis of journals that produce publications on ARDS Footnote: The number of citations from blue to red (blue-green-yellow-red) increases, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater

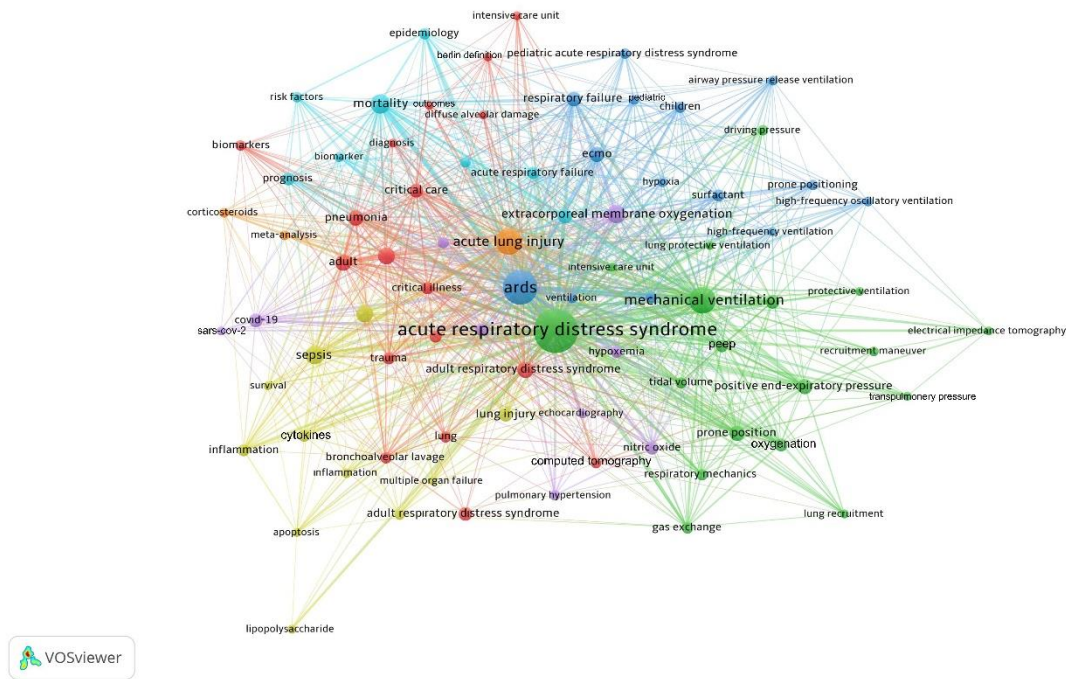


Figure 5: Network visualization map for cluster analysis based on keyword analysis on ARDS Footnote: The colors indicate the clusters, the size of the circle area suggests that the number of articles produced is greater, and the thickness of the lines indicates the strength of a relationship

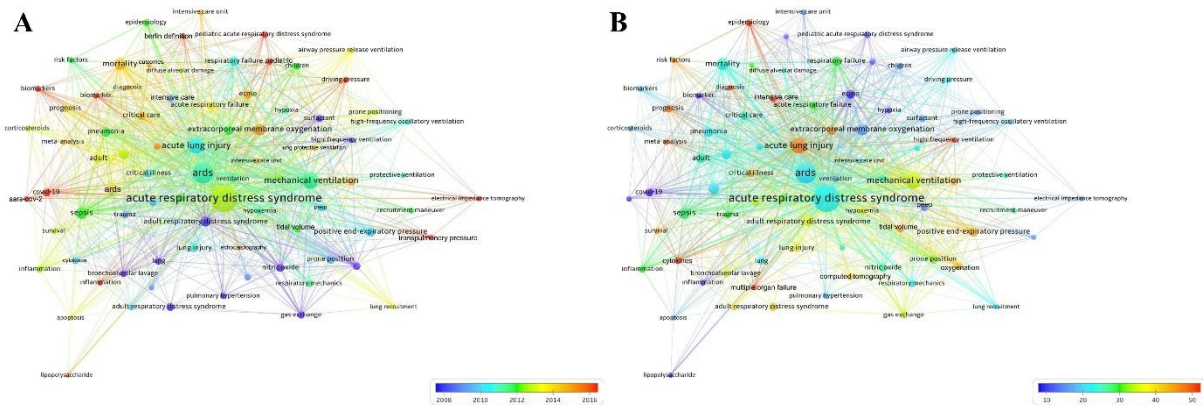


Figure 6: (a) Network visualization map for trends based on keyword analysis on ARDS Footnote: Indicator shows current articles from blue to red, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater (b) Network visualization map for citations based on keyword analysis on ARDS Footnote: The number of citations from blue to red (blue-green-yellow-red) increases, the size of the circle area indicates that the number of articles produced is greater

DISCUSSION

Our findings indicated that the number of articles published on ARDS increased with every passing day. Less than 100 articles per year had been published until 1996. Articles between the range of 100-200 had been published every year between 1996 and 2013. The number of articles, which was limited initially, increased significantly and reached 470 in 2020. According to the regression analysis results, this increasing trend is believed to continue in the upcoming years. It is considered that the increase in 1996 resulted from the ARDS definition following the American-European Consensus, and the increase in 2013 resulted from the revised definition of Berlin ARDS. The remarkable rise in the number of articles, particularly in the last two years, maybe related to ARDS development due to COVID-19. ARDS is the most common complication among the reasons for admission to the intensive care unit due to COVID-19 (4). The pandemic is found to be instrumental in publication productivity on ARDS. The number of articles on ARDS during the pandemic has increased due to the rise in the prevalence of ARDS in patients followed for COVID-19 pneumonia and concordantly in the requirement of intensive care in these patients. While the risk factors and clinical manifestations of ARDS that develop due to COVID-19 are not yet fully identified, it is considered that it has a more different process and clinical course than the conventional ARDS (28,29).

A significant correlation has been established between the economic potential of a country and its publication productivity in several bibliometric research in the literature (12,13). Our study also detected that the countries publishing the highest number of articles on ARDS are developed countries or have a strong economy, which made us consider that the most important factor in publication productivity is the level of development.

The journals with the most publications were found respectively as the Critical Care Medicine, Intensive Care Medicine, Chest, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Critical Care, Journal of Critical Care, American Review of Respiratory Disease, Respiratory Care, and Anesthesiology. We suggest these journals to authors wishing to do research and publish articles on ARDS. When the journals generating at least 15 articles were evaluated in regard to the number of citations per articles, the journals receiving an average of 50 and over 50 citations were respectively found to be the New England Journal of Medicine, Jama-Journal of the American Medical Association, Lancet Respiratory Medicine, Lancet, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Review of Respiratory Disease, Chest, Radiology, Intensive Care Medicine, Critical Care Medicine, Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care, and Anesthesiology. These journals stand out as high-impact journals. We suggest these journals to authors who wish to reach a higher impact with their articles.

When the articles analyzed were reviewed according to the total number of citations, the first most cited article was determined as the study by Brower et al. (2000) (AcuteRespiratoryDistressSyndrome Network) titled "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome" and published in the New England Journal of Medicine (6). The following most influential study was that of Ranieri et al. (2012) (ARDS Definition Task Force) that constituted the Berlin definition of ARDS and was published in JAMA (2). The third most cited article was the study by Amato et al. (1998) titled "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome" and published in the New England Journal of Medicine (25). The fourth most cited article was the study by Xu, Z. et al. titled "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome" and published in Lancet Respiratory

Medicine's journal in 2020 (28). When the articles were assessed according to the number of citations per year, the most useful article was that of Xu, Z. et al. (2020) (28). The second most effective article was by Wu et al. (2020), titled "Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China" and published in JAMA Internal Medicine (29). The most influential studies after the ones mentioned above were found respectively as those by Ranieri et al., Brower et al., Bellani et al., Ranucci et al., Guerin et al., and Cavalli et al. (2,6,7,27,30,31). The first 11 articles receiving the highest number of co-citations were confirmed respectively as follows: Bernard (1994), Ranieri (2012), Brower (2000), Murray (1988), Ashbaugh (1967), Ware (2000), Rubenfeld (2005), Bellani (2016), Amato (1998), Knaus (1985), and Guerin (2013) (1,2,6,7,21-27). It can be recommended for the researchers and clinicians interested in this subject to read these articles.

When the keyword analysis findings were evaluated, it was seen that there emerged 6 clusters as a result of cluster analysis. When studies conducted until today were evaluated in the literature, the subjects could be said to have clustered around mechanical ventilation-prone position, sepsis, pneumonia, pediatric-ECMO, mortality-epidemiology, and COVID-19.

According to the result of trend keyword analysis, the most studied keywords in recent years were determined as SARS-COV-2, COVID-19, electrical impedance tomography, Berlin definition, transpulmonary pressure, driving pressure, pediatric biomarkers, and inflammation. The most cited keywords were cytokines, epidemiology, high-frequency ventilation, intensive care, meta-analysis, diagnosis, prognosis, and multiple organ failure.

Scanning of the literature revealed only two different bibliometric studies on the treatment of ARDS and the topic of ALI/ARDS. Wang et al. (2020) focused on only studies regarding the treatment of ARDS (32). Wang et

al. (2020) analyzed a 10-year process (2009-2019) on ALI and ARDS (33). This study that we conducted is more comprehensive in terms of the publishing process and statistical analyses than the studies in the literature. The study analyzed the period between 1980 and 2020 and evaluated the citations, co-citations, keyword analyses, and world countries cooperation analyses thoroughly.

A limitation of the study is that we only used the WoS index. PubMed was not preferred since citation and co-citation analyses cannot be performed on the PubMed database. Scopus database indexes low-impact journals. WoS database is preferred more for bibliometric analysis since it indexes articles published in high-impact journals (15,17). WoS database has been used in most of the studies conducted recently in the literature (8-19).

In this comprehensive study we conducted on ARDS, a topic that seems to be studied with many articles day by day, a summarized information of 5402 articles published between 1980 and 2020 was presented. A marked increase could be observed in the number of studies in the last two years with the effect of COVID-19. We think that the number of studies has increased due to other systemic involvement of COVID-19 and these studies should be examined bibliometrically. In this context, we think that the relationship between COVID-19 and diseases such as cerebrovascular disease, coronary artery disease can be investigated bibliometrically. Countries with the most significant contribution to ARDS were the USA, Germany, France, and China. Critical Care Medicine published the highest number of articles. The journal receiving the most citations per article was the New England Journal of Medicine. We believe that this present article will be a useful guide to clinicians and researchers on the subject regarding the global output of ARDS.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Support and Acknowledgment: There is no financial support for this study.

Researchers' Contribution Rate Statement: Authors declare that they have contributed equally to the article

Ethics Committe Aproval: No-need ethic approval.

REFERENCES

1. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M at al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care*. 2017;62(1):113-22.
2. Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
3. Camporota L, Ranieri VM. What's new in the "Berlin" definition of acute respiratory distress syndrome? *Minerva Anestesiologica*. 2012;78(10):1162-6.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
5. Squara P, Dhainaut J-F, Artigas A, Carlet J. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(10):1018-28.
6. Network ARDS. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1301-8.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
8. Golpinar M, Demir E. Global research output of the cerebellum: Yesterday, today, and tomorrow. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2020;69(3):155-65.
9. Muslu Ü, Demir E. Development of rhinoplasty: yesterday and today. *Med Sci*. 2019;23(97):294-301.
10. Doğan G. The effect of religious beliefs on the publication productivity of countries in circumcision: a comprehensive bibliometric view. *Journal of Religion and Health*. 2020;59(2):1126-36.
11. Demir E, Comba A. The evolution of celiac disease publications: a holistic approach with bibliometric analysis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)* 2020;189(1):267-76.
12. Doğan G, Kayır S. Global scientific outputs of brain death publications and evaluation according to the religions of countries. *Journal of Religion and Health*. 2020;59(1):96-112.
13. Demir E, Yaşar E, Özkoçak V, Yıldırım E. The evolution of the field of legal medicine: A holistic investigation of global outputs with bibliometric analysis. *J Forensic Leg Med*. 2020;69:101885.
14. Doğan G, İpek H. The development of necrotizing enterocolitis publications: a holistic evolution of global literature with bibliometric analysis. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2020;30(03):293-303.
15. Kiraz M, Demir E. A Bibliometric analysis of publications on spinal cord injury during 1980–2018. *World Neurosurgery*. 2020;136:e504-e513.
16. Doğan G, İpek H. The evolution of hypospadias publications: A bibliometric approach. *Rev Int Androl*. 2020:S1698-031X(20)30023-6.
17. Demir E, Akmeşe Ö, Erbay H, Taylan-Özkan A, Mumcuoğlu K. Bibliometric analysis of publications on house dust mites during 1980-2018. *Allergologia Et Immunopathologia*. 2020;48(4):374-83.
18. Doğan G, Karaca O. A bibliometric analysis of the field of anesthesia during 2009-2018. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2020;70(2):140-52.

19. Karaca O, Guldogan CE. A bibliometric analysis of publications on trauma in critical care medicine during 1980-2018: a holistic view. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2020;26(2):287-95.
20. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84(2):523-38.
21. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-3.
22. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*. 1967;290(7511):319-23.
23. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1334-49.
24. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1685-93.
25. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(6):347-54.
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II-A Severity of disease classification system: Reply. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-29.
27. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(23):2159-68.
28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-22.
29. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 2020;180(7):934-43.
30. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-51.
31. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(6):e325-e331.
32. Wang Z-Y, Zhou Z-C, Zheng J, Cong Z-K, Zhu X. Bibliometric analysis of literature on acute respiratory distress syndrome treatments published between 2000 and 2019. Preprint (Version 1) available at Research Square: 16 December 2020. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-127680/v1>
33. Wang C, Wang X, Long X, Xia D, Ben D, Wang Y. Publication trends of research on acute lung injury and acute respiration distress syndrome during 2009-2019: a 10-year bibliometric analysis. *Am J Transl Res*. 2020;12(10):6366-80.

ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BİR İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARI

Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios as an Inflammation Marker in Children and Adolescents with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis

Selin ELMAOĞULLARI¹ , Ashlhan ARASLI YILMAZ¹ , Şenay SAVAŞ ERDEVE¹ ,

Semra ÇETİNKAYA¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Hashimoto tiroiditi, tiroit bezine karşı oluşmuş antikorlar aracılığıyla gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı inflamasyonu göstermede kullanılan parametrelerdir. Bu çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditli çocuk ve adölesanlarda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı kullanılarak sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 8-18 arasında olan, 6 aydır ötiroid durumda olduğu bilinen 72 Hashimoto tiroiditli olgunun nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları bilinen ek hastalığı olmayan 50 kontrol ile karşılaştırıldı. Hashimoto tiroiditli olgular, kendi arasında levotiroksin tedavisiyle ötiroid olanlar ve tanıdan itibaren ilaçsız ötiroid olanlar ve tiroit stimulan hormon düzeyi $<2.5 \mu\text{U/mL}$ ve $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$ olanlar şeklinde ayrıca gruplandırıldı.

Bulgular: Hashimoto tiroiditi tanımlı olgularda (yaş ortalaması 13.87 ± 2.88 yıl, %90.2'si kız) kontrol grubuna göre nötrofil/lenfosit oranında farklılık olmadığı ancak platelet/lenfosit oranının arttığı saptandı (138.61 ± 44.28 'e karşı 116.63 ± 31.48 , $p=0.003$). Olguların %61.2'si ($n=44$) levotiroksin tedavisiyle ötiroid iken geri kalanlar tanıdan itibaren ilaçsız ötiroiddi. Hashimoto tiroiditli olgular arasında levotiroksin tedavisi alma durumuna göre nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarında farklılık gözlenmezken, tiroit stimulan hormon düzeyi $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$ olan Hashimoto tiroiditli olgularda nötrofil/lenfosit oranı daha düşük bulundu.

Sonuç: Ötiroid Hashimoto tiroiditli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubuna göre platelet/lenfosit oranının artması inflamasyonun tiroit bezine lokalize kalmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, ötiroid, çocuk, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı

Objective: Hashimoto thyroiditis is a chronic inflammatory disease caused by antibodies against the thyroid gland. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are parameters used to show inflammation. In this study, it was planned to evaluate systemic inflammation using neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in children and adolescents with euthyroid Hashimoto thyroiditis.

Material and Methods: The neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios of 72 patients with Hashimoto thyroiditis between the ages of 8-18 years, known to be in the euthyroid state for 6 months, were compared with 50 controls without known additional disease. Patients with Hashimoto thyroiditis were also grouped among themselves as those who received and who did not receive levothyroxine treatment and those with a thyroid stimulating hormone level of $<2.5 \mu\text{U/mL}$ or $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$.

Results: Neutrophil/lymphocyte ratio was not different, but platelet/lymphocyte ratio was increased (138.61 ± 44.28 vs 116.63 ± 31.48 , $p = 0.003$) in the Hashimoto thyroiditis group (mean age 13.87 ± 2.88 years, 90.2% female). 61.2% ($n = 44$) of the cases were euthyroid with levothyroxine treatment and the rest were euthyroid without treatment since diagnosis. While there was no difference in neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio according to the status of receiving levothyroxine treatment, neutrophil/lymphocyte ratio was found to be lower in patients with Hashimoto thyroiditis with a thyroid stimulating hormone level of $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$.

Conclusion: The increase in the platelet/lymphocyte ratio in children and adolescents with euthyroid Hashimoto thyroiditis, compared to the control group, suggests that the inflammation is not localized to the thyroid gland.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, euthyroid, children, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio



Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Altındağ, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 5808862
Geliş Tarihi / Received: 13.04.2021

Dr. Selin ELMAOĞULLARI
E-posta / E-mail: selmaogullari@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 22.05.2021

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir (1). Aynı zamanda tüm yaş gruplarındaki en yaygın otoimmün hastalıktır. Çocuk ve adolesanlarda HT sıklığı %1-2 olarak bildirilmektedir (2). Anti tiroit peroksidaz (anti TPO), anti tiroglobulin (anti TG) ve/veya tiroit stimulan hormon (TSH) reseptör antikoları gibi tiroit bezine spesifik antijenlere karşı oluşmuş antikolar aracılığıyla gelişen intratiroidal lenfosit infiltrasyonu ve tiroit hasarı olguların büyük kısmında hipotiroidiye daha az oranda da subklinik hipotiroidi ve Hashitoksikoza neden olmaktadır. Olguların yaklaşık %10'u ise tanıda ötiroiddir (3).

Tam kan sayımından basitçe hesaplanabilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) inflamasyonu göstermede kullanılan parametrelerdir. Pek çok metabolik ve endokrinolojik hastalıkta NLO ve PLO'nun arttığı bildirilmiştir (4-6). Hipotiroidi ve hipertiroidinin sistemik etkileri kapsamlıca tanımlanmıştır ancak ötiroid HT'li olgularda tiroit bezindeki inflamatuvar süreç devam etmektedir. Ötiroid HT'li olgularda kardiyovasküler etkilenim ve lipid profiline yönelik çalışmalar ötiroid HT'inde inflamasyonun tiroit beziyle sınırlı kalmadığını düşündürmektedir (7-9). Bu çalışmada tedavisiz veya levotiroksin tedavisiyle ötiroid durumda olan HT'li olguların NLO ve PLO oranları kontrol grubuyla karşılaştırılarak ötiroid HT'li çocuk ve adolesanlardaki sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji polikliniğinde otoimmün tiroidit tanısıyla takibi yapılmış 8-18 yaş arasındaki olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu'ndan onam alındı (Tarih: 18.02.2021, sayı no: 2020-KAEK-141/109). Anti TPO pozitifliği (>60 IU/mL) ve/veya anti TG pozitifliğine (>60 IU/ml) ek olarak otoimmün tiroiditle uyumlu sonografik bulgulardan (parankimal ekojenitede azalma, parankimde düzensizlik, heterojenite veya noduler görünüm) birinin olması HT olarak tanımlandı (10). Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) 85 persantilin altında olup, tetkik edildiği sırada enfeksiyon bulgusu olmayan, bilinen diğer otoimmün ya da kronik hastalığı olmayan ve levotiroksin dışında tedavi kullanmayan HT'li olgulardan son 6 aydaki TSH değerleri 5 µU/mL'nin altında olanlar çalışmaya dahil edildi. Hashimoto tiroiditli olgular, kendi arasında levotiroksin tedavisiyle ötiroid olanlar ve tanıdan itibaren ilaçsız ötiroid olanlar ve tiroit stimulan hormon düzeyi <2.5 µU/mL ve 2.5-5.0 µU/mL olanlar şeklinde ayrıca gruplandırıldı. Tam kan sayımı ölçümlerinden lökosit, nötrofil, lenfosit ve platelet sayısına ek olarak ortalama platelet hacmi (OPH) ve platelet dağılım genişliği (PDG) not edilerek nötrofil sayısının lenfosit bölünmesi ile NLO, platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle PLO elde edildi. Kontrol grubu olarak 8-18 yaş arasında, VKİ 85 persantilin altında, tetkik edildiği sırada enfeksiyon bulgusu olmayan, hipotiroidisi, tiroit antikor pozitifliği veya bilinen diğer kronik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir tedavi kullanmayan 50 olgunun tam kan sayımı parametreleri değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, OPH, PDG, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama±standard deviasyon (SD), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grubu karşılaştırmak için Student' t ve Mann-Whitney U testleri sırasıyla normal ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-

kare ve Fisher' exact testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yetmiş iki HT'li hasta ve 50 kontrolün verileri değerlendirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 13.87 ± 2.88 yıldır ve %90.2'si kızdı. Olguların %72.3'ü ($n=52$) anti TPO ve anti TG pozitifliği, %18.0'i ($n=13$) izole anti TPO pozitifliği, %9.7'si ($n=7$) izole anti TG pozitifliğine eşlik eden sonografik bulgular ile HT tanısı almışlardı. Tiroit ultrasonunda olguların %34.7'sinde ($n=25$) heterojen parankim ve heterojen parankime ek olarak %54.2'sinde ($n=39$) psödonoduler görünüm, %9.7'sinde ($n=7$) multipl milimetrik kistik görünüm ve

%0.14'ünde ($n=1$) solid nodül görünümü mevcuttu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HT grubunun lenfosit sayısının daha düşük, PLO ve PDG'nin ise daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1). HT'li olguların %61.2'si ($n=44$) ortalama 0.77 ± 0.74 mcg/kg/gün dozunda levotiroksin dozu kullanmaktayken, %38.8'i ($n=28$) tanıdan itibaren tedavisiz ötiroiddi. Tedavi ile ötiroid ve tanıdan itibaren tedavisiz ötiroid HT'li olguların tam kan sayımı inflamatuvar belirteçleri arasında fark saptanmadı. HT grubu TSH değeri < 2.5 $\mu\text{U/mL}$ olanlar ve $2.5-5.0$ $\mu\text{U/mL}$ olanlar olarak gruplandırıldığında düşük TSH grubunda NLO'nun arttığı gözlemlendi (Tablo 2). Tiroit fonksiyon testleri ile NLO ve PLO artışının korelasyonu değerlendirildiğinde, TSH ile NLO arasında zayıf negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r = -0.267$, $p = 0.024$).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin ve tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi (n= 72)	Kontrol grubu (n=50)	p
Yaş (yıl)	13.87±2.88	13.51±2.97	0.130
Cinsiyet (Kız/Erkek)	65/7	36/14	0.009
VKİ±SD	0.97±0.11	0.91±0.16	0.952
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	2.67±1.22	2.91±1.29	0.365
sT4 (ng/dl)	1.22±0.16	1.29±0.17	0.093
sT3 (ng/dl)	3.45±1.13	3.87±0.37	0.116
BK ($10^3/\text{mm}^3$)	6.77±1.63	7.03±1.46	0.303
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	3.76±1.43	3.71±1.13	0.839
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2.22±0.48	2.58±0.70	0.002
Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	295.87±63.71	286.52±57.10	0.398
OPH (fL)	9.36±1.62	9.37±1.15	0.480
PDG (%)	29.03±16.54	23.0±11.14	0.023
NLO	1.79±0.91	1.55±0.68	0.146
PLO	138.61±44.28	116.63±31.48	0.003

VKİ±SD: vücut kitle indeksi standart deviasyon, TSH: tiroit stimule edici hormon, sT4: serbest tiroksin, serbest T3: serbest triiyodotironin, BK: beyaz küre, OPH: ortalama platelet hacmi, PDG: platelet dağılım genişliği, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı

Tablo 2: Levotiroksin tedavisiyle ötiroid olan ve tanıdan itibaren tedavisiz ötiroid olarak izlenen olguların ve TSH <2.5 ve TSH 2.5-5 µU/mL olan HT'li olguların tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Tedavi (+) n=44	Tedavi (-) n=28	p	TSH <2.5 µU/mL n=34	TSH ≥2.5 µU/mL n=38	p
Yaş (yıl)	13.87±2.77	13.86±3.10	0.968	14.39 ±2.56	13.40±3.10	0.204
Cinsiyet (K/E)	39/5	26/2	0.067	30/4	34/3	0.570
VKİ±SD	-0.31±0.90	-0.65±1.06	0.158	-0.49±0.96	-0.39±1.00	0.667
TSH (µU/mL)	2.88±1.24	2.34±1.13	0.058	1.59±0.45	3.63±0.82	<0.001
sT4 (ng/dl)	1.24±0.18	1.20±0.12	0.227	1.24±0.16	1.21±0.16	0.496
sT3 (ng/dl)	3.17±1.60	3.68±0.36	0.753	3.34±1.19	3.59±1.05	0.309
BK (10 ³ /mm ³)	6.77±1.63	6.98±1.79	0.436	7.14±1.83	6.44±1.36	0.131
N (10 ³ /mm ³)	3.76±1.43	4.03±1.52	0.175	4.15±1.50	3.41±1.30	0.013
L (10 ³ /mm ³)	2.22±0.48	2.21±0.50	0.939	2.20±0.54	2.23±0.43	0.802
Plt (10 ³ /mm ³)	295.87±63.71	285.85±57.54	0.274	294.64±63.37	296.97±64.84	0.878
OPH (fL)	9.36±1.62	9.37±1.80	0.711	9.56±1.88	9.18±1.34	0.565
PDG (%)	29.03±16.54	29.07±16.52	0.690	29.23±16.14	28.85±17.10	0.813
NLO	1.79±0.91	1.88±0.82	0.198	1.96±0.81	1.64±0.98	0.016
PLO	138.61±44.28	6.98±1.79	0.436	138.03±34.89	139.13±51.73	0.477

TSH: tiroit stimule edici hormon, HT: Hashimoto tiroiditi, K/E: kız/erkek, VKİ SD: vücut kitle indeksi standart deviasyon, sT4: serbest tiroksin, serbest T3: serbest triiyodotironin, BK: beyaz küre, N: nötrofil, L: lenfosit, Plt: platelet, OPH: ortalama platelet hacmi, PDG: platelet dağılım genişliği, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı

TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditinin 1912 yılında histolojik olarak tanımlanmasından itibaren fizyopatolojisini açıklamaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Hastalıkla ilişkilendirilen genetik ve çevresel faktör sayısı gün geçtikçe artmaktadır (11). Primer başlatıcı ve işleyen immün kaskad farklı olabirse de tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu guatr ya da atrofiyle sonuçlanacak sitokin aracılı tiroit epitel hasarına neden olur (12). Ancak HT'de inflamasyonun etkileri, bozulan tiroit fonksiyonlarından bağımsız olarak, tiroit bezine lokalize kalmamaktadır. Ötiroid HT'li olgularda oksidatif stres belirteçlerinin artması ve artmış tiroit ilişkili yaşam kalitesi skorları (ThyPRO) ölçümleri tiroit antikor

ilişkili sistemik inflamasyon varlığını desteklemektedir (13,14).

Çalışmamızda ötiroid HT'li olgularda sistemik etkilenimin göstergesi olarak PLO'da artış saptanırken NLO'da anlamlı farklılık gözlenmedi. NLO ve PLO sistemik inflamasyon yükünü göstermede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir (15). Subakut tiroiditi de içeren pek çok inflamatuvar hastalıkta NLO ve PLO'nun C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızıyla korele şekilde arttığı hatta diferansiye tiroit tümörlerinde prognozu öngörmede CRP'den üstün olduğu gösterilmiştir (16-20). HT'li erişkinlerde yapılmış çalışmalarda hem ötiroid hem de hipotiroidik HT'nde NLO'nun arttığı gösterilmiştir (21-23). Ötiroid HT'li 145 erişkin olgunun değerlendirildiği bir çalışmada NLO artışına ek olarak PLO'da da artış

saptanmıştır (22). Subklinik hipotiroidik veya hipotiroidik HT'li 121 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise HT'li olgularda PLO oranı kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve literatürle ters düşen bu bulgu çalışmanın retrospektif yapısı ve hasta sayısının azlığına bağlanmıştır (23). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla HT'li çocuk ve adölesanlarda NLO ve PLO'nun değerlendirildiği ilk çalışma olup NLO'da artış olmaması HT'li erişkin hastaların verileriyle çelişmektedir. HT kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve uzamış inflamasyonun NLO üzerindeki kümülatif etkisi tam bilinmemektedir. Romatoid artritli hastalarda, hastalığın süresi NLO ile korele bulunmuştur (24). Çalışmamızda ve erişkin HT çalışmalarında hastalık süresi belirtilmemiş olmakla beraber çocuk ve adölesanlarda NLO'da değişiklik olmaması inflamasyonun erişkinlere göre daha yakın geçmişte başlamış olmasıyla ilişkili olabilir.

Hipotiroidik hastalarda levotiroksin replasman tedavisinin oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu azalttığı bilinmektedir (25). Ancak hipotiroidi dışında levotiroksinin inflamasyon ve HT seyri üzerine etkileri net değildir (26,27). Bilge M. ve arkadaşları ötiroid HT'li erişkin hastalarda levotiroksin tedavisi alanlarda NLO ve PLO'nun daha düşük bulmuş ve bunu levotiroksinin inflamasyon üzerinde muhtemel düzenleyici etkisi olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (22). Çalışmamızda HT'li olgular arasında levotiroksin kullanımı ile ilişkili NLO ve PLO'da anlamlı farklılık saptanmadı. Bazı yazarlar TSH referans aralığının üst sınırını 2.5 µUI/ml kabul etmektedir (28). Çalışmamızda TSH değeri 2.5- 5.0 µUI/ml olan olgularda beklenenin aksine NLO daha düşük bulundu ve TSH ile NLO arasında zayıf negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ancak, çalışmamızın retrospektif yapısı, hasta örneklemimizin yeterince büyük olmaması ve olgularda HT'nin tam başlangıç süresinin bilinmemesi nedeniyle levotiroksin ve TSH düzeyinin inflamasyon üzerine etkilerini yorumlamak için ileri araştırmalar gereklidir.

Çalışmanın geriye dönük yapısı ve HT'li hasta takibimizde tanı sonrası rutin tiroit antikor titre takibi yapılmaması nedeniyle olguların antikor titreleri diğer verilerle karşılaştırılmadı. Tiroit antikor pozitif ötiroid HT'li olguların patolojiyle tanı almış tiroit antikor negatif HT'li olgularla karşılaştırıldığı bir çalışmada artmış ThyPRO skoru yüksek antikor titreleri ile ilişkili bulunmuştur (29). HT'inde NLO ve PLO'nun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise sistemik inflamasyonun derecesi ile tiroit antikor titreleri arasında korelasyon saptanmamıştır (22).

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla HT'li çocuk ve adölesanlarda NLO ve PLO değerleriyle ilgili daha önce yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Ötiroid HT'li çocuk ve adölesanlarda kontrol grubuna göre PLO değerinin artması inflamasyonun tiroit bezine lokalize kalmadığını düşündürmektedir. Ötiroid vakalarda levotiroksin kullanımı ve TSH'yı 2.5 µUI/ml altında tutmanın sistemik inflamasyonu azaltmada yararı görünmemekle birlikte bu konuda daha fazla hastanın incelendiği ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: SE, AAY, ŞSE ve SÇ çalışmayı tasarlamış, bulguları yorumlamış; SE ve AAY verileri toplayıp makaleyi yazmış; SE ve SÇ gözden geçirme ve düzeltmeleri yapmıştır. Tüm yazarlar makaleyi okumuş ve mevcut haliyle onaylamıştır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onam: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 18.02.2021, sayı no: 2020-KAEK-141/109.

KAYNAKLAR

1. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2021.
2. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: are they associated? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:565.
3. Rajamanickam R, Shanmugavelu L, Subramanian S, Prasad HK, Krishnamoorthy N. Hashimoto's thyroiditis in South Indian Centre. *Indian J Pediatr*. 2016;83(11):1227-31.
4. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304.
5. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420-7.
6. Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, Tulubas F, Demirkol M, Erdogan M et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in obese adolescents. *Northern Clinics of İstanbul*. 2015;2(2):87-91.
7. Azak E, Uçaktürk SA, Çetin İ, Gürsu HA, Mengen E, Pamuk U. Subclinical myocardial dysfunction demonstrated by speckle tracking echocardiography in children with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(4):410-8.
8. Yetkin DO, Dogantekin B. The lipid parameters and lipoprotein (A) excess in Hashimoto thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:952729.
9. Vatan MB, Varım C, Ağaç MT, Varım P, Çakar MA, Aksoy M et al. Echocardiographic evaluation of biventricular function in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Med Princ Pract*. 2016;25(2):143-9.
10. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
11. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA). MDText.com, Inc, 2000.
12. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):883-90.
13. Elsherbiny TM. Thyroid autoimmunity is associated with hypothyroid-like symptoms compared with nonautoimmune benign thyroid diseases using a thyroid-specific questionnaire. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31(4):683-8.
14. Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2015;48(3):916-23.
15. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010;13(3):170-6.
16. Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(9):e23000.
17. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372-6.
18. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of

- disease severity. Bratisl Lek Listy. 2015;116(4):213-7.
19. Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul.* 2017;51(3):131-6.
20. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci.* 2020;36(2):240-5.
21. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(12):1065-8.
22. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvaci A. Neutrophil- and platelet- to lymphocyte ratio in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(8):545-9.
23. Onalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Biomed.* 2020;91(2):310-4.
24. Fawzy RM, Said EA, Mansour AI. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 2017;39(4):203-6.
25. Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C, Kafesciler SO, Degirmenci PB, Taneli F et al. Down-regulation of the auto-aggressive processes in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis following substitutive treatment with L-thyroxine. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(1):27-32.
26. Stuijver DJ, Elbers LP, van Zaane B, Dekkers OM, Spek CA, Gerdes VE, et al. The effect of levothyroxine on expression of inflammation-related genes in healthy subjects: a controlled randomized crossover study. *Horm Metab Res.* 2014;46(11):789-93.
27. Bavarsad K, Saadat S, Mohammadian Roshan N, Hadjzadeh MA, Boskabady MH. Effects of levothyroxine on lung inflammation, oxidative stress and pathology in a rat model of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;277:103437.
28. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51(8):1480-6.
29. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(8):427-33.

POPLİTEAL ARTER ANEVİRİZMA CERRAHİSİNDE POSTERİOR VE MEDİAL YAKLAŞIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Posterior and Medial Approaches in Popliteal Artery Aneurysm Surgery

Ufuk SAYAR¹ , Muhammed Onur HANEDAN¹ , Mehmet Ali YÜRÜK¹ ,
Aşkın KILIÇ¹ , Ali Kemal ARSLAN¹ , İlker MATARACI¹ 

¹ SBÜ Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Tromboz, distal embolizasyon ve rüptür gibi semptomlara yol açabilen ya da asemptomatik olan popliteal arter anevrizmalarındaki cerrahi yaklaşımlarımızın erken ve geç dönem sonuçlarını karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde Mart 2009 - Mart 2020 tarihleri arasında popliteal arter anevrizması nedeniyle cerrahi uygulanan 30 hastadaki 31 anevrizma çalışmaya dahil edildi. Popliteal anevrizma çapı 2 cm ve üzeri olan hastalar operasyona alındı. Hastalar greft açıklığı ve mortalite açısından takip edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 69.66±12.18 olan hastaların %83.9 (n=26)'u erkek idi. Ortalama anevrizma çapı 47.53±19.59 mm olarak saptandı. Erken mortalite açısından iki yaklaşım arasında fark bulunamadı. Sağ kalım incelendiğinde ise bir ve beş yıllık sağ kalım posterior ve medial yaklaşımda sırasıyla %88, %58 ve %70, %63 idi. Ortalama sağ kalım süresi posterior yaklaşımda 72.39±11.66 ay iken medial yaklaşımda 75.83±16.07 ay idi. Her iki grup arasında uzun dönem sağ kalım bakımından fark yoktu (p=0.95). Uzun dönem greft açıklığı karşılaştırıldığında posterior ve medial yaklaşımlar için bir, beş ve dokuz yıllık açıklık oranları sırasıyla %75, %75, %54 ve %68, %58, %29 idi. İki grup arasında fark yoktu (p=0.46). Safen ven greftlerinin prostetik materyale göre daha uzun açık kaldığı gözlemlendi (p=0.047).

Sonuç: Popliteal arter anevrizma cerrahisinde medial ve posterior yaklaşımlar arasında mortalite ve greft açıklığı bakımından fark olmamakla birlikte cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak safen ven greft açıklığı prostetik greftlere üstündür.

Anahtar Kelimeler: Popliteal anevrizma, posterior yaklaşım, medial yaklaşım

Objective: We compared the early and late results of our surgical approaches in popliteal artery aneurysms that can cause symptoms such as thrombosis, distal embolization and rupture or are asymptomatic.

Material and Methods: Thirty-one aneurysms in 30 patients who underwent surgery for popliteal artery aneurysm in our clinic between March 2009 and March 2020 were included in the study. Patients with a popliteal aneurysm diameter of 2 cm or greater were operated. The patients were followed for graft patency and mortality.

Results: The mean age of the patients was 69.66±12.18 years and most of them were male (n=26, 83.9%). The mean aneurysm diameter was 47.53±19.59 mm. There was no difference between the two approaches in terms of early mortality. When survival was investigated, one and five years of survival were 88%, 58%, and 70%, 63% in the posterior and medial approaches, respectively. The mean survival time was 72.39±11.66 months in the posterior approach and 75.83±16.07 months in the medial approach. There was no difference in long-term survival between the two groups (p=0.95). When comparing long-term graft patency, one, five and nine-year patency rates for the posterior and medial approaches were 75%, 75%, 54%, and 68%, 58%, 29%, respectively. There was no difference between the two groups (p=0.46). Saphenous vein grafts were observed to remain patent longer than prosthetic materials (p=0.047).

Conclusion: Although there is no difference between medial and posterior approaches in terms of mortality and graft patency in popliteal artery aneurysm surgery, saphenous vein graft patency is superior to prosthetic grafts regardless of the surgical approach.

Keywords: Popliteal aneurism, posterior approach, medial approach



Yazışma Adresi / Correspondence:
SBÜ Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH, KDC Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 462 2311907
Geliş Tarihi / Received: 07.02.2021

Dr. Ufuk SAYAR
E-posta / E-mail: drufuksayar@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 22.05.2021

GİRİŞ

En sık gözlenen periferik arter anevrizması olan popliteal arter anevrizması arter dış çapının normal proksimal arter çapından 1.5 kat fazla ya da 2 cm'den büyük olması olarak tanımlanır (1). Ateroskleroz ana etyolojik faktördür. Ancak non-aterosklerotik faktörlerde (Behçet hastalığı, Marfan sendromu, enfeksiyon, travma gibi) popliteal anevrizma gelişiminden sorumlu olabilir (1,2). Popliteal arter anevrizmaları asemptomatik olabilecekleri gibi intermittan klaudikasyon ya da venöz kompresyona ait belirtiler ile semptomatik de olabilirler. Tromboz, distal embolizasyon ve rüptür gibi komplikasyonlar ile akut bacak iskemisine de neden olabilirler (3). Tedavide birincil amaç tromboembolizm ve amputasyonu önlemek, ikincil amaç anevrizmanın genişlemesini ve rüptürünü engellemektir (4).

Çalışmamızda popliteal arter anevrizma tedavisindeki cerrahi yaklaşımlarımızın erken ve geç dönem sonuçları karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Mart 2009- Mart 2020 tarihleri arasında popliteal arter anevrizması nedeniyle cerrahi uygulanan 30 hastadaki 31 anevrizma çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için yerel etik kurulundan onay alındı. (SBÜ Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih 17.12.2020; karar no:2020/82)

Tüm hastaların tanısı, klinik değerlendirme ve anevrizma çapı ölçülerek ile konuldu. Anevrizma çapının belirlenmesi için hastalara preoperatif dönemde Duplex ultrasonografi (Toshiba Aplio 300 Toshiba Co. Ltd. Tokyo, Japan) ve Bilgisayarlı Tomografik (BT) anjiyografi (64 kesitli MDCT, Aquilion, Toshiba Tokyo, Japan) kullanıldı. Popliteal anevrizma çapı ≥ 2 cm olan hastalar operasyona alındı. Hastaların postoperatif 1., 6. ve 12. ay fizik muayene ve Duplex ultrasonografi ile

greft açıklığı verileri ve mortalite oranları retrospektif olarak incelendi. Hastaların BT verileri retrospektif olarak değerlendirilerek visseral ve diğer arter anevrizmaları saptandı.

Cerrahi Teknik

Medial Yaklaşım: Hasta supin pozisyona alındı. Alt ekstremiteye dizden hafif fleksiyon ve eksternal rotasyon yaptırıldı. Diz üstü insizyon ile proksimal popliteal arter, diz altı insizyon ile distal popliteal arter explore edildi. Genellikle inflow için proksimal popliteal arter kullanıldı. Anevrizmanın proksimal popliteal arteri de içine aldığı durumda common femoral arter inflow için kullanıldı. Outflow için distal popliteal arter veya tibioperoneal truncus kullanıldı. Popliteal anevrizma proksimal ve distal boynu dönülerek bağlandı. Gastrocnemius kasının başları arasından diz üstünden diz altına tünel oluşturuldu. Büyük anevrizmalara tünel oluşturulmadan önce anevrizma kesesi boşaltıldı ve endoanevrizmorafi uygulandı. Heparinizasyonu takiben safen ven ya da uygun ölçüdeki prostetik greft (politetrafluoroethylene, dacron) ile uç-yan veya uç uca anastomoz yapıldı.

Posterior Yaklaşım: Hasta prone pozisyona alındı. Alt ekstremiteye dizden hafif fleksiyon yaptırıldı. Popliteal fossa "S" şeklinde insizyon ile açıldı. İnsizyonun proksimal kısmı semimembran kasın medial sınırına kadar ilerletildi. İnflow için hastaların tamamında proksimal popliteal arter kullanıldı. İnsizyonun distal kısmı gastrocnemius kasının iki başı arasını içerecek şekilde yapıldı. Böylece outflow için distal popliteal artere ulaşılabilen tibiperoneal trunkusa da ulaşmak mümkün oldu. Heparinizasyonu takiben anevrizma proksimal ve distali kleplendi. Longitudinal arteriotomi ile anevrizma kesesi boşaltıldı. Keseye açılan yan dallar ligate edildi. Safen ven ya da uygun ölçüdeki prostetik greft (politetrafluoroethylene or dacron) ile uç uca interpozisyon yapıldı.

Her iki grupta da distal damar yatağı tromboze olan hastalara distal anastomoz hattı hazırlandıktan sonra tromboembolektomi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik veriler yüzde, sürekli veriler ise ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya gerekli olan yerlerde Fisher'in kesin olasılık testi kullanılmıştır. Sürekli veriler ise bağımsız t testi ile karşılaştırılmıştır. Sağ kalım analizi için Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve log rank testi kullanılmıştır. P değerinin <0.05 olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 69.66±12.18/yıl ve %83.9 (n=26)'u erkek idi. Ortalama anevrizma çapı 47.53±19.59 mm idi. En sık gözlenen fizik muayene

bulgusu Hipertansiyon (n=25, %80.7) idi. Birlikte en çok gözlenen anevrizma karşı taraf popliteal arter anevrizması (n=5, %16.1) oldu. Asendan aort anevrizması (n=4, %12.9) ikinci sıklıkta gözlendi. Posterior ve medial yaklaşım uygulanan hastalar benzer preoperatif bulgulara sahipti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların cerrahi endikasyon ve operasyon detayları Tablo 2'de özetlenmiştir. Asemptomatik (n=4, %12.9) veya intermittant kladikasyonu (n=14, %45.2) olan hastalara elektif cerrahi uygulandı. Kritik ekstremite iskemisi (n=13, %41.9) olan hastalara ise acil cerrahi uygulandı. Asemptomatik hastalarda medial yaklaşım posterior yaklaşıma göre (n=3, %21.4; n=1, %5.9 p=0.30), kritik ekstremite iskemisi olan hastalarda ise posterior yaklaşım medial yaklaşıma göre (n=9, %52.9; n=4, %28.6 p=0.28) daha çok kullanıldı. İntermitant kladikasyonu olan hastalarda iki yaklaşımda (n=7) eşit sayıda kullanıldı.

Tablo 1: Posterior ve medial yaklaşım uygulanan hastaların demografik özellikleri

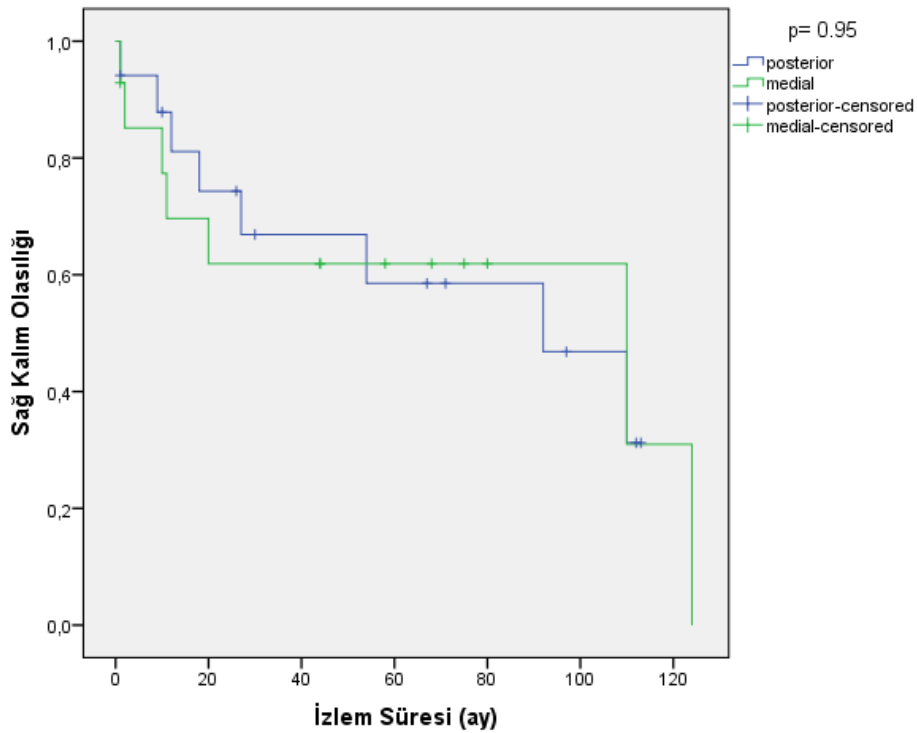
Değişkenler	Posterior yaklaşım (n=17)	Medial yaklaşım (n=14)	p
Erkek	15 (%88.2)	11 (%78.6)	0.64
Yaş (yıl)	67.4±10.2 (51-88)	73.5±13.3 (36-92)	0.17
Anevrizma çapı (mm)	46.1±19.9 (20-90)	49.3±20.8 (23-96)	0.70
HT	15 (%88.2)	10 (%71.4)	0.37
HL	5 (%29.4)	4 (%28.6)	1.00
DM	2 (%11.8)	3 (%21.4)	0.64
Sigara	4 (%23.5)	2 (%14.3)	0.66
Geçirilmiş SVO	1 (%5.9)	1 (%7.1)	1.00
Koroner arter hastalığı	3 (%17.6)	4 (%28.6)	0.67
Karşı bacak PoAA	2 (%11.8)	3 (%21.4)	0.64
Asendan AoA	1 (%5.9)	3 (%21.4)	0.30
Femoral AA	0	1 (%7.1)	0.45
Abdominal AoA	0	3 (%21.4)	0.20

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diayabetes Mellitus, PoAA: Popliteal Arter Anevrizması, AoA: Aort Anevrizması, SVO: Serebro Vasküler Olay

Tablo 2: Posterior ve medial yaklaşım uygulanan hastaların cerrahi endikasyon, peroperatif detayları

	Posterior yaklaşım (n=17)	Medial yaklaşım (n=14)	p
Elektif	8 (%47.1)	10 (%71.4)	0.28
Asemptomatik	1 (%5.9)	3 (%21.4)	0.30
İK	7 (%41.2)	7 (%50)	0.73
Acil	9 (%52.9)	4 (%28.6)	0.28
Kritik iskemi	9 (%52.9)	4 (%28.6)	0.28
Otolog safen ven	2 (%11.8)	6 (%42.9)	0.10
Sentetik greft	15 (%88.2)	8 (%57.1)	0.10
PTFE	10 (%58.8)	8 (%57.1)	1.00
Dacron	5 (%29.4)	0	0.05
İnflow arter			
AFA	0	2 (%21.4)	0.20
PoA	17 (%100)	12 (%85.7)	0.20
Outflow arter			
PoA	14 (%82.4)	13 (%92.9)	0.61
Tibioperoneal trunkus	3 (%17.6)	1 (%7.1)	0.61
Yara Enkeksiyonu	0	1 (%7.1)	0.45
Hastane Kalış Süresi (gün)	5.88±4.82	5.29±3.52	0.70
30 günlük Mortalite	1 (%5.9)	2 (%14.3)	0.58

İK: İntermittant Klodikasyon, AFA: Ana femoral arter, PoA: Popliteal Arter



Figür 1: Sağ Kalım Eğrisi

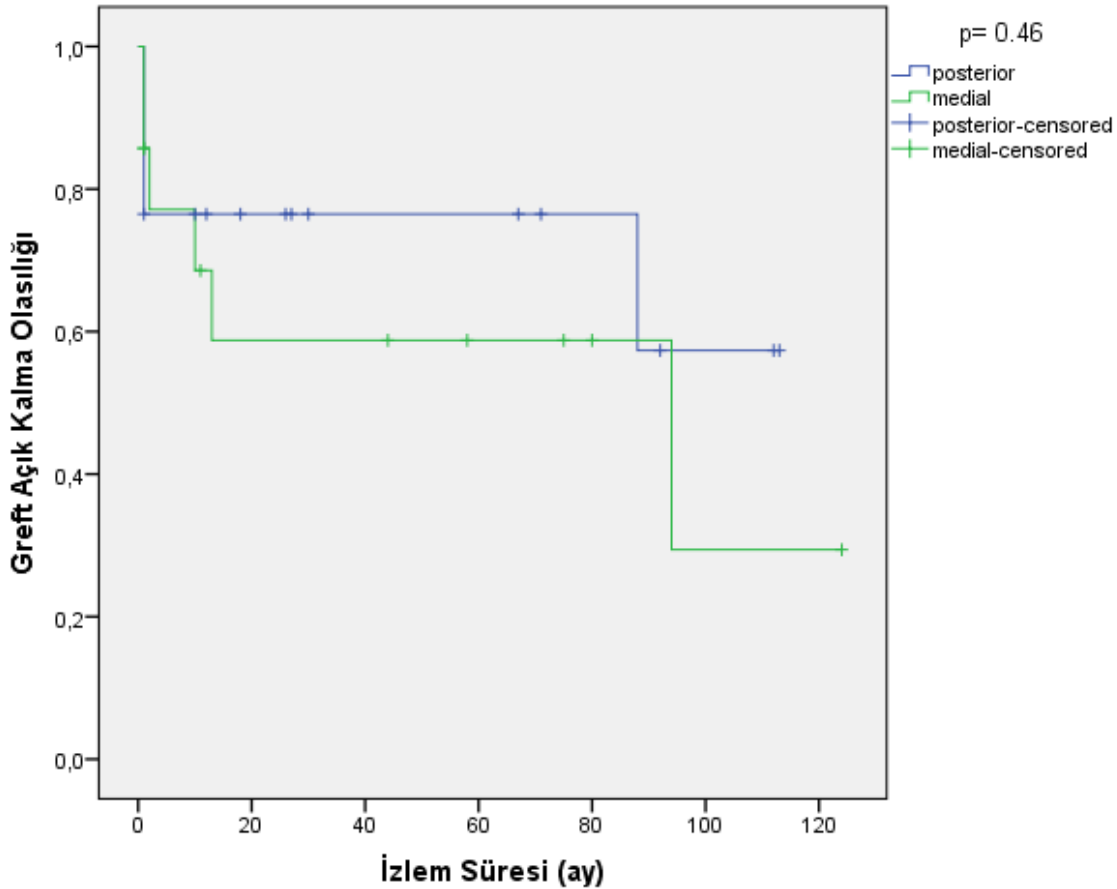
Greft olarak otolog safen ven (n=8, %25.8), PTFE greft (n=18, %58.1) ya da dacron greft (n=5, %16.1) kullanıldı. Otolog safen ven medial yaklaşımda posterior yaklaşıma göre (%42.9; %11.8 p=0.10), sentetik greft posterior yaklaşımda medial yaklaşıma göre (%88.2; %57.1 p=0.10) daha fazla kullanıldı. Dacron greft sadece posterior yaklaşımda (%29.4 p=0.05) kullanıldı. Her iki cerrahi yaklaşımda da inflow (n=29, %93.5) ve outflow (n=27, %87.1) arteri için en sık olarak popliteal arter kullanıldı.

Erken mortalite açısından iki yaklaşım arasında fark bulunamadı. Sağ kalım incelendiğinde ise bir yıllık sağ kalım posterior yaklaşımda %88 iken medial yaklaşımda %70 idi. Beş ve dokuz yıllık sağ kalım oranları ise posterior yaklaşımda sırasıyla %58 ve %23 iken medial yaklaşımda sırasıyla %63 ve %31 idi. Ortalama sağ kalım süresi posterior yaklaşımda

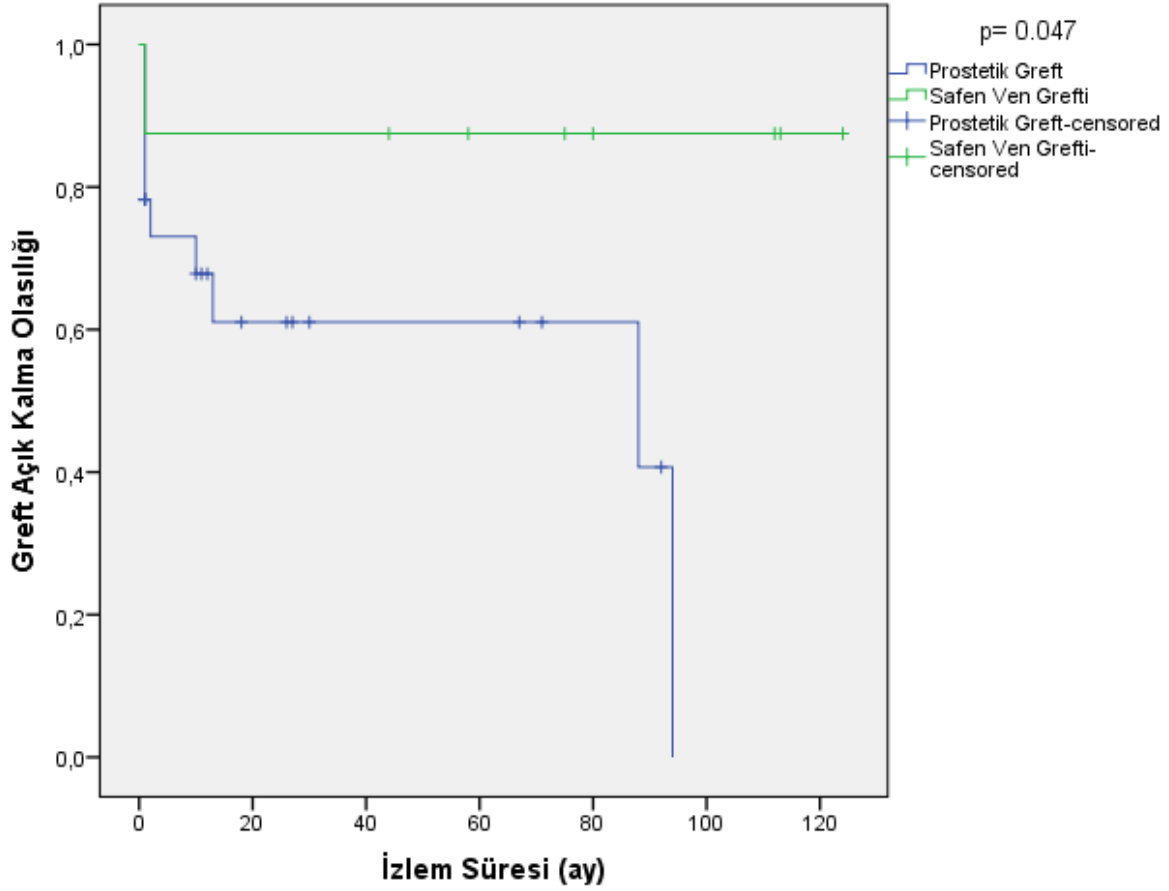
72.39±11.66/ay iken medial yaklaşımda 75.83±16.07/ay idi. Genel mortalite açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0.95) (Figür 1).

Uzun dönem greft açıklığı karşılaştırıldığında posterior ve medial yaklaşımlar için bir, beş ve dokuz yıllık açıklık oranları sırasıyla %75, %75, %54 ve %68, %58, %29 dur. Posterior yaklaşımda ortalama greft açıklık süresi 81.86±11.64/ay iken medial yaklaşımda 66.51±16.12/ay idi. Ancak genel greft açıklığı karşılaştırıldığında her iki yöntem arasında fark yoktur (p=0.46) (Figür 2).

Kullanılan greftin cinsine göre greft açıklığı (primer patensi) incelendiğinde safen ven greftlerinin uzun dönem sonuçlarının prostetik materyale üstün olduğu görülmüştür (p=0.047) (Figür 3).



Figür 2: Greft Açıklık Eğrisi



Figür 3: Greft Materyaline göre Greft Açıklık Eğrisi

TARTIŞMA

Popliteal arter anevrizma tedavisinde kullandığımız medial ve posterior yaklaşımlar arasında mortalite ve greft açıklığı bakımından fark olmamakla birlikte cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak safen ven greft açıklığının prostetik greftlere göre daha yüz güldürücü sonuçlara sahip olduğunu gözlemledik.

Popliteal arter anevrizmalı hastaların çoğunluğunu yaş ortalaması 65 olan erkek hastalar oluşturur. Bunların da neredeyse yarısı hipertansiftir. Hastaların yaklaşık üçte biri ilk tanı konulduğunda asemptomatikken üçte ikisi semptomatiktir. Semptomatik hastalarda en sık ekstremitte iskemi bulguları saptanır, bunu sinir veya venöz bası semptomları takip eder. En ciddi semptom olan rüptür ise nadiren gözlenmektedir (1). Literatüre paralel olarak çalışmamızdaki hastaların da çoğunluğu

erkek ve hipertansifti ve yine benzer şekilde semptomatik hastaların %87.1'inde ekstremitte iskemisi mevcuttu.

Popliteal arter anevrizma tanı ve izleminde duplex ultrasonografi non-invazif tetkik olarak kullanılmaktadır. Anevrizmanın boyutu ve yapısı, diğer bölgelerdeki anevrizmaların tespiti, inflow ve outflow'un değerlendirilmesi ve cerrahi yaklaşıma karar verilmesinde 3 boyutlu BT anjiyografi çok değerlidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda MR anjiyografi BT anjiyografiye alternatif olabilir (2). Popliteal arter anevrizmasına en sık karşı taraf popliteal ve abdominal aort anevrizması eşlik etmektedir. Nadiren torasik aort anevrizması ile birlikte de gözlenebilir (3). Çalışmamızda ise asendan aort anevrizması popliteal arter anevrizmasına eşlik eden anevrizmalarda ikinci

sıklıkta gözlemlendi. Bu gözlemi hastaların yaşlı ve hipertansif olmaları ile ilişkilendirdik. Popliteal arter anevrizması olan hastalarda aortanın tamamının görüntülenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Popliteal arter anevrizması tedavi edilmediğinde komplikasyon riski zamanla artmaktadır. Asemptomatik popliteal arter anevrizmalı hastaların 2 ve 5 yıllık takibinde sırasıyla %50 ve %75 akut veya kronik ekstremitte iskemisi gelişmektedir (5). Semptomların gelişmesi için risk faktörleri; anevrizma çapının 20 mm'den büyük olması, distal runoff'un zayıf olması ve mural trombüstür (6). Asemptomatik popliteal arter anevrizmalarında girişim için eşik çap değeri eskiden 20 mm iken günümüzde 30 mm'ye kadar takip önerilebilmektedir. Anevrizma çapı ile beraber distorsiyon bulunması tek başına anevrizma çapına göre semptom gelişme riskini artırmaktadır (7,8). Çalışmamızda ortalama anevrizma çapı 47.53 mm idi. Hastaların %87.1'i semptomatik olduğundan dolayı anevrizma çapı ile semptomların gelişmesi arasında ilişki olduğunu düşünüyoruz.

Cerrahi yaklaşım anevrizmanın boyutuna göre değişmektedir. Medial yaklaşım çoğunlukla fusiform anevrizmalarda kullanılır. Anevrizmanın proksimal ve distal boynu bağlanır. Bu yaklaşım ile anevrizma kesesine açılan genikuler arterlere işlem yapılmadığı için kese büyümeye devam edebilir (9,10). Tamamlayıcı endoanevrizmorafi geç tekrarın önlenmesinde basit ligasyondan daha üstündür (3). Posterior yaklaşım popliteal fossaya sınırlı sakküler anevrizmalarda daha sık kullanılır. Anevrizmektomi ile yapılabileceği gibi trombektomi ile anevrizma kesesi açılıp genikuler arterler dikilerek de uygulanabilir. Böylece anevrizma kesesinin tekrar büyümesi önlenir. Bu tekniğin dezavantajları ise cerrahinin prone pozisyonda uygulanması, ven ve sinir hasarıdır (1,4). Hastaların %55'inde posterior ve %45'inde medial yaklaşımın kullanıldığı bir çalışmada uzun dönem primer ve sekonder patensi oranları ile ekstremitte kurtarma oranları açısından posterior yaklaşım lehine istatistiksel

anlamlılığa ulaşmayan sonuçlar bildirilmiştir. Aynı çalışmada postoperatif sinir ve yara komplikasyonları benzer iken posterior yaklaşım grubunda hastane yatış süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (11). Bir meta-analizde ise sinir hasarı açısından iki yaklaşım arasında fark bulunmaz iken uzun dönem primer ve sekonder açıklık, anevrizmanın çıkarılması ve reoperasyon gereksinimi için posterior yaklaşım medial yaklaşımdan üstün bulunmuştur (12). Biz de mevcut çalışmada bütün hastalara endoanevrizmorafi ya da yan dal ligasyonu uyguladık Yukarıdaki çalışmalara benzer olarak bizim grublarımızda da hastane yatış süreleri arasında fark yoktu. Diğer çalışmalardan farklı olarak uzun dönem greft açıklığı bakımından iki yaklaşım arasında fark bulamadık.

Greft materyali olarak otolog safen ven veya prostetik (PTFE veya dacron) greftler kullanılabilir. Büyük safen ven mediyal yaklaşım kullanılan uzun anevrizmalarda, prostetik greftler ve küçük safen ven posterior yaklaşım kullanılan kısa anevrizmalarda tercih edilmektedir. Prostetik greftlerin diğer tercih sebepleri; cerrahi süresini kısaltması, yara yeri enfeksiyonlarının az görülmesi ve nativ damar ile çap uyumunun kolay sağlanabilmesidir. Açıklık ve amputasyon oranları açısından safen venin prostetik greftlerden daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi greft materyalleri arasında fark olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (1,3,4,9,13). Bu çalışmada da safen ven greft açıklığı prostetik materyallere üstün bulunmuştur.

Popliteal anevrizmalar açık cerrahi yaklaşım dışında endovasküler yaklaşım ile de tedavi edilebilir. Endovasküler yaklaşım anatomik yapısı uygun, yaşlı, cerrahi riski yüksek ve uygun ven grefti olmayan hastalarda düşünülebilir. Bir meta-analizde endovasküler yaklaşımın açık cerrahiye göre daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az yara komplikasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Üç yıllık primer patensi oranları ise açık cerrahi lehine iken sekonder patensi oranları arasında iki girişim arasında fark bulunmadı (14,15). Endovasküler

girişimlerin uzun dönem sonuçları ile ilgili henüz yeterli bilgi yoktur.

Popliteal arter anevrizması için uygulanacak cerrahi yaklaşıma hastanın klinik durumu, anevrizmanın anatomik yapısı, cerrahın deneyimi ve tercihine göre karar verilmelidir. Açık cerrahi teknikler iyi ve yüz güldürücü uzun dönem sonuçları ile günümüzde artan endovasküler uygulamalara rağmen hala altın standarttır. Mümkün olan tüm hastalarda safen ven grefti seçilmelidir.

Çatışma Beyanı: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: İM, US, MOH ve MAY; analiz-yorum: İM, AKA ve AK; veri sağlama ve yazım: MAY, AK ve AKA; gözden geçirme ve düzeltme: AK, AKA ve MAY; onaylama: US VE MOH.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: SBÜ Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih 17.12.2020; karar no:2020/82.









KAYNAKLAR

1. Dawson I, Sie RB, Van Bockel JH. Atherosclerotic popliteal aneurysm. Br J Surg. 1997;84:293-99.
2. Fatima J, Gloviczki P. Popliteal artery aneurysms. In: Ascher E, ed. Haimovici's Vascular Surgery. 6th ed. West Sus. Wiley-Blackwell, 2012;801-10.
3. Huang Y, Gloviczki P, Noel AA, Sullivan TM, Kalra M, Gullerud RE et al. Early complications and long-term outcome after open surgical treatment of popliteal artery aneurysms: Is exclusion with saphenous vein bypass still the gold standart? J Vasc Surg. 2007;45:706-15.
4. Beseth BD, Moore WS. The posterior approach for repair of popliteal artery aneurysms. J Vasc Surg. 2006;43:940-5.
5. Roggo A, Brunner U, Ottinger LW, Largiader F. The continuing challenge of aneurysms of the popliteal artery. Surg Gynecol Obstet. 1993;177(6):565-72.
6. Lowell RC, Gloviczki P, Hallett J, Naessens JM, Maus TP, Cherry KJ et al. Popliteal artery aneurysms: the risk of nonoperative management. Ann Vasc Surg. 1994;8(1):14-23.
7. Pittathankal AA, Dattani R, Magee TR, Galland RB. Expansion rates of asymptomatic popliteal artery aneurysms. Eur J Endovasc Surg. 2004;27(4):382-4.
8. Cross JE, Galland RB, Hingorani A, Ascher E. Non-operative versus surgical management of small (less than 3 cm), asymptomatic popliteal aneurysms. J Vasc Surg. 2011;53(4):1145-8.
9. Ravn H, Wanhainen A, Björck M. Swedish Vascular Registry (Swedvasc). Surgical technique and long-term results after popliteal artery aneurysm repair: results from 717 legs. J Vasc Surg. 2007;46(2):236-43.
10. Box B, Adamson M, Magee TR, Galland RB. Outcome following bypass and proximal and distal ligation of popliteal aneurysms. Br J Surg. 2007;94(2):179-82.
11. Mazzaccaro D, Carmo M, Dallatana R, Settembrini A, Barbetta I, Tassinari L et al. Comparasion of posterior and medial approaches for popliteal artery aneurysms. J Vasc Surg. 2015;62(6):1512-20.
12. Phair A, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Kelleher D, Ibrahim R, A Antoniou G. Meta-analysis of posterior versus medial approach for popliteal artery aneurysm repair. J Vasc Surg. 2016;64(4):1141-50.
13. Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Innocenti A, Pratesi G, Azas L et al. Surgical management of popliteal artery aneurysms: Which factors affect outcomes? J Vasc Surg. 2006;43(3):481-7.

14. Huang Y, Gloviczki P. Popliteal artery aneurysms: rationale, technique and results of endovascular treatment. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008;20(2):201-13.
15. Leake AE, Segal MA, Chaer RA, Eslami MH, Al-Khoury G, Makaroun MS et al. Meta-analysis of open and endovascular repair of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2017;65(1):246-56.

TESTİS TÜMÖRÜNDE GAMA GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ ETKİSİ; YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ Mİ DOĞUYOR?

Gamma Glutamyl Transpeptidase Effect in Testicular Tumor; Is a New Biomarker Born?

Batuhan ERGANİ¹ , Mehmet Yiğit YALÇIN² , Mert Hamza ÖZBİLEN³ ,
Çağdaş BİLDİRİCİ³ , Erkin KARACA³ , Erkan ARAVACIK³ ,
Hayal BOYACIOĞLU⁴ , Yusuf Özlem İLBEY³ 

¹ Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE

² Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

³ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

⁴ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmanın amacı testis tümörü hastalarında serum gama-glutamyl transpeptidaz düzeyinin özellikle seminomatöz alt tipteki hastalıkta bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin, mevcut kullanımda olan biyobelirteçlere üstünlüğünün araştırılması ile sisplatin temelli kemoterapi alan hastalarda serum gama-glutamyl transpeptidaz seviyelerinin kemoterapi yanıtı, devamı ve nefrotoksisitedeki rollerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma testis tümörü tanısı alıp radikal inguinal orşiektomi uygulanan hastaların verilerinin retrospektif olarak taranması şeklinde gerçekleştirildi. Yaş, tümör histolojisi, alt tipi ve evresi, tümör tarafı ve boyutu, mikrolithiazis ve testiküler intraepitelyal neoplazi varlığı, seminomlu hastalarda tümör boyutu ve rete testis invazyonu, non-seminomatöz hastalarda lenfovasküler invazyon varlığı ve embriyonel kanser yüzdesi, preoperatif ve postoperatif gama-glutamyl transpeptidaz, alfa fetoprotein, laktat dehidrojenaz ve beta human chorionic gonadotropinin seviyeleri, postoperatif verilen tedavi (kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu), sisplatin alma durumu ile sonrasında serum kreatinin seviyeleri ve kemoterapi cevabı gibi değişkenler çalışmada incelendi.

Bulgular: Çalışmamız, hariç tutma kriterleri sonrası toplam 96 hasta ile gerçekleştirildi. Serum gama-glutamyl transpeptidaz değerinin preoperatif ve postoperatif seviyelerinin alfa fetoprotein, laktat dehidrojenaz ve beta human chorionic gonadotropinin ile hem seminom, hem de nonseminomatöz testis kanserlerinde korelasyonunun olmadığı izlenmiştir. Gama-glutamyl transpeptidaz seviyesini predikte edebilecek faktörler olarak yaş, tümör histolojisi, seminom alt tipi, seminomda rete testis invazyonu ve seminomdaki tümör boyutunun anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Serum gama-glutamyl transpeptidaz enzimi seminom hastalarında şu anki biyobelirteçlerden bağımsız olarak yeni bir biyobelirteç gibi görünmektedir. Daha ileri yaşı olan, klasik alt tipli seminom hastalarında kötü risk faktörleri olarak bilinen rete testis invazyonunu ve tümörün 4 cm'den büyük oluşunu destekleyen bir biyobelirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, gama-glutamyl transpeptidaz, testis tümörü

Objective: The aim of this study is to investigate the use of serum gamma-glutamyl transpeptidase level as a biomarker especially in seminomatous subtype disease in testicular tumor patients and to investigate the superiority of biomarkers currently in use, and to examine the role of serum gamma-glutamyl transpeptidase levels in chemotherapy response, maintenance and nephrotoxicity in patients receiving cisplatin-based chemotherapy.

Material and Methods: This study was carried out by retrospectively scanning the data of patients diagnosed with testicular tumor and underwent radical inguinal orchiectomy. Age, tumor histology, subtype and stage, tumor side and size, presence of microlithiazis and testicular intraepithelial neoplasia, tumor size and rete testis invasion in patients with seminoma, presence of lymphovascular invasion and percentage of embryonal cancer in non-seminomatous patients, preoperative and postoperative gamma-glutamyl transpeptidase, alpha fetoprotein, lactate dehydrogenase and beta human chorionic gonadotropin levels, postoperative treatment (chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection), cisplatin therapy status, and post-therapy serum creatinine levels and chemotherapy response were examined in the study.

Results: Our study was carried out with a total of 96 patients after exclusion criteria were applied. It was observed that the preoperative and postoperative levels of serum gamma-glutamyl transpeptidase value were not correlated with alpha fetoprotein, lactate dehydrogenase and beta human chorionic gonadotropin in both seminoma and nonseminomatous testicular cancers. Age, tumor histology, seminoma subtype, rete testis invasion in seminoma and tumor size in seminoma were found to be significantly correlated as factors that could predict the level of gamma-glutamyl transpeptidase.

Conclusion: The serum gamma-glutamyl transpeptidase enzyme appears to be a new biomarker independent of current biomarkers in seminoma patients. It has been concluded that it is a biomarker that supports rete testis invasion and tumor being larger than 4 cm which are known as bad risk factors in patients with classical subtype seminoma with advanced age.

Keywords: Biomarker, gama-glutamyl transpeptidase, testicular tumor



Yazışma Adresi / Correspondence:
Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 531 5058035
Geliş Tarihi / Received: 19.03.2021

Dr. Batuhan ERGANİ
E-posta / E-mail: batuhan-133@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2021

GİRİŞ

Son birkaç yıldır, hassas ve spesifik immünodiyagnostik tekniklerin geliştirilmesi testis tümörlerinin tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlamıştır. Tümörall biyobelirteçlerden alfa fetoprotein (AFP), laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta human chorionic gonadotropinin (B-hCG) non-seminomatöz testis tümöründeki değeri yaklaşık 1950'lerden beri bilinmektedir (1-6). Tanıda non-seminomatöz testis tümörü olan hastaların %70-90'ında bu belirteçlerden biri veya daha fazlası yükselmiştir (7). Metastatik hastalıkta bu biyobelirteçlerin beraberce yüksekliği %90'ı bulmaktadır (8,9). Ayrıca, hastalar %30 oranında AFP, B-hCG veya LDH açısından normal başlangıç seviyelerine de sahip olabilmektedir (10,11).

Seminomatöz testis tümörlerinde ise sensitivite ve spesifitesi yüksek, kalıcı ve güvenilir bir tümör belirteci bildirilmemiştir. Seminomda bir biyobelirteç olarak B-hCG'nin %5-10 arasındaki hastada yüksekliği bildirilmiştir (8,9). Ek olarak Regan izoenzimi olarak bilinen plasental alkalen fosfatazin (PLAP) seminomda saptanabildiği bildirilmiştir (12,13). Testis tümöründeki biyobelirteçlerin eksikliğinden dolayı hem seminomda hem de nonseminomda daha fazla ve kesin biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu ortadadır.

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT), ilk olarak karaciğer hücreleri tarafından üretildiği saptanmış ve yüksek serum GGT seviyelerinin hepatokarsinogenezle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, GGT kanser gelişiminde etkisi olan bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (14). Bundan sonra GGT'nin seminal sıvıda, testiste ve testiküler tümörlerde mevcut olduğu gösterilmiştir (15). Ancak hiçbir zaman testis tümöründe yüksekliği ya da düşüklüğü ile bir biyobelirteç olarak kullanılmamıştır.

Sisplatin bazlı bleomisin ve etoposid içeren kombinasyon kemoterapisinin (KT) testiküler tümörlerin tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (16,17). Sisplatinin klinik kullanımı,

metastatik hastalığı olan hastalar için tedavi oranını %5'ten %85'e çıkarmıştır (18,19). Ne yazık ki sisplatin, klinik kullanımını sınırlayan nefrotoksik bir yan etkiye sahiptir. Sisplatinin nefrotoksitesitesi, terapötik etkiyi etkilemeden inhibe edilebilirse, bu tedavinin morbiditesi önemli ölçüde azalacaktır.

Sisplatinin terapötik aktivitesi, DNA'ya bağlanma ve böylelikle bölünen hücreleri öldürme kabiliyetine atfedilmiştir (20). Sisplatin toksisitesinin hedefi olan renal proksimal tübül hücreleri, bölünmeyen bir hücre popülasyonudur ve sisplatinin; GGT gerektiren bir biyotransformasyon ile reaktif toksik bir tiyole metabolize olarak nefrotoksisteye neden olduğu öne sürülmüştür (21). Bir çalışmada sisplatin uygulamasının GGT eksikliği olan farelerde nefrotoksisteye neden olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (22). Bir başka çalışmada ise sisplatin nefrotoksitesitesinin renal proksimal tübül hücrelerinin lümen yüzeyinde bulunan GGT enzimini inhibe ederek bloke edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır (23,24).

Tüm biyobelirteçler tümörün tanısı, evrelemesi, nükslerin saptanması, tedavinin yönlendirilmesi ve KT etkisinin takibinde kullanılır. Bu çalışmanın amacı testis tümörü hastalarında serum GGT düzeyinin özellikle seminomatöz alt tipteki hastalıkta bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği, mevcut kullanımda olan biyobelirteçlere üstünlüğünün araştırılması ile sisplatin temelli KT alan hastalarda serum GGT seviyelerinin KT yanıtı, devamı ve nefrotoksitedeki rollerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007-Kasım 2020 tarihleri arasında, testis tümörü tanısı alıp radikal inguinal orşiektomi uygulanan hastaların verilerinin Ocak 2021-Şubat 2021 tarihleri arasında taranması şeklinde gerçekleştirildi. 18 yaşından büyük ve preoperatif tümör biyobelirteçleri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tümör histolojisinin bilinmediği veya belirlenemeyen hastalar

ile patolojisi benign ya da germ hücreli dışı tümör gelen hastalar, postoperatif tedavi olarak sadece karboplatin KT'si veya radyoterapi alan hastalar, tanı anında böbrek yetmezliği olan hastalar ve karaciğer yetmezliği veya metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hariç tutma kriterleri sonrası toplam 96 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma, SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 23.12.2020, sayı no: 2020/14-21) onay alındıktan sonra retrospektif olarak gerçekleştirildi. Operasyon öncesi tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam formu alındı. Yaş, tümör histolojisi, alt tipi ve evresi, tümör tarafı ve boyutu, mikrolithiazis ve testiküler intraepitelyal neoplazi (TİN) varlığı, seminomlu hastalarda tümör boyutu ve rete testis invazyonu, non-seminomatöz hastalarda lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı ve embriyonel kanser yüzdesi, preoperatif ve postoperatif GGT, AFP, B-hCG ve LDH seviyeleri, postoperatif verilen tedavi (KT ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu [RPLND]), sisplatin alma durumu ile sonrasında serum kreatinin seviyeleri ve KT cevabı gibi değişkenler çalışmada incelendi.

Hastalara klinik olarak testis tümörü tanısı konduktan sonra preoperatif serum tümör biyobelirteçleri çalışıldı ve ardından metastaz taraması açısından intravenöz kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi çekildi. Preoperatif tüm hastalara kriyoprezervasyon ve testis protezi önerildi. Cerrahi işlem çoğunlukla spinal anestezi altında gerçekleştirildi. Hiçbir hastaya testis koruyucu cerrahi uygulanmadı. Postoperatif ikinci haftada serum biyobelirteçleri tekrarlandı ve patoloji ile birlikte hastalığın son evresi belirlendi.

Hastalar preoperatif ve postoperatif normal ya da yüksek biyobelirteç seviyelerine göre 4 alt gruba ayrıldı. '1' tanımlaması preoperatif ve postoperatif dönemde serum biyobelirteci normal olan hastalar için; '2' tanımlaması preoperatif serum biyobelirteci normal olup postoperatif dönemde yüksek olan hastalar için; '3' tanımlaması

preoperatif ve postoperatif dönemde serum biyobelirteci yüksek olan hastalar için; '4' tanımlaması ise preoperatif serum biyobelirteci yüksek olup postoperatif dönemde düşük olan hastalar için kullanıldı. Hastanemiz laboratuvarında belirtilen referans değerleri serum GGT için 0-49 IU/L; B-hCG için 0-1,1 mIU/ml; AFP için 0-9 ng/ml; LDH için 0-248 IU/L limit değerler olarak kullanıldı. KT cevabında komplet remisyon serum biyobelirteçleri (B-hCG, AFP ve LDH) ile tümöre ait tüm lezyonların kaybolması şeklinde tanımlandı.

Çalışmadan elde edilen sürekli değişkenlere ait verilerin ilk olarak tanımlayıcı istatistikleri (aritmetik ortalama, standart sapma) hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu durumunda gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA testi, normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ile analizler yapılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, ki-kare analizi kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza değerlendirmek üzere toplam 335 hasta alındı. Hariç tutma kriterleri sonrasında toplam 96 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Yukarıda belirtilen senaryoya uygun olarak GGT değerlerine göre hastalar 4 alt grupta toplandı ve karşılaştırmalar bu 4 alt grup arasında gerçekleştirildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde serum GGT değeri normal olan GGT 1 grubunda 72 hasta; preoperatif serum GGT değeri normal olup postoperatif dönemde yüksek olan GGT 2 grubunda 17 hasta; preoperatif ve postoperatif dönemde serum GGT değeri yüksek olan GGT 3 grubunda 2 hasta ve preoperatif serum GGT değeri yüksek olup postoperatif dönemde düşük olan GGT 4 grubunda 5 hasta mevcuttu. Tüm hastalarımızın ortalama yaşı 34,4

yıldı. Hiçbir seminomlu hastamızda olması gerektiği gibi preoperatif olarak AFP yüksekliği yoktu. Hastalarımızdan 6 tanesinde hem seminom hem de nonseminom patolojisi saptandı. Hastalarımızdan 9 tanesine ise postoperatif tedavi olarak hem KT hem de RPLND tedavilerinin uygulandığı görüldü.

Tablo 1’de preoperatif ve postoperatif serum GGT seviyelerine göre 4 gruba ayrılmış hastaların güncel biyobelirteçlerle olan ilişkisi görülmektedir. Bu tabloda

halihazırda testiküler tümör biyobelirteci olarak kullanılan B-hCG, AFP ve LDH’nın tümör histolojileri ile birlikte preoperatif ve postoperatif seviyelerine göre 4 alt grupta toplandığı görülmektedir. Bu sonuçlara göre serum GGT değerinin preoperatif ve postoperatif seviyelerinin B-hCG, AFP ve LDH ile hem seminom hem de nonseminomatöz testis kanserlerinde korelasyonunun olmadığı izlenmiştir.

Tablo 1: GGT ve diğer biyobelirteçlerin tümör tipine göre etkileşimi.

	GGT 1 (n=72)	GGT 2 (n=17)	GGT 3 (n=2)	GGT 4 (n=5)	p
B-hCG (n)					
Seminom					
B-hCG 1	16	4	0	3	0.522*
B-hCG 2	1	1	0	0	
B-hCG 3	7	3	0	0	
B-hCG 4	5	4	1	2	
Non-Seminom					
B-hCG 1	12	3	0	0	0.44*
B-hCG 2	3	0	0	0	
B-hCG 3	19	1	1	0	
B-hCG 4	13	3	0	0	
AFP (n)					
Non-Seminom					
AFP 1	12	2	0	0	0.573*
AFP 2	0	0	0	0	
AFP 3	22	2	1	0	
AFP 4	12	3	0	0	
LDH (n)					
Seminom					
LDH 1	10	6	0	2	0.607*
LDH 2	1	1	0	0	
LDH 3	6	1	0	2	
LDH 4	12	4	1	1	
Non-Seminom					
LDH 1	17	2	0	0	0.442*
LDH 2	4	2	0	0	
LDH 3	12	1	1	0	
LDH 4	15	2	0	0	

(AFP: alfa fetoprotein, B-hCG: beta human chorionic gonadotropinin, GGT: gama-glutamil transpeptidaz, LDH: laktat dehidrojenaz; *: Ki-kare analizi)

Tablo 2: Testis tümöründe GGT seviyesini predikte eden faktörler.,

	GGT 1 (n=72)	GGT 2 (n=17)	GGT 3 (n=2)	GGT 4 (n=5)	p
Yaş (yıl) (Ort±SD)	32.47±9.41	40.18±11.14	37±9.90	42±6.32	0.009 ⁺
Tümör tarafı (n)					
Sağ	40	6	1	2	0.784*
Sol	25	8	1	2	
Bilateral	7	3	0	1	
Mikrolitiazis varlığı (n)	6	1	0	2	0.109*
TIN varlığı (n)	25	7	0	2	0.704*
Tümör boyutu (cm) (Ort±SD)	4.77±2.57	4.48±2.26	8.5±6.36	4.38±2.78	0.737 ^{&}
Tümör histolojisi (n)					
Seminom	29	12	1	5	0.018*
Nonseminom	47	7	1	0	
Seminom tipi (n)					
Klasik	23	11	1	3	0.015*
Anaplastik	6	1	0	2	
Seminom rete testis invazyonu (n)	8	6	1	0	0.032*
Seminom boyutu (n)					
>4 cm	17	7	1	3	0.046*
<4 cm	10	5	0	2	
Nonseminom tipi (n)					
Embriyonel	3	0	0	0	0.914*
Yolk sac	2	0	0	0	
Teratom	2	1	0	0	
Mikst	40	6	1	0	
Nonseminom LVİ varlığı (n)	19	5	1	0	0.096*
Nonseminom embriyonel kanser oranı (%) (Ort±SD)	47.88±33.02	35.0±33.17	60	0	0.51 ^é
Evre (n)					
1	49	12	0	5	0.274*
2	9	3	1	0	
3	14	2	1	0	
Tedavi (n)					
KT	32	5	1	1	0.756*
RPLND	7	2	0	0	
İzlem	40	12	1	4	
KT Sisplatin (n)					
Var	32	5	1	1	0.517*
Yok	40	12	1	4	
KT sonrası kreatinin yüksekliği (n)	2	0	0	0	0.927*
KT cevabı (n)					
Tam remisyon	21	1	1	1	0.479*
Regresyon	7	2	0	0	
Yanıtsız	4	2	0	0	

GGT: gama-glutamil transpeptidaz, KT: kemoterapi, LVİ: lenfovasküler invazyon, Ort: ortalama, RPLND: retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, SD: standart sapma, TIN: testiküler intraepitelyal neoplazi; ⁺: ANOVA,

*: Ki-kare analizi, [&]: Kruskal-Wallis, ^é: Mann-Whitney U

Tablo 2’de ise preoperatif ve postoperatif serum GGT seviyelerine göre 4 gruba ayrılmış hastalarda serum GGT seviyesini predikte edebilecek faktörler gösterilmiştir. Bu faktörlerden yaş ($p=0.009$), tümör histolojisi ($p=0.018$), seminom alt tipi ($p=0.015$), seminomda rete testis invazyonu ($p=0.032$) ve seminomdaki tümör boyutu ($p=0.046$) ile serum GGT seviyelerinin anlamlı derecede ilişkili olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu sonuçlara göre serum GGT seviyelerinin testis tümöründe daha büyük yaşlarda küçük yaşlara göre yükselen; seminom tümör histolojisinde ve özellikle seminomun klasik alt tipinde ayırıcı ve seminom için 2 kötü risk faktörü olarak bilinen tümörün 4 cm’den büyük oluşu ile rete testis invazyon varlığını destekleyici bir biyobelirteç olabileceği söylenebilir.

Yine Tablo 2’ye bakıldığında GGT seviyelerinin tümör tarafında etkisiz; testis tümöründe prekürsör olarak bilinen mikrolitiazis ve TİN varlığında etkisiz; ayrıca tümör histolojisinden bağımsız olarak tümör boyutu ile korele olmadığı görülmektedir. Nonseminomatöz testis tümöründe anlamsız sonuç veren serum GGT seviyelerinin bu tümör tipinin alt tiplerinde, kötü risk faktörü olarak bilinen LVİ varlığı ve embriyonel kanser yüzdesinde belirleyici olmadığı görülmüştür. Ek olarak serum GGT seviyelerinin tümör evresinden ve sisplatin KT’sinden bağımsız; sisplatin KT’si nedenli kreatinin yüksekliğinde ve sisplatin KT’sine yanıtta etkisiz bir biyobelirteç olarak sonuçlandırıldığı söylenebilir.

TARTIŞMA

Testis tümörü olan hastaların özellikle de seminom histolojisine sahip olanların serumlarında tanı koydurucu tümör biyobelirteçlerinin olmaması, bizi yeni bir tümör biyobelirteci aramaya sevk etti. Nonseminomatöz testis tümörü histolojisine sahip hastaların yaklaşık %30’unda B-hCG, AFP ve LDH gibi biyobelirteçlerin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (10,11). Ayrıca seminomlu hastalarda sadece

%5-10 hastadaki B-hCG pozitifliği dışında farklı yüksek bir biyobelirteç yokluğu bu alanın boşluğunu ortaya koymaktadır (8,9). Nitekim bizim hastalarımıza bakıldığında 96 hastanın 34’ünde (%35) hiçbir biyobelirtecin yüksek olmadığı görülmektedir.

Gama-glutamil transpeptidaz; karaciğer hücreleri tarafından üretilen bir enzimdir ve karaciğer hastalıklarında yüksek serum seviyeleri bildirilmiştir. Ayrıca, GGT’nin insan seminal sıvısında mevcut olduğu gösterilmiştir (14,15). Ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretilen GGT gibi enzimlerin testisin germ hücre tümörleri tarafından sentezi beklenmedik değildir. Çünkü germ hücreleri ve karaciğer hücreleri yolk sac’tan köken alır. Bu tümörler tarafından B-hCG, AFP ve LDH üretimi de aynı fenomenin örnekleridir. İşte bu sentez yeteneği, ortak embriyonik kökene bağlıdır. Bu çalışmadaki hastaların 19’unda (%20) B-hCG, AFP ve LDH’nın ortak yüksekliklerine ek olarak GGT yüksekliği de bulunmaktaydı.

Özellikle enzimlerin seminomatöz testis tümörleri için bir biyobelirteç olarak yararlı olup olmayacağı merak edilebilir. Sonuçlarımıza bakıldığında seminom histolojisine sahip hastalarda serum GGT seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkisi olduğuna ulaşılmıştır. Bunu destekler nitelikte artan GGT seviyesinin B-hCG ve LDH gibi biyobelirteçlerden daha fazla bilgi verdiği hastalar önemlidir. Örneğin preoperatif dönemde seminomlu hastalarımızdan 3’ünde B-hCG; 2’sinde LDH seviyeleri düşük olmasına rağmen serum GGT seviyeleri yüksekti. Burada ortak tümör biyobelirteçlerinin yokluğuna, başlangıçta yüksek GGT aktivitesinin varlığı eşlik ediyordu. Bu hastaların ilgi çekici şekilde GGT aktivitelerinin postoperatif dönemde normal bir değere düşmesine aslında tümörün kaybolması eşlik ediyor gibi görünmektedir. Ancak bu durum nonseminomatöz patolojiye sahip hiçbir hastamızda görünmemektedir.

Seminom patolojisine sahip 89 hasta ile yapılan bir çalışmada preoperatif dönemde %33 oranında GGT seviyeleri yüksek bulunurken, başka bir çalışmada

seminomlu vakaların hiçbirinde yükseklik tespit edilmemiş olup embryonal karsinomlu 1 bir hastada GGT yüksekliği tespit edilmiştir (25,26). Bizim çalışmamızda ise preoperatif dönemde seminom patolojisine sahip 6 hastada (%6); nonseminom patolojisine sahip 1 hastada (%1) serum GGT seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur.

Sisplatin uygulaması, böbrekteki proksimal tübül hücrelerine direkt etki ederek yapısal hasara neden olur ve nefrotoksik hasar belirteçleri olarak kullanılan serum üre ve kreatinin değerlerini yükseltir (21,23,27). Buna sebep olarak GGT aktivitesinin anahtar rol oynaması gösterilmiştir. Ancak tüm hipotezler GGT'nin henüz tam tanımlanmamış bir mekanizma yoluyla sisplatinin nefrotoksitesine aracılık ettiğini göstermektedir (28). GGT inhibisyonu ile sisplatin nefrotoksitesine karşı koruma sağlanabilmektedir (22,23). Ayrıca GGT inhibisyonu ile toksik bir sisplatin metabolitinin oluşumunu önlemeye ek olarak, seçici bir nefrotoksik sisplatin dozuna karşı daha fazla koruma sağlayan artmış bir plazma glutatyon konsantrasyonu ile sonuçlanır (28). Bizim çalışmamızda sisplatin KT'si alan toplam 39 hastanın 6'sında GGT enzim seviyesi yüksekti. Sisplatin KT'si sonrası biri evre 3 seminom; diğeri evre 3 nonseminom olan 2 hastamızda serum kreatinin seviyesinde artış olduğu görüldü ancak bu 2 hasta da GGT seviyesi yüksek olan hastalardan değillerdi. Bu sonuçlarımızı literatür ile kıyaslırsak ters bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz ancak sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamsız olması yine literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle hasta sayısının azlığı ve retrospektif yapısı ana limitasyonlarımızı oluşturmaktadır. Ek olarak seminom hastalarında PLAP çalışılmamış olması; nonseminomda tümörün proliferasyon indeksinin olmayışı sonucu bu faktörleri GGT ile kıyaslayamadık. Son olarak KT verilen hastalardaki sisplatin dozlarını bilmediğimiz için nefrotoksitesite ile GGT arasında kurduğumuz ilişki eksik ya da hatalı olabilir.

Sonuç olarak serum GGT enzimi seminom hastalarında şu anki biyobelirteçlerden bağımsız olarak yeni bir biyobelirteç gibi görünüyor. Daha ileri yaşı olan, klasik alt tipli seminom hastalarında kötü risk faktörleri olarak bilinen rete testis invazyonunu ve tümörün 4 cm'den büyük oluşunu destekleyen bir biyobelirteç olduğu sonucuna ulaşıldı. Buna göre GGT; seminomlu hastalarda bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ve seminomum klasik alt tipinde yüksekliği ile kötü risk faktörü olarak nitelendirilebilir.

Çatışma Beyanı: Çalışma hazırlanırken; veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanının bulunmadığını beyan ederiz.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: BE, EK ve EA yazının ana fikir ve planlamasına; MYY ve HB yazının analiz ve yorumuna; BE, MHÖ ve ÇB yazının verilerinin sağlanmasına; BE, MYY ve HB yazının yazımına; BE, YÖİ ve HB yazının gözden geçirilmesi ve düzeltilmesine; BE ve YÖİ yazının onaylanmasına tüm yazarlar ile birlikte katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar makaleyi son haliyle okuyup onaylamıştır.

Etik Kurul Onamı: SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 23.12.2020, karar no:2020/14-21.

KAYNAKLAR


1. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:751.
2. Waldmann TA, McIntire KR. The use of a radioimmunoassay for alphafetoprotein in the diagnosis of malignancy. Cancer. 1974;34:1510.

3. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA. Immunochemical determination of human chorionic gonadotropin (HCG) and alphafetoprotein (AFP) in sera and tumors of patients with testicular cancer. *Null Cancer Inst Monogr.* 1978;49:209-13.
4. Rosen SW, Javadpour N, Calvert I, Kaminska J. Pregnancy-specific B glycoprotein (SP) is increased in certain non-seminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1979;62:1439.
5. Kohn J, Orr AH, McElwain TJ, Bentall M, Peckham MJ. Serum alpha-feto-protein in patients with testicular tumors. *Lancet.* 1976;2:433-6.
6. Lange PH, Fraley EE. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors. *Urol Clin Norrh Am.* 1977;4:393.
7. Willemse P, Sleijfer D, Schraffordt K, De Bruijn HW, Oosterhuis JW, Brouwers TM et al. Tumor markers in patients with non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Oncodeu Biol Med.* 1981;2:117-28.
8. Bosl JG, Geller İN, Cirrincione MS, Nisselbaum J, Vugrin D, Whitmore Jr WF et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. *Am J Med.* 1983;75:29-35.
9. Perrin P, Ardiet C, Pommatau F. Tumor markers in germinal testis tumors. *Acta Urologica Belgica.* 1982;53:212-22.
10. Scardino P, Cox H, Waldmann T, McIntire KR, Mitemeyer B, Javadpour N. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol.* 1977;118:994-9.
11. Fraley E, Lange P, Kennedy B. Germ cell testicular cancer in adults. *N Engl J Med.* 1979;301:1370-7.
12. Fishman WH, Inglis NR, Stolbach CC, Krant MJ. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res.* 1968;28:150.
13. Wahren B, Holmgren PA, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase, alphafetoprotein and carcinoembryonic antigen in testicular tumors: Tissue typing by means of cytologic smear. *Intl J Cuncer.* 1979;24:749.
14. Laishes BA, Ogawa K, Roberts E, Farber E. Gamma-glutamyl transpeptidase: A positive marker for cultured rat liver cells derived from putative premalignant and malignant lesions. *J NafI Cancer Inst.* 1978;60:1009.
15. Krishnaswamy PR, Tate S, Meister A. Gamma, glutamyl transpeptidase of human seminal fluid. *Liye Science.* 1977;20:681.
16. Galanski M. Recent developments in the field of anticancer platinum complexes. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2006;1:285-95.
17. Kostova I. Platinum complexes as anticancer agents. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2006;1:1-22.
18. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol.* 1990;8:1777-81.
19. Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol.* 1994;12:378-84.
20. Chu G. Cellular responses to cisplatin. *J Biol Chem.* 1994;269:787-90.
21. Yao X, Panichpisal K, Kirtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334:115-24.
22. Hanigan MH, Lykissa ED, Townsend DM, Ou CN, Barrios R, Lieberman MW. Gama glutamyl transpeptidase-deficient mice are resistant to the nephrotoxic effects of cisplatin. *Am J Pathol.* 2001;159:1889-94.
23. Hanigan MH, Gallagher BC, Taylor PT Jr, Large MK. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase activity by acivicin in vivo protects the kidney from

- cisplatin-induced toxicity. *Cancer Res.* 1994;54:5925-9.
24. Hanigan MH, Frierson HF Jr. Immunohistochemical detection of g-glutamyl transpeptidase in normal human tissue. *J Histochem Cytochem.* 1996;44:1101-8.
25. Javadpour N. Multiple biochemical tumor markers in seminoma. *Cancer.* 1983;52:887-9.
26. Bedük Y, Yurdakul T, Adsan Ö, Yaman LS, Renda N. Testis tümörlerinde multipl serum tümör belirleyicileri (ön rapor). *T Klin Araştırma.* 1991;9:217-20.
27. Satoh M, Aoki Y, Tohyama C. Protective role of metallothionein in renal toxicity of cisplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:358-62.
28. Wainford RD, Weaver RJ, Stewart KN, Brown P, Hawksworth GM. Cisplatin nephrotoxicity is mediated by gamma glutamyltranspeptidase, not via a C-S lyase governed biotransformation pathway. *Toxicology.* 2008;249:184-93.

YOĞUN BAKIMDA DİYABETİK HASTALARDA PROGNOSTİK BİR FAKTÖR OLARAK NÖTROFİL-LENFOSİT VE PLATELET-LENFOSİT ORANLARININ ROLÜ

The Role of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios as A Prognostic Factor in Diabetic Patients in Intensive Care

Serhat ÖZÇİFTÇİ¹ , Dursun Fırat ERGÜL² 

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., ÇORUM, TÜRKİYE
²Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sabuncuoğlu Şerafettin EAH, Yoğun Bakım Ünitesi, AMASYA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı bazı hastalıkların prognozunu takibinde uygulanmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakımda takip edilen diyabetik hastalarının 28 günlük mortalite oranının belirlenmesinde nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı değerlerinin etkinliğinin tespiti amaçlandı ve ayrıca nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı ile APACHE II, SOFA, MPM skorları arasındaki korelasyon araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: 2018 ve 2019 yıllarında 3. basamak yoğun bakım ünitesinde takip edilen 80 diyabetik hasta dahil edildi. Yirmi sekiz gün hayatta kalan hastalar Grup 1, 28 gün içinde hayatını kaybeden hastalar Grup 2 olarak tanımlandı. İki grupta yer alan hastaların başlıca nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, APACHE II ve MPM değerleri çalışmada kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında 0., 48. ve 72. saat nötrofil lenfosit oranı değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla p=0.111; 0.061; 0.071). Ancak Grup 1'de nötrofil lenfosit oranı değerleri daha düşüktü. Platelet Lenfosit Oranları açısından 0., 48. ve 72. saatlerde gruplar arasında fark tespit edilmedi. Ancak 48. saatte Grup 2'de platelet lenfosit oranı değerinin pik yaptığı saptandı. İki grup APACHE II ve MPM skorları açısından karşılaştırıldığında üç zaman diliminde Grup 2'nin APACHE II ve MPM skorları istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde daha yüksekti. Spearman's rho korelasyon testi ile yapılan değerlendirmede: toplam 80 hastanın ilk gün hesaplanan nötrofil lenfosit oranı değerleri ile APACHE II (p=0.415) ve MPM (p=0.176) skorları arasında ve yine 80 hastanın ilk gün platelet lenfosit oranı değerleri ile APACHE II (p=0.549) ve MPM (p=0.896) skorları arasında korelasyon bulundu.

Sonuç: Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı değerleri, yoğun bakım ünitesine kabul edilen diyabetik hastalarda 28 günlük mortalitenin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, diyabetes mellitus, mortalite skorlamaları, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı

Objective: Neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio are used to determine the prognosis of some diseases. In this study, it was aimed to determine the reliability of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio, as a method in determining the 28-day mortality of diabetic patients followed in intensive care, and its correlation with APACHE II, SOFA, and MPM scores.

Material and Methods: Eighty diabetic patients who were followed up in intensive care unit in 2018 and 2019 were enrolled. Patients who survived 28 days were defined as Group 1, and patients who died within 28 days were defined as Group 2. The main neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, APACHE II and MPM values of the patients in the two groups were used in the study.

Results: There was no difference between the groups in terms of 0, 48 and 72 hour neutrophil lymphocyte ratio values (p=0.111; 0.061; 0.071, respectively). However, neutrophil lymphocyte ratio values were lower in Group 1. There was no difference between the groups in terms of platelet lymphocyte ratios at 0, 48 and 72 hours. However, the platelet lymphocyte ratio value in Group 2 was peaking at the 48th hour. The APACHE II and MPM scores of Group NS in the three time frames were statistically significantly higher. Spearman's rho correlation test showed that there was a correlation between neutrophil lymphocyte ratio values and APACHE II (p=0.415) and MPM (p=0.176) scores in the first day of 80 patients. Also platelet lymphocyte ratio values and APACHE II (p=0.549) and MPM (p=0.896) scores on the first day of 80 patients were correlated.

Conclusion: Neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio values can be considered as an important marker in determining 28-day mortality in diabetic patients admitted to the intensive care unit.

Keywords: Intensive care, diabetes mellitus, mortality scoring, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio



Yazışma Adresi / Correspondence:
Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., ÇORUM, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 364 2221101
Geliş Tarihi / Received: 18.03.2021

Dr. Serhat ÖZÇİFTÇİ
E-posta / E-mail: serhatozciftci@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 03.06.2021

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) dünyada en sık görülen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır. Diyabetik hasta sayısı 2019 yılında tüm dünyada 463 milyon kişiyken 2045 yılında bu sayının 700 milyona ulaşması beklenmektedir. DM kan şekerinin düzenlenmesinde bozukluk olarak ifade edilmesine rağmen vücutta oluşturduğu makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar gibi) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, sinir sistemi hastalıkları gibi) komplikasyonlar nedeniyle ciddi mortaliteye, morbiditeye ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olmaktadır. Tüm dünyadaki erişkin ölümlerinin yaklaşık %9'undan DM ve DM'ye bağlı komplikasyonlar sorumlu tutulmaktadır (1-3). Diyabetik hastaların yarısı diyabet hastası olduğunun bile farkında değildir. DM'nin göstergesi olan yüksek HgA_{1c} değeri (≥ 7), kan şekeri regülasyonun yaklaşık 3 ila 6 aydır bozuk olduğunu göstermektedir (4). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve kan glukoz düzeyinde bozukluk olan her hastada HgA_{1c} değerine rutin olarak bakılmamaktadır. Bu yüzden yoğun bakıma kabul edilen hastaların diyabet insidasını tahmin etmek oldukça güçtür. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen diyabetik hastaların bir yıla kadar olan mortalite oranları diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksektir ve hastanın daha önceden böbrek hastalığının olması mortalite açısından oldukça önemli bir belirteçdir (5).

Yoğun bakımda takip edilen hastaların prognozunun, mortalite veya sağ kalım oranlarının belirlenmesi amacıyla pek çok skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri arasında APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi), SOFA (Sepsis Related (Sequential) Organ Failure Assessment Score: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi), MPM (Mortality Probability Models: Mortalite Tahmin Modeli) sayılabilir. Bu skorlama yöntemleri hastanın fizik muayene bulgularını (Glasgow koma skalası, ateş, solunum sayısı, kullanılan inotrop dozu vb.), laboratuvar tetkiklerini (tam kan sayımı, arter

kan gazı, hemostaz parametreleri, AST, ALT, inspire edilen oksijen konsantrasyonu vb.) kullanmaktadır. Bu skorlama sistemleri oldukça karmaşık hesaplamalar gerekmektedir ve ayrıca yüksek maliyete sahiptir. Son zamanlarda yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbiditenin tahmin edilmesi amacıyla daha ucuz ve hesaplanması daha basit olan hatta tam kan sayımı içerisinde otomatik olarak hesaplanarak bildirilen, sistemik ve lokal enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ile inflamasyon ve agregasyonun göstergesi olan platelet lenfosit oranı (PLO) değerleri kullanılmaktadır (6-8). Bu iki oranın artması kötü prognoz göstergesi olarak düşünülmektedir. Bu parametreler aynı zamanda romatolojik hastalıklarda, KOAH'ta, pulmoner tromboembolide, diyabetik hastalarda görülen toplum kökenli pnomonide prognoz amacıyla ve diyabetik hastalarda oluşan kardiyovasküler ve renal komplikasyonların önceden tahmininde kullanılmaktadır (9-13).

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen diyabetik hastaların nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının mortalite üzerine prediktif etkisi ve diğer skorlama yöntemleri ile korelasyonlarının retrospektif olarak karşılaştırılması hedeflendi. Ayrıca kan pH, laktat, BUN, kreatinin, prokalsitonin, CRP, HgA_{1c} değerlerinin mortalite ile olan ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 25.11.2020 tarih ve 357 sayılı Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 25.11.2020, sayı no: 357) ile başlandı. Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. basamak Yoğun Bakım Ünitesine 01.01.2018 ile 31.12.2019 tarihleri arasında kabul edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. DM tanısı bulunan hastalar tespit edildi. 18 yaş üstü olan ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm diyabetik hastalar çalışmanın evreni olarak

kabul edildi. Bu hastaların: demografik verileri (yaş, cinsiyet), yatış endikasyonları, kronik hastalıkları, yoğun bakıma kabul edilen hastalarda bakılan skorlama sistemlerinden APACHE II (1. gün), SOFA (1. gün), MPM (ilk 72 saat), Glasgow Koma Skalası (1. gün), kan glukoz düzeyleri (1. gün), Beyaz Kan Hücreleri (WBC) (ilk 72 saat), hemoglobin (ilk 72 saat), hematokrit (ilk 72 saat), nötrofil (ilk 72 saat), platelet (ilk 72 saat), lenfosit (ilk 72 saat), HbA_{1c}, CRP (1. gün), prokalsitonin (1. gün), laktat (1. gün), total protein (1. gün), albumin (1. gün), kan üre azotu (BUN) (1. gün), kreatinin (1. gün) değerleri tespit edilip hastaların kimlik bilgileri belirtilmeksizin kayıt altına alındı. Bu hastaların yoğun bakıma yatış tarihindeki (birinci gün), ikinci ve üçüncü gündeki NLO ve PLO değerleri hesaplandı. Bu hesaplamalar nötrofil sayısının lenfosit sayısına ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile basit oranlama şeklinde yapıldı. Hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı tespit edildi. Hastalar hayatta kalma sürelerine göre iki gruba ayrıldı. Yirmi sekiz günden daha uzun süre hayatta kalan hastalar Grup 1, 28 gün içinde hayatını kaybeden hastalar ise Grup 2 olarak tanımlandı. Hastanın; DM'sinin olmaması, hematolojik malignitesinin olması, yoğun bakıma kabul edilmeden önce hastanede yattığı süre içerisinde veya yoğun bakıma kabul edildiği ilk üç gün içerisinde kan ve kan ürünü almış olması, yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk üç gün içinde hayatını kaybetmesi, 18 yaş altında olması, gebelik ve laktasyon döneminde olması çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri olarak belirlendi.

Her iki gruptaki APACHE II, SOFA, MPM skorları ile NLO, PLO değerleri arasında ilişki olup olmadığı, ayrıca NLO, PLO değerlerinin mortalite üzerine öngörülebilirliği ve elde edilen diğer veriler açısından iki grup arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada veriler SPSS 22.0 programına aktarılarak analiz edildi. Verilerin analizinde, Grup 1 ve Grup 2 gruplarının cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında ki-

kare testi, Glasgow koma skoru, APACHE II, NLO, PLO, MPM, prokalsitonin, CRP, total protein, albumin, protein albumin oranı, BUN ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında ise varsayımlarının karşılanması durumunda ilişkisiz t testi; karşılanmazsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. NLO, PLO ve MPM değerlerinin 0., 48. ve 72. saat ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise tekrarlı ölçümler için varyans analizi tekniğinden faydalanıldı. MPM, APACHE II, NLO ve PLO değerleri arasındaki ilişki varsayımları karşılanırsa Pearson çarpım momentler; karşılanmazsa Spearman korelasyon yöntemiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

01.01.2019 ile 31.12.2019 tarihleri arasında 3. Basamak Yoğun Bakım ünitesine toplam 334 hasta kabul edilmişti. Toplam 334 hastanın 116'sının daha önceden DM tanısı mevcuttu. Diyabetik olan 116 hasta içinde; 19 hasta ilk üç gün içinde hayatını kaybettiği için, 10 hasta ilk üç gün içinde kan transfüzyonu aldığı için, 4 hasta veri yetersizliği nedeniyle, 2 hasta hematolojik malignite nedeniyle ve 1 hasta dış merkezden kabul edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Bunların dışında kalan toplam 80 hasta çalışmaya kabul edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 36 tanesi 28 gün ve üstünde hayatta kalan hastalardı ve bu hastalar Grup 1 olarak tanımlandı. Diğer 44 hasta 28 günden daha kısa süre hayatta kalmıştı ve bu hastalar Grup 2 olarak tanımlandı. Her iki gruptaki hastalar tanılarına göre 6 kategoriye ayrıldı (Tablo 1). Kategori 1: Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası, Kategori 2: Akciğer hastalıkları (pnömoni, pulmoner tromboemboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), Kategori 3: Kardiyak hastalıklar (miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler), Kategori 4: Serebrovasküler hastalıklar (kanama ve emboli), Kategori 5: Metabolik hastalıklar (siroz, pankreatit, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği), Kategori 6: Diğer durumlar (trafik kazası,

travma, hematolojik maligniteler dışındaki onkolojik durumlar). Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalamaları Grup 1 için 69±15, Grup 2 için 73±10

olarak bulundu ve gruplar arasında fark tespit edilmedi (p=0.523). Grup 1 17 erkek, 19 kadın hastadan ve Grup 2 21 erkek, 23 kadın hastadan oluşuyordu (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların klinik tanılarına göre kategorik dağılımı

Hastalık Kategorisi	1	2	3	4	5	6
Grup 1	3	12	8	4	5	4
Grup 2	7	9	12	7	6	3

Kategori 1: Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası,
Kategori 3: Kardiyak Hastalıklar,
Kategori 5: Metabolik hastalıklar,
Kategori 2: Akciğer hastalıkları,
Kategori 4: Serebrovasküler hastalıklar,
Kategori 6: Diğer durumlar

Tablo 2: Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Yaş Ortalaması	Kadın	Erkek
Grup 1	69±15	19	17
Grup 2	73±10	23	21

Glasgow Koma Skalası (GKS) açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0.88). Ancak Grup 2’de yer alan hastaların GKS skorları daha düşüktü. APACHE II skorları açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde Grup 2’nin APACHE II skorları daha yüksekti (p=0.00). Kan glukoz seviyesi değerlendirildiğinde hasta kabul anında hipoglisemik hasta tespit edilmedi. Hastaların Kan Şekeri ortalamaları Grup 1’de daha yüksekti ve gruplar arasında fark yoktu. Laktat, Prokalsitonin ve CRP değerleri Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı fark

olacak şekilde daha yüksekti. Total Protein, albümin değerlendirildiğinde her iki grupta birer hastanın verilerine ulaşamadı, 78 hasta değerlendirildiğinde gruplar arasında fark tespit edilmedi. Kan üre azotu ve kreatinin değerleri Grup 2’de daha yüksekti ama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3). Hastanede kalma süresi Grup 1’de 60.19 gün Grup 2’de 9.25 gün olarak tespit edildi. Hemogloblin A1C değerine yoğun bakım ünitesinde rutin olarak bakılmadığı, SOFA skorlarına yeterli veri olmadığı için ulaşılamadı.

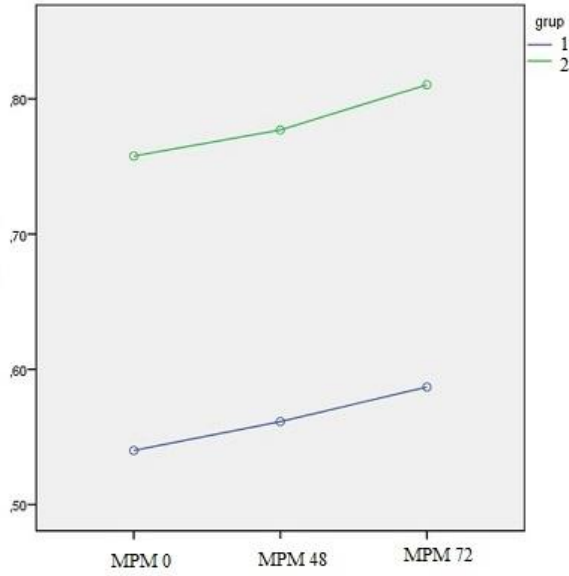
Tablo 3: APACHE II skorları ve laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
APACHE II	23.00±5.41	27.65±5.81	0.000
Laktat	2.76±0.33	3.95±0.39	0.005
Prokalsitonin	3.48±1.47	8.99±3.17	0.003
CRP	58.57±7.98	105.9±11.38	0.002
BUN	38.25±4.19	40.56±3.83	0.497
Kreatinin	1.38±0.14	1.81±0.20	0.236

MPM 0., 48. ve 72. saat skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

mevcuttu ve her üç zaman diliminde Grup 2’nin MPM skorları daha yüksekti. Ayrıca MPM skorları her iki

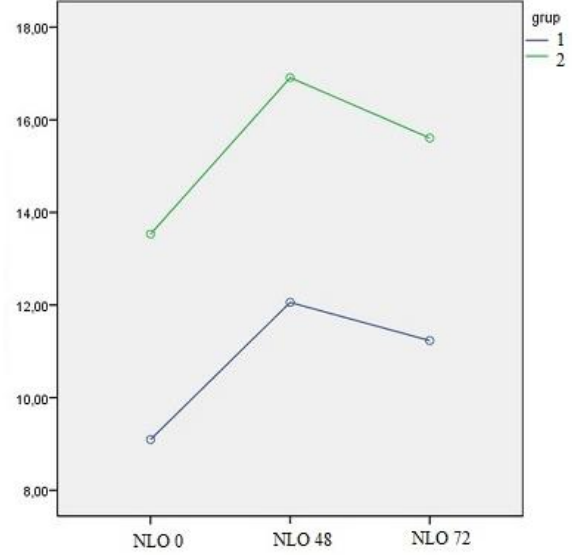
grupta zamanla artmaktaydı ve bu artış her iki grupta grafiksel olarak korelasyon göstermekteydi (Şekil 1).



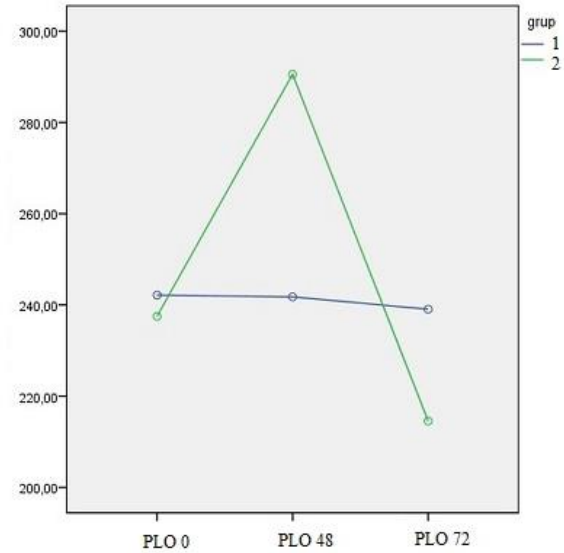
Şekil 1: MPM skorunun 0., 48., 72. saat değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı

Nötrofil Lenfosit Oranları açısından 0., 48. ve 72. Saat NLO değerleri Grup 1’de daha düşüktü, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.111$; 0.061 ; 0.071). NLO değerleri 48. saate her iki grupta artmakta, 72. saatte her iki grupta başlangıç değerinden yüksek olacak şekilde bir miktar düşmektedir ve NLO değerleri grafiksel olarak iki grupta MPM değerlerinde olduğu gibi korelasyon göstermektedir (Şekil 2).

Platelet Lenfosit Oranları değerlendirildiğinde her üç zaman diliminde Grup 1 ve Grup 2 arasında fark tespit edilmedi. Ancak, 0. ve 72. saat PLO değerleri Grup 1’de, 48. saat PLO değeri Grup 2’de daha yüksekti. PLO değerleri Grup 1’de her üç zaman diliminde lineer seyretti. PLO değerleri Grup 2’de ise 48. saatte pik yaptıktan sonra başlangıç PLO değerinden daha düşük seviyede olacak şekilde düşüş gösterdi (Şekil 3).



Şekil 2: NLO skorlarının 0., 48., 72. saat değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı



Şekil 3: PLO skorlarının 0., 48., 72. saat değerlerinin gruplara göre grafiksel dağılımı

Spearman's rho korelasyon testi ile yapılan değerlendirmede: toplam 80 hastanın ilk gün hesaplanan NLO değerleri ile APACH II ($p=0.415$) ve MPM ($p=0.176$) skorları arasında ve PLO değerleri ile APACHE II ($p=0.549$) ve MPM ($p=0.896$) skorları arasında korelasyon mevcuttu.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde hasta prognozunu tahmin etmek için APACHE II, MPM gibi pek çok skorlama sistemi kullanılmaktadır. Ancak bu skorlama sistemleri oldukça karmaşıktır ve pek çok parametre yardımıyla hesaplanabilmektedir. Son yıllarda yoğun bakım mortalite ve morbiditesinin tahmininde oldukça ucuz ve hesaplanması daha basit olan NLO ve PLO değerleri kullanılmaktadır. Bu iki oranın artması kötü prognoz göstermektedir. Çalışmamızda bu iki parametrenin yoğun bakımda takip edilen diyabetik hastalardaki güvenilirliğini ve diğer skorlama sistemleri ile olan korelasyonunu karşılaştırdık.

Patrice Forget ve ark. sağlıklı bireylerde NLO değerlerinin 0.78-3.53 arasında olduğunu gösterdiler (14). Bizde yoğun bakım ünitesine kabul edilen Grup 1 ve Grup 2 hastaların NLO değerlerini yatış anında normalden yüksek olacak şekilde, sırasıyla 9.09 ve 13.53 olarak tespit ettik. Yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu olan hastaların NLO değerleri normalden yüksek olması hastaların yoğun bakım gereksiniminin doğru belirlendiğini gösterebilir. Ayrıca erken dönem mortalitenin gözlemlendiği Grup 2'nin NLO değerleri Grup 1'den daha yüksek tespit edildi. Böylece NLO değeri erken mortalitenin bir belirteci denilebilir. Akıllı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NLO değerinin 11.9 üzerinde olması durumunda hastanede ölüm oranının yükseldiğini tespit ettiler. Bizim çalışmamız Akıllı ve ark destekler şekilde 28 günlük hayatta kalma süresi baz alındığında Grup 2'nin NLO değeri 11.9 değerinin üzerinde 13.53'dü (6).

Nötrofil lenfosit oranı değeri ile düzensiz kan şekerinin göstergesi olan HgA_{1C} arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (15,16). Ayrıca HgA_{1C} yüksekliği diyabetik hastalarda artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda HgA_{1C} değerlerine, yoğun bakımda rutin olarak bakılmadığı için ulaşılamadı. Ancak çalışmamızda 28 günlük sağ kalıma ulaşamayan Grup 2'nin NLO

değerleri daha yüksekti. Eğer HgA_{1C} değerlerine rutin olarak bakılınsaydı Grup 2'nin HgA_{1C} değerlerinin yüksek olarak tespit edileceği kanaatindeyiz. Prospektif bir çalışmayla bu durumun desteklenebilir.

Shiny ve ark. NLO ile farklı düzeylerdeki glukoz intoleransı ve insülin rezistansının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla korelasyon gösterdiğini tespit ettiler (19). Bizde yoğun bakımda takip edilen diyabetik hastalarda ilk üç gündeki yüksek NLO değerlerinin 28 günlük sağ kalım üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu gösterdik ancak tüketilen insülin miktarına ulaşamadık. Özellikle yoğun bakımda ilk üç gününde tüketilen insülin miktarı ve kan şekeri seviyeleri ile NLO değerlerinin birlikte değerlendirilmesinin mortalite açısından önemli bir prognostik belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Metin Eren ve ark. diyabetik ayak hastalarında yaptıkları çalışmada ileri yaş ve CRP yüksekliği ile mortalite arasında güvenilir bir ilişki tespit ettiler ancak aynı hasta grubunda NLO ile mortalite arasında korelasyon tespit etmediler. Bizim çalışmamızda Grup 2'nin CRP değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (20).

Mehmet Ali Eren ve ark. endokrin servisinde yaptıkları çalışmada, diyabetik ayak hastalarının PLO değerlerini normal değerlerden yüksek olarak tespit ettiler. Yüksek PLO değerleri ile hastanede kalış süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdiler (21). Bizim çalışmamızda PLO değerlerinin ilk üç günlük değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak hastaların ilk gün PLO değerleri Grup 1'de daha yüksekti. Bundan dolayı yüksek PLO değerlerinin hastanede kalış süresinin uzamasında bir belirteç olmanın yanı sıra hayatta kalma açısından da bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Kutlucan ve ark. yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirdikleri çalışmada PLO ve NLO değerleri ile mortalite arasında net bir ilişki tespit edemediler ancak bu iki oranın yükselmesi durumunda nazokomiyal enfeksiyonlarda artış ve hastane de kalış süresini uzama

olduğunu buldular (7). Biz çalışmamızda Kutlucan ve ark. destekler şeklinde PLO ile mortalite arasında net bir korelasyon tespit edemedik, Kutlucan ve ark. aksine NLO oranı ile mortalite arasında bir korelasyon olduğunu gözlemledik. Ayrıca Spearman's rho korelasyon testi ile yapılan değerlendirmede; toplam 80 hastanın ilk gün hesaplanan NLO değerleri ile APACHE II (p=0.415) ve MPM (p=0.176) skorları arasında ve PLO değerleri ile APACHE II (p=0.549) ve MPM (p=0.896) skorları arasında korelasyon mevcuttu. Bu korelasyon bize hastanın yoğun bakım ünitesine kabul endikasyonu açısından, hesaplaması daha kolay ve maliyeti daha düşük olan NLO ve PLO değerlerinin kullanılabilceğini göstermektedir.

Akıllı ve ark. yaptıkları çalışmada NLO değerleri ile APACHE II değerleri arasında bir korelasyon tespit etmediler benzer şekilde bizde iki grupta, ilk gün hesaplanan NLO ile APACHE II skorları arasında bir ilişki tespit etmedik (6). Ancak NLO ve APACHE II skorları erken mortalitenin gözlemlendiği Grup 2'de daha yüksekti.

MPM skorları, yoğun bakım ünitelerinde mortalite için prediktif bir gösterge olarak kullanılmaktadır (22). Bizim çalışmamızda MPM değeri ile NLO arasında ilk 48. saatte Grafik NLO ve Grafik MPM'de gösterildiği gibi pozitif bir korelasyon söz konusudur. Bizim çalışmamız diyabetik hastalarda MPM değeri yerine oldukça basit bir şekilde hesaplanan NLO değerinin mortalite tahmini açısından kullanılabilceğini akla getirmektedir.

Wang J ve ark. 28 günlük mortalite için prokalsitonin, laktik asit seviyelerinin, SOFA ve APACHE skorlarının bağımsız prediktör olabileceğini gösterdikleri çalışmada; mortalite için Laktik asit ile APACHE II skorunun prokalsitoninden daha iyi bir belirleyici olduğunu tespit ettiler (23). Bizde; Wang J ve ark.'nın çalışmasını destekler şekilde Grup 2'de prokalsitonin, laktat ve APACHE II skorlarını anlamlı fark olacak şekilde yüksek bulduk.

Çalışmanın Sınırları

Bu çalışma retrospektif, tek merkezli ve sınırlı sayıda olgu ile değerlendirildi. Çok merkezli, prospektif ve daha çok sayıda olgunun yer aldığı bir çalışma ile daha iyi sonuçlar elde edilebilecektir.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen diyabetik hastaların 28 günlük erken mortalitesinin tespitinde; oldukça ucuz ve hızlı bir şekilde hesaplanan nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının önemli bir belirteç olarak kullanılabilceği kanaatindeyiz.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 25.11.2020, sayı no: 357.

KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157(1):107843.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88-98.
3. Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuniga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. BMJ. 2019;367(1):15887.

4. Balintescu A, Martensson J. Hemoglobin A1c and permissive hyperglycemia in patients in the intensive care unit with diabetes. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):289-300.
5. Christiansen CF, Johansen MB, Christensen S, O'Brien JM, Tonnesen E, Sorensen HT. Type 2 diabetes and 1-year mortality in intensive care unit patients. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(3):238-47.
6. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Gunaydin YK, Koylu R, Akca HS et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476-80.
7. Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dagli M, Basturk A, Kozanhan B et al. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1467-73.
8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
9. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine*. 2019;39(4):345-57.
10. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12(1):2285-90.
11. Telo S, Kuluozturk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2019;38(1):4-9.
12. Cheng S, Hou G, Liu Z, Lu Y, Liang S, Cang L et al. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3313-25.
13. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(8):410-4.
14. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017;10(1):12.
15. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, Atak BM, Kurtkulagi O, Duman TT et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *Aging Male*. 2019;23(5):1-5.
16. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1602-6.
17. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125(4):416 e9-18.
18. Simic S, Svagusa T, Prkacin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(2):693-704.
19. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524-30.
20. Metineren H, Dulgeroglu TC. Comparison of the neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein levels in patients with amputation for diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(1):23-8.

21. Eren MA, Gunes AE, Kirhan I, Sabuncu T. The role of the platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of length and cost of hospital stay in patients with infected diabetic foot ulcers: A retrospective comparative study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2020;54(2):127-31.
22. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med.* 2007;35(3):827-35.
23. Wang J, Wang H, Liu W, Zhang D, Guo S. Assessment values of procalcitonin, lactic acid, and disease severity scores in patients with sepsis. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue.* 2019;31(8):938-41.

ÖNKOL KIRIK TEDAVİSİNDE YERLİ ÜRETİM PLAK SİSTEMLERİ İLE YURT DIŞI ÜRETİM MUADİLLERİ ARASINDA İMPLANT İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN FARK VAR MI?

Is There a Difference in the Implant Related Complication Rates Between the Locally Manufactured Plate Systems and Overseas Counterparts in the Treatment of Forearm Fracture?

Özgün KARAKUŞ¹ , Ahmet Sinan SARI² 

¹Balıkesir Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, BALIKESİR, TÜRKİYE

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Kliniği, NİĞDE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Önkol kırıkları cerrahi tespitinde CE belgeli yerli üretim ortopedik implantlar ile klinik çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış yurt dışı üretim sistemlerinin erken dönem sonuçlarını ve implant ile ilişkili komplikasyon oranlarını karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2013 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde radius alt uç ve shaft, ulna shaft ve önkol çift kırığı teşhisi alan ve açık redüksiyon + plak vida tespiti yapılan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Ocak 2013 – Aralık 2016 tarihleri arasında yurt dışı üretim ve Aralık 2016 – Aralık 2018 tarihleri arasında yerli üretim plak sistemleri kullanıldı. Hastalar kırık yerleşimine ve tipine göre Grup A (Radius alt uç kırığı) ve Grup B (Radius shaft kırığı, ulna shaft kırığı ve önkol çift kırığı) ve kullanılan implant tipine göre yurt dışı üretim plak sistemi (Grup A-1 ve Grup B-1) ve yerli üretim plak sistemi (Grup A-2 ve Grup B-2) olarak gruplara ayrıldı. Hastalar ameliyat sonrası ilk 1 yıl içerisinde implant ilişkili ve ilişkisiz komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada Grup A ve Grup B'de sırasıyla 88 (46 erkek, 42 kadın) ve 53 hasta (15 erkek, 38 kadın) olmak üzere 141 hasta vardı. Hastaların ortanca yaşı Grup A'da 48 yıl ve Grup B'de 19 yıl idi ($p<0.001$). Grup B'de Grup A'ya göre daha fazla erkek hasta vardı ($p=0.036$). Grup A'da implant ile ilişkili altı ve ilişkisiz 12 komplikasyon görüldü. Grup A-1 ve Grup A-2'de implant ile ilişkili komplikasyon oranı %6.7 ve %7 idi. Grup B'de implant ile ilişkili komplikasyon görülmedi. İmplant ile ilişkisiz komplikasyon iki hastada tespit edildi.

Sonuç: Radius alt uç kırığı ve radius ve/veya ulna shaft kırıklarının cerrahi olarak tespitinde CE belgesi ile sertifikalandırılan yerli üretim plak sistemlerinin, FDA ve CE belgeleri ile sertifikalandırılan yurt dışı muadilleri ile erken dönem implant ile ilişkili komplikasyon oranları benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Radius kırıkları, ulna kırıkları, açık kırık redüksiyonu, internal kırık fiksasyonu, postoperatif komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare early results and implant-related complication rates of CE certified locally manufactured orthopedic implants, and overseas manufactured systems with proven efficacy and reliability via clinical studies in the surgical fixation of forearm fractures.

Material and Methods: Patients diagnosed with fractures of radius lower end and shaft, ulna shaft and double forearm and treated by open reduction + plate and screw fixation between January 1, 2013 and December 31, 2018 were analyzed retrospectively. Between January 2013 and December 2016, the overseas manufactured plate systems and between December 2016 and December 2018, the locally manufactured plate systems were used. Patients were grouped according to the fracture location and plate systems as Group A (radius lower end fracture), Group B (radius shaft, ulna shaft, and double forearm), and Groups A-1/B-1 (oversea-manufactured) and Groups A-2/B-2 (local-manufactured). Patients were evaluated in terms of implant-related and non-implant-related complications within the first postoperative year.

Results: There were 88 (46 men, 42 women) and 53 patients (15 men, 38 women) in Group A and Group B respectively. While the median age of the patients in Group A was 48 years, this value was 19 years in Group B ($p<0.001$). There were significantly more male patients in Group B than Group A ($p=0.036$). Group A had six implant-related and 12 non-implant-related complications. Implant-related complication rates in Group A-1 and Group A-2 were 6.7% and 7%. There were no implant-related complications in Group B. Non-implant complications were detected in two patients.

Conclusion: The rates of early implant-related complications were similar in those of locally manufactured plate systems certified with CE certificate and the overseas manufactured counterparts certified by FDA and CE certificates in the surgical fixation of radial lower end fractures and radius and / or ulna shaft fractures.

Keywords: Radius fractures, ulna fractures, open fracture reduction, internal fracture fixation, postoperative complications



Yazışma Adresi / Correspondence:

Balıkesir Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, BALIKESİR, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 532 3049049

Geliş Tarihi / Received: 20.07.2020

Dr. Özgün KARAKUŞ

Balıkesir Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, BALIKESİR, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: ozgunkarakus@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2021

GİRİŞ

Ortopedik travma cerrahisinde kullanılmakta olan implantların icadı yaklaşık 200 yıl öncesine dayanmaktadır. Tarih boyunca alüminyum, pirinç veya gümüşten üretilmiş ortopedik implantlar travma cerrahisinde kullanılmıştır (1). Ancak bu implantların üretildiği metalin kuvvetsizliği veya tasarımlarındaki kusur sebebi ile implant ile ilişkili çeşitli komplikasyonlar ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir (1). Gelişen metalürji ve implant tasarım bilgisi ile son yıllarda implant ile ilişkili komplikasyon oranının azaldığı bildirilmektedir (2). Günümüzde ülkeler bu oranları en aza indirebilmek için insanlar üzerinde kullanılacak olan ortopedik implantlar için çeşitli sertifikalandırma işlemleri tanımlamakta ve bu sertifikalandırma işlemlerini ortopedik implant üreten ticari firmalar için zorunlu hale getirmektedirler (2).

Ülkemiz sınırları içerisinde tasarlanıp üretilen plak sistemlerinin ortopedik travma cerrahisinde kullanılabilmesi için "CE" (CE; Conformité Européene, Fransızca ve Avrupa'ya uygunluk, Türkçe) belgesi ile sertifikalandırılması gereklidir. Ancak CE belgesi, ortopedik implantların sadece üretim süreçlerinin Avrupa Birliği ürün mevzuatına uygunluğunu belgelemektedir; CE belgesi, bu implantların insan üzerinde yapılmış klinik çalışmalar ile etkinliğini ve güvenilirliğini ispatlamamaktadır (3-5).

Önkol kırıkları, pediatrik yaş gruplarında daha sık olmak üzere, yetişkin yaş gruplarında da sıklıkla görülen olgulardır. Pediatrik olgularda özellikle 10 yaş ve sonrası dönemlerde görülen özellikle önkol çift kemik kırıklarında cerrahi tedavi, diğer yaş dönemleri ve kırık tiplerine göre daha çok oranda gerekli olmaktadır (6,7). Yetişkinlerdeki ekstremite kırıklarının %1-2'sini oluşturmaktadır (8). Plak vida tespit cerrahisi, özellikle önkol çift kemik kırıklarında en sık kullanılan cerrahi stabilizasyon yöntemidir (8-10). İyi fiksasyon, yeterli redüksiyon ve tatminkâr iyileşme ve fonksiyonel geri kazanım yöntemin en önemli avantajları olarak kabul edilmektedir. Buna karşın akut implant yetmezliği,

metal yorgunluğuna bağlı gelişen implant kırıkları, kırık redüksiyon kaybı, paslanma ve korozyon, yumuşak doku hasarı, in vivo pil oluşumu, kaynamama, plak çıkarıldıktan sonra yeniden kırık oluşması ve enfeksiyon önemli komplikasyonlar olarak bildirilmektedir (1,9). Önkol kırıklarının plak vida cerrahisi sonrası tedavi başarısı ve komplikasyonlara yönelik farklı sonuçları olan çalışmalara rastlanmaktadır (8,10,11).

Dolar ve avro gibi uluslararası ticarete rezerv para birimi olarak rol oynayan yabancı ülke para birimlerinin değer kazanması ile özellikle son yıllarda ülkemizde ortopedik travma cerrahisinde kullanılagelen plak sistemlerinin artan bir oranda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği üretim ürünlerden yerli üretim ürünlere kaymakta olduğu gözlenmektedir (12). Ancak CE belgesine haiz olmalarına rağmen henüz yerli üretim plak sistemlerinin tıbbi literatürde insan üzerinde yapılmış klinik çalışmalar ile etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren bir çalışma yoktur.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, önkol kırıkları cerrahi tespitinde kullanılan yerli üretim plak sistemlerinin erken dönem sonuçlarını ve implant ile ilişkili komplikasyon oranlarını belirlemek ve bu sonuçları yurt dışı üretim plak sistemlerinin erken dönem sonuçları ve implant ile ilişkili komplikasyon oranları ile karşılaştırmaktır. Böylelikle ülkemizde tasarlanıp üretilen ve önkol kırık cerrahisinde kullanılan plakların etkinlik ve güvenilirliğinin klinik olarak değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmanın Planlanması

1 Ocak 2013 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde radius alt uç kırığı, radius shaft kırığı, ulna shaft kırığı, önkol çift kırığı teşhisi alan ve bu hastalık için açık redüksiyon + plak vida tespiti cerrahisi yapılan hastaların tamamı geriye dönük olarak incelendi. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (Tarih: 09.07.2020, sayı no: 2020/17) tarafından çalışma onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uyumlu olarak yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı.

Hastaların Seçimi

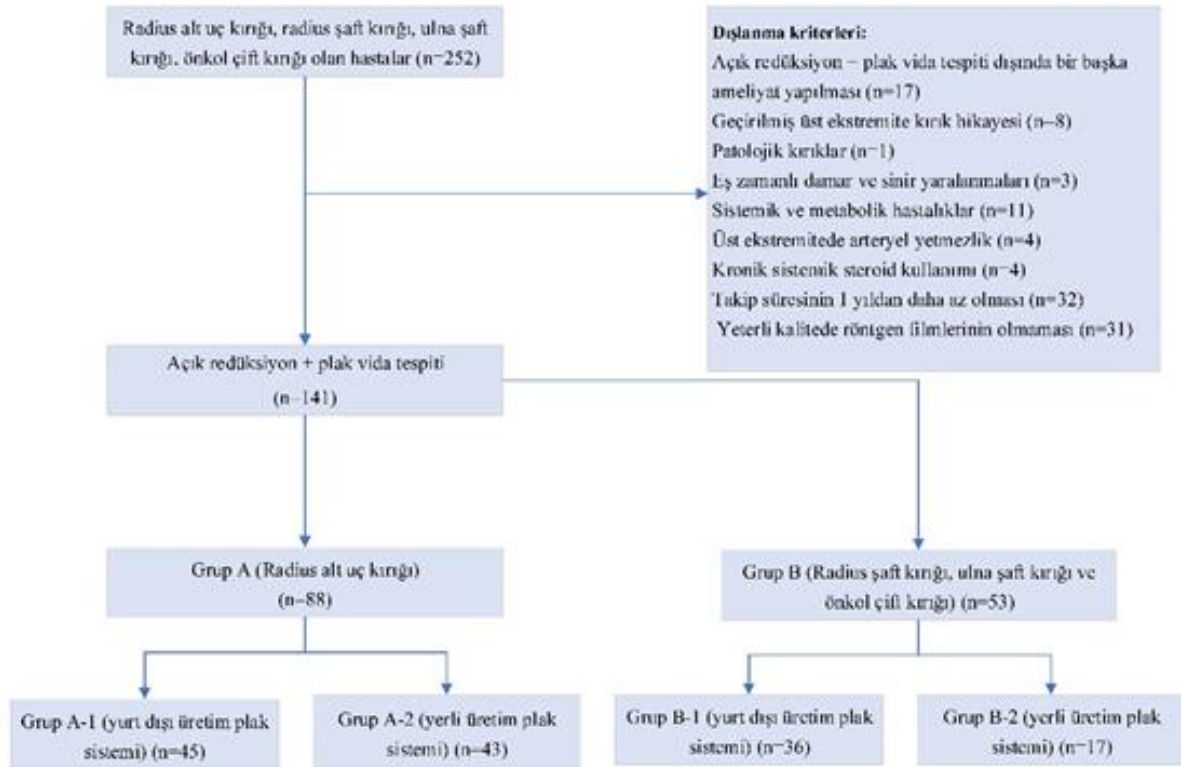
Cerrahi tedavi için açık redüksiyon + plak vida tespiti dışında bir başka ameliyat yapılması, geçirilmiş üst ekstremitte kırık hikayesi, patolojik kırıklar, eş zamanlı damar ve sinir yaralanmaları, sistemik ve metabolik hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, osteogenezis imperfekta, osteoporosis, kontrolsüz diyabet), üst ekstremitte arteriyel yetmezlik, kronik sistemik steroid kullanımı, takip süresinin 1 yıldan daha az olması, yeterli kalitede röntgen filmlerinin olmaması çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak belirlendi. Ayrıca takip süresi 1 yıldan fazla olan hastaların 1 yıldan sonraki kontrolleri çalışmaya dahil edilmedi. Bu dışlanma süreci

sonucunda toplam 141 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu (Resim 1).

Cerrahi Tedavi

Hastaların cerrahi tedavileri ve bakımı en az beş yıl daha uzun süreli tecrübeli ortopedistler tarafından gerçekleştirildi. Ameliyat öncesinde X-ray görüntüler elde edilerek implant büyüklüğüne karar verildi. Cerrahi tedavi öncesi tüm hastalara sefazolin 1gr antibiyotik verildi. Derin ven trombozu profilaksisi uygulanmadı.

Radius alt uç kırığı cerrahi tespiti için 2.7 mm kalınlığında ekleme paralel vidalar ve düşük profil metafizer plaklar kullandı (Resim 2). Radius shaft kırığı, ulna shaft kırığı ve önkol çift kırığı tespitinde 3.5 mm kalınlığında kortikal ve kilitleli vidalar ile orta profil dinamik kompresyon plakları (DCP)'ndan yararlandı (Resim 3).



Resim 1: Akış şeması



Resim 2: Kırk üç yaşındaki kadın hastanın ev içi düşme sonrasında gelişen radius alt uç kırığının volar radius plak sistemi (BNL®) ile cerrahi tedavisine ait X-ray görüntüleri: (a) ameliyat öncesi ön-arka el bilek grafisi, (b) ameliyat öncesi lateral el bilek grafisi, (c) ameliyat sonrası 3. ay ön-arka el bilek grafisi, (d) ameliyat sonrası 3. ay lateral el bilek grafisi.



Resim 3: On beş yaşındaki erkek hastanın futbol maçı esnasında düşme sonrası gelişen önkol çift kırığının DCP plak sistemi (Double Medical Technology Inc ®) ile cerrahi tedavisine ait X-ray görüntüleri: (a) ameliyat öncesi ön-arka önkol grafisi, (b) ameliyat öncesi lateral önkol grafisi, (c) ameliyat sonrası 1. yıl ön-arka önkol grafisi, (d) ameliyat sonrası 1. yıl lateral önkol grafisi

Plak vida tespiti cerrahisi için iki farklı plak sistemi kullanıldı: Ocak 2013 – Aralık 2016 tarihleri arasında yurt dışı üretim plak sistemi (Double Medical Technology Inc ®, Haicang District, Xiamen, P.R. China) ve Aralık 2016 – Aralık 2018 tarihleri arasında yerli üretim plak sistemi (BNL®, Tıbbi Ürünler Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Kocasinan, Kayseri, Türkiye) (13,14). Kırık hattı ve sahası plaka ve /veya bağımsız bir

vida ile sıkıştırıldı. Radius alt uç kırığı ameliyat sonrası kısa kol atele alındı. Radius-ulna shaft kırıkları ameliyat sonrası atele alınmadı. Hastalar postoperatif birinci günde taburcu edildi. Postoperatif üçüncü hafta yapılan ilk kontrolde dikişler alındı. Radius alt uç kırığı olan hastaların cerrahi tedavi sonrası yerleştirilen atelleri çıkarıldı ve el bilek ROM egzersizlerine başlandı. Radius-ulna shaft kırığı için cerrahi tedavi sonrası sorunu

olmayan hastalara el bilek ve dirsek eklem hareket açıklığı egzersizleri başlandı.

Değişkenler

Hastalar kırık yerleşimine ve tipine göre iki gruba ayrıldı: Radius alt uç kırığı olan hastalar Grup A olarak değerlendirildi. Grup B ise radius şaft kırığı, ulna şaft kırığı ve önkol çift kırığı olan hastalardan oluşmakta idi (15,16). Her bir grup kendi içinde kullanılan farklı implant tipine göre yurt dışı üretim plak sistemi (Grup A-1 ve Grup B-1) ve yerli üretim plak sistemi (Grup A-2 ve Grup B-2) olarak alt gruplara ayrıldı (Resim 1).

Ameliyat sonrası ilk birinci yılı kapsayan dönem hastane otomasyon ve bilgi sistemi üzerinden tarandı. Hastalara ait demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (kırık lokalizasyonu ve tarafı, AO sınıflamasına göre kırık grubu) veriler kaydedildi. Postoperatif 3. hafta yapılan ilk kontrolden sonra 6. haftada ve takip eden birer aylık dönemlerde, hastalar kırık kaynaması ve tam fonksiyonel iyileşme açısından poliklinik kontrolleri yapıldı. Komplikasyon görülmeyen ancak tam fonksiyonel iyileşme sağlanamayan hastalar en fazla 1 yıla kadar takip edildi. Düzenli kontrol muayenelerine gelmeyen hastalar telefonla aranarak poliklinik kontrolüne çağırıldı. Yapılan sorgulama, fizik muayene ve gerekli görüntüleme sonrasında hastalarda postoperatif dönemde ve bir yıllık takip sürecinde komplikasyon gelişimi olup olmadığı ve hastaların son durumu belirlendi. Komplikasyon ortaya çıkan hastalar komplikasyon tedavisine alındı.

Komplikasyonlar implant ile ilişkili ve ilişkisiz komplikasyonlar olarak iki grupta değerlendirildi. Akut implant yetmezliği, metal yorgunluğuna bağlı gelişen

implant kırıkları, kırık redüksiyon kaybı, paslanma ve korozyon, doku ile kimyasal reaksiyon veya çevre dokuda nekroz, in vivo pil oluşumu ve implanta bağlı ağrı veya rahatsızlık hissi implant ile ilişkili komplikasyonlar olarak değerlendirildi. Tendon, damar veya sinir hasarı, eklemde basamaklanma, periprostetik kırık, bölgesel ağrı sendromu ve kaynamama implant ile ilişkisiz komplikasyonlar olarak kabul edildi (Resim 4) (Tablo 1) (17).

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi. Kırık tipine göre yaş ortalamaları değerlendirmesinde, bağımsız gruplar için t test kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. İstatistiksel analizler "Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.13.0) (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve JASP (Version 0.14.1.0) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-değeri) olarak dikkate alındı.



Resim 4: (a) 30 yaş erkek hastada iş yerinde düşme sonrasında gelişen radius alt uç kırığı, (b) aynı hastanın volar radius plak sistemi ile ameliyat sonrası eklem yüzünde basamaklanma görülmektedir. (c) 37 yaş erkek hastada evde düşme sonrasında gelişen radius alt uç kırığının volar radius plak sistemi ile ameliyat sonrası 1. gün anatomik redüksiyonu görülmektedir. (d) Aynı hastanın ameliyat sonrası 3. haftada redüksiyonun kaybolduğu görülmektedir

Tablo 1: İmplant ile ilişkili ve ilişkisiz komplikasyonlar

İmplant ile ilişkili komplikasyonlar	
Akut implant yetmezliği (<3 ay)	Plağın üretildiği metalin kuvvetsizliği neticesinde implantın vücut içerisindeki fizyolojik yüklere dayanamaması sonucu oluşan plak kırılması, eğilmesi veya vida kırılması.
Metal yorgunluğuna bağlı implant yetmezliği (>3 ay)	Vücut içerisindeki tekrarlayıcı kuvvetler neticesinde plağın veya vidanın kırık kaynaması gerçekleşmeden kırılması.
Kırık redüksiyon kaybı	Cerrahi kırık tespitinde hata olmayan ancak plağın tasarımındaki hatadan kaynaklanan kırık tespitinin başarısızlığı.
Paslanma ve korozyon	Plağın üretildiği metalin vücut içerisindeki tuzlu ortamda yıpranmasını, paslanmasını veya aşınması.
Doku ile kimyasal reaksiyon veya çevre dokuda nekroz	Plağın üretildiği metalin tuzlu ortamda çözünmesi ve çevre dokuya toksik etki göstermesi.
İn vivo pil oluşumu	Plak gövdesi ve vidaların farklı metallerden üretilmesi ile ilişkili oluşumlar.
İmplantla bağlı ağrı veya rahatsızlık hissi	Metalik yüzeylerin yumuşak doku üzerindeki yaralayıcı olmayan ancak irrite edici etkisi ile oluşan durum.
İmplant ile ilişkisiz komplikasyonlar	
Tendon, damar veya sinir hasarı	Plak ve vidanın üretildiği metalin çevre dokular üzerinde direkt yaralayıcı etkisi ile oluşan yaralanmalar.
Eklemde basamaklanma	Kırık tipi ve/veya cerrahi teknik ile ilişkili kırığın yetersiz redüksiyon durumu.
Periprotetik kırık	Plak ile tespit edilmiş ve kaynamış kırık sonrası, tekrar travmaya maruz kalan kemiklerde görülebilen ikincil kırık.
Bölgesel ağrı sendromu	Sebebi bilinmeyen, yerel osteoporoz ve yaralanma ile uyumsuz ağrı ile karakterize klinik durum.
Kaynamama	Biyolojik sebepler ile oluşan kırığın iyileşmeme durumu.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 141 hastanın 88'i Grup A ve 53'ü Grup B'de yer almakta idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Grup A'daki hastaların ortanca yaşı 48 yıl iken, Grup B'de bu değer 19 yıl idi. Grup B'de Grup A'ya göre

anlamlı olarak daha fazla erkek hasta vardı (%71.7'e karşı %52.3, $p=0.036$). Taraf dağılımı her iki grup arasında benzer özellik göstermekte idi ($p=0.668$). Tablo 2'de grupların demografik ve klinik özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar (n=141)	Kırık Tipi		p
		Grup A (n=88)	Grup B (n=53)	
Yaş (yıl) †, ‡	40.5±19.6	46.9±16.0	29.7±20.5	<0.001*
	42.0 [10.0- 87.0]	48.0 [13.0- 80.0]	19.0 [10.0- 87.0]	
Cinsiyet §				
Erkek	84 (59.6)	46 (52.3)	38 (71.7)	0.036**
Kadın	57 (40.4)	42 (47.7)	15 (28.3)	
Taraf §				
Sol	76 (53.9)	45 (51.1)	31 (58.5)	0.668**
Sağ	64 (45.4)	42 (47.7)	22 (41.5)	
Bilateral	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	

†: ortalama standart deviasyon, ‡: ortanca [min-maks], §: n (%)

*: Bağımsız gruplar için t test kullanıldı.

** : Pearson Ki-kare veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 3: Kırıkların AO sınıflamasına göre dağılımı

Kırık sınıflandırması	Kırık Tipi		Kırık sınıflandırması	Kırık Tipi	
	Grup A (n=88) §	Grup B (n=53) §		Grup A (n=88) §	Grup B (n=53) §
22A		45 (84.9)	23A1	1 (1.1)	-
22A1	-	12 (22.6)	23A2	13 (14.8)	-
22A2	-	13 (24.5)	23A3	37 (42.0)	-
22A3	-	20 (37.7)	23B §	2 (2.2)	
22B		5 (9.4)	23B1	1 (1.1)	-
22B3	-	5 (9.4)	23B2	1 (1.1)	-
22C		3 (5.7)	23C §	35 (39.8)	
22C1	-	2 (3.8)	23C1	13 (14.8)	-
22C2	-	1 (1.9)	23C2	20 (22.7)	-
23A	51 (58)		23C3	2 (2.3)	-

§: n (%)

Kırıkların AO sınıflamasına göre dağılımı Tablo 3'te verilmektedir. Grup A'da en sık görülen kırık tipi 51 hasta (%58) ile 23A tipi kırık idi. İkinci sıklıkla 35 hasta (%39.8) ile 23C tipi kırık gelmekte idi.

Grup B'de ise en sık 45 hastada (%84.9) 22A tipi kırık tespit edildi.

Grup B'deki hastalarda yurt dışı implant kullanma oranı Grup A'ya göre daha fazla oranda olduğu görüldü (%67.9'a karşı %51.1). Tablo 4'te her iki gruptaki hastaların kullanılan implant tipine göre karşılaştırması verilmektedir. Grup B için yurt içi implant (Grup B-2) kullanılan hastaların yaşı, yurt dışı implant (Grup B-1) kullanılan hastalara göre daha yüksekti ($p=0.019$). Grup A ve B'de yurt dışı implant kullanılan hastaların (Grup A-1 ve Grup B-1) erkek olma oranı, yurt içi implant

kullanılan hastalara (Grup A-2 ve Grup B-2) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.037$ ve $p=0.019$). Diğer alt gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve taraf açısından başka anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4).

Her iki grup için postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar Tablo 5 ve Tablo 6'da detaylandırıldı. Grup A'da implant ile ilişkili toplam altı komplikasyon saptandı. İmplant ile ilişkisiz komplikasyon sayısı 12 idi. Eklemde basamaklanma yedi hasta ile en sık görülen implant ile ilişkisiz komplikasyon idi. Grup B'de implant ile ilişkili komplikasyon görülmedi (Tablo 6). İmplant ile ilişkisiz komplikasyon iki hastada tespit edildi.

Tablo 4: Kullanılan implant tiplerine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup A (n=88)		p	Grup B (n=53)		p
	Grup A-1 (n=45)	Grup A-2 (n=43)		Grup B-1 (n=36)	Grup B-2 (n=17)	
Yaş (yıl) ^{†,‡,*}	43.07±17.78 45 [13- 80]	50.93±12.82 49 [20- 79]	0.208	27.28±19.64 17 [10- 87]	34.94±22.04 27 [10- 84]	0.019
Cinsiyet ^{§***}						
Erkek	29 (64.4)	17 (39.5)	0.037	29 (80.6)	9 (52.9)	0.019
Kadın	16 (35.6)	26 (60.5)		7 (19.4)	8 (47.1)	
Taraf ^{§***}						
Sol	23 (51.1)	22 (51.2)	0.573	22 (61.1)	9 (52.9)	0.999
Sağ	21 (46.7)	21 (48.8)		14 (38.9)	8 (47.1)	
Bilateral	1 (2.2)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

[†]: ortalama standart deviasyon, [‡]: ortanca [min-maks], [§]: n (%), *: Bağımsız gruplar için t test kullanıldı.

***: Pearson Ki-kare, Fisher Exact test ya da Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 5: Radius alt uç kırığı (Grup A) olan hastalarda kullanılan implant tipine göre komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	Toplam (n=88)	Grup A-1 (n=45)	Grup A-2 (n=43)
İmplant ilişkili [§]	6 (6.8)	3 (6.7)	3 (7)
Kırık redüksiyon kaybı	4 (4.5)	3 (6.7)	1 (2.3)
İmplantla bağlı ağrı veya rahatsızlık hissi	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
İmplant ilişkisiz [§]	12 (13.6)	7 (15.6)	5 (11.6)
Tendon, damar veya sinir hasarı	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.3)
Eklemde basamaklanma	7 (8.0)	5 (11.1)	2 (4.7)
Bölgesel ağrı sendromu	2 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.3)
Kaynamama	2 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.3)

§: n (%)

Tablo 6. Radius/ulna shaft/çift kırık (Grup B) olan hastalarda kullanılan implant tipine göre komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	Toplam (n=53)	Grup B-1 (n=36)	Grup B-2 (n=17)
İmplant ilişkisiz §	2 (3.8)	2 (5.6)	0
Periprostetik kırık	1 (1.9)	1 (2.8)	0
Kaynamama	1 (1.9)	1 (2.8)	0

§: n (%)

TARTIŞMA

Bu çalışma bulguları önkol kırıklarının cerrahi tedavisinde kullanılan yurt içi üretimi olan implantların yurt dışı üretimi olan implantlara benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Radius alt uç kırıklarında implant ile ilişkili komplikasyonların her iki tip implant tipinde benzer oranda görülmesi, radius ve ulna shaft kırıkları ile önkol çift kırıklarında implant ile ilişkili komplikasyon tespit edilmemesi, yurt içi üretim implantların ortopedik kırıkların cerrahi tedavisinde güvenle kullanılabileceğine bir kanıt olarak değerlendirilebilir. Son yıllarda Türk lirası, dolar ve avro gibi uluslararası ticarete rezerv para birimi olarak rol oynayan yabancı ülke para birimleri karşısında ciddi derecede değer kaybettiği gözlemlenmektedir (18). Bu değer kaybı, ülkemizde faaliyet gösteren ve kamu, üniversite veya özel hastanelere tıbbi implant tedarik eden ticari firmalar için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği üretim ortopedik implantların ithalat maliyetini ciddi derecede artırmaktadır (19). Buna karşılık Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ortopedik travma implantları için belirlenmiş olan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) geri ödemelerinde belirgin bir artış gözlenmemektedir. Bu sebepler neticesinde ülkemizdeki hastanelerde halihazırda kullanılmakta olan ortopedik implantların gittikçe artan bir oranda yerli üretime kaymış olabileceği düşünülebilir. Güncel çalışmamızda hasta grubunu oluşturan hastaların %42.6'sında yurt içi üretim implant kullanılması, bu değişimi desteklemektedir. Ayrıca yurt içi implant kullanımına Aralık 2016 tarihi itibarıyla geçilmiş olması, bu değişimin zamansal geçiş dönemini gösterebilir.

Önkol kırıkları ve özellikle önkol çift kemik kırıklarının cerrahi tedavisi ile ilgili 10-16 yaş arası pediatrik yaş grubuna yönelik yapılan çalışmalarda, açık redüksiyon + plak vida fiksasyon yöntemlerinin güvenli ve etkin tedaviler olduğu gösterilmektedir (6,7,11). Her ne kadar daha önce yapılan çalışmalarda intramedüller fiksasyon yönteminin plak ya da vida fiksasyon yöntemlerine göre daha fazla oranda majör komplikasyonlara yol açtığı bildirilse de Freese ve ark. yaptığı çalışmada bu durum tespit edilmemiştir. Ayrıca plak ya da vida fiksasyon sonrası %12 oranında minör komplikasyon bildirilmiş, fakat majör komplikasyon tespit edilmemiştir (6). Zheng ve ark. tarafından benzer pediatrik hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada, plak fiksasyon yöntemi sonrası görülen genel komplikasyon oranı %18.2 ve yetişkin hastalara yönelik yapılan bir başka çalışmada genel komplikasyon oranı %28.6 olarak saptanmıştır (7,10). Bizim çalışmamızda, pediatrik olgular ayrı olarak değerlendirilmemekle birlikte, her iki implant tipindeki hastalar değerlendirildiğinde, çalışma sonuçları bu bulgularla uyumlu olarak değerlendirildi. Radius alt uç kırığı olan hastalarda implant ile ilişkili ve ilişkisiz komplikasyon oranları %6.8 ve %13.6 olarak tespit edildi. Ayrıca elde edilen genel komplikasyon oranının diğer çalışmalara göre daha az olması, çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı yara enfeksiyonlarının kaydedilememesi ile ilgili olabilir.

Marheix ve ark. tarafından yetişkin hastalarda önkol kırıkları için yapılan plak fiksasyon cerrahisi sonrası komplikasyon oranlarının değerlendirildiği çalışmada, kaynamama %6.9 ve radioulnar sinostoz %3.8 oranında saptanmıştır (8). Güncel çalışmadaki her iki grup hastalar birlikte değerlendirildiğinde kaynamama %2.1

(toplam 141 hastada üç kaynamama olgusu) oranında tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda kaynamama oranı %2 ile %10 arasında bildirilmektedir (8). Dolayısıyla çalışmamızdaki kaynamama oranının literatür ile uyumlu olduğu sonucuna ulaşıldı. Önkol çift kırıklarının cerrahi tedavisine yönelik yapılan bir meta-analizde, açık redüksiyon + internal fiksasyon yöntemi sonrası komplikasyon oranı %21.6 olarak bildirilmiştir (9). Ayrıca hibrid yöntem kullanılmasını öneren çalışmalara da rastlanmaktadır (10,11). Çalışmamızda kırıkların gruplandırmasında önkol çift kemik kırığı gibi bir alt grup analizi yapılmamakla birlikte, genel komplikasyon oranımızın bu orana göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Çalışma sonuçları kullanılan implant tipinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, daha önce bildirilen sonuçlarla uyumlu bulguların elde edildiği görülmektedir. Bu gerekçe ile radius alt uç kırıkları için, yurt içi ve dışı implantların implant ile ilişkili komplikasyon oranlarının benzer olması (%6.7'ye karşı %7), yurt içi üretim implantların, yurt dışı implantların sahip olduğu güvenlik ve etkinlik oranları ile kullanılabilmesine bir destek olarak anlaşılabilir. Fakat her bir alt gruptaki olgu sayısı istatistiksel analize imkan tanımamaktadır. Bu yüzden geniş hasta sayısının olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Kısıtlamalar

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Gerek kırık tipleri ve gerekse yaş gruplarına göre alt grup analizleri yapılmamıştır. Yurt içi üretimi olan bir plak ve vida sisteminin, yurt dışı üretimi olan bir başka plak ve vida sisteminin karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar, bütün implant sistemlerine genellenemez. Fakat çalışma sonucunda elde edilmiş olan sonuçlar, ortopedi uzmanları için, ticari firmaların plak ve vida üretim süreçlerini sertifikalandıran CE ve FDA belgeleri gibi sertifikasyonlara sahip diğer firma ve markaların plak sistemlerini tercih etme açısından bir rehber olabilir. Çalışmanın retrospektif olması bir diğer kısıtlılıktır.

Retrospektif olmasından kaynaklanan veri eksikliği ve elde edilen anlamlı ya da anlamsız sonuçların örneklem büyüklüğüne yönelik güç analizi ile belirlenmemiş olması diğer kısıtlar olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca ilk redüksiyon kalitesinin belirlenmemiş olması, ameliyat sonrası redüksiyon kaybı ve eklemde basamaklanma komplikasyonlarının değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Çalışma sonuçlarının ameliyat sonrası 1 yıllık dönemi kapsamı nedeniyle, uzun dönemli çalışmalar etkinlik ve güvenlik açısından gerekli olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, radius alt uç kırığı ve radius ve/veya ulna shaft kırıklarının cerrahi olarak tespitinde kullanılan CE belgesi ile sertifikalandırılan yerli üretim plak sistemlerinin erken dönem implant ile ilişkili komplikasyon oranları, FDA ve CE belgeleri ile sertifikalandırılan yurt dışı üretim plak sistemlerinin oranları ile benzerdir. Aralarındaki oransal benzerlik olması, bu tür implantların güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir. Ancak etkinlik ve güvenlik açısından geniş katılımlı ve uzun takip süresi olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma Beyanı: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Mevcut araştırmanın anafikir/planlama, analiz/yorum, veri sağlama, yazım ve gözden geçirme/düzeltilme kısımlarına ÖK ve ASS eşit derecede katkı sağlamışlardır.

Destek / Teşekkür Beyanı: İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe Canan Yazıcı'ya çalışmamızın istatistik bölümüne verdiği değerli katkıları sebebi ile teşekkür ederiz. Finansal destek mevcut değildir.

Etik Kurul Onamı: Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Etik Kurulu; tarih: 09.07.2020, sayı no: 2020/17.

KAYNAKLAR

1. Bartonibek J. Early history of operative treatment of fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2010;130(11):1385-96.
2. Kakria HL. Evolution in fracture management. Med J Armed Forces India. 2005;61(4):311-2.
3. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi, 4703 Sayılı Ürünlerle İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun. Erişim tarihi: 06 Mayıs 2020: <https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4703&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. Erişim tarihi: 06 Mayıs 2020: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=15023&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
5. ISO 13485 Tıbbi Cihazlar Kalite Yönetim Sistemi. Erişim tarihi: 06 Mayıs 2020: <https://www.isokalitebelgesi.com/iso-13485-medikal-tibbi-cihazlar-kalite-yonetim-sistemi-nasil-kurulur>
6. Freese KP, Faulk LW, Palmer C, Baschal RM, Sibbel SE. A comparison of fixation methods in adolescent patients with diaphyseal forearm fractures. Injury. 2018;49(11):2053-7.
7. Zheng W, Tao Z, Chen C, Zhang C, Zhang H, Feng Z et al. Comparison of three surgical fixation methods for dual-bone forearm fractures in older children: A retrospective cohort study. Int J Surg. 2018;51(3):10-6.
8. Marcheix PS, Delclaux S, Ehlinger M, Scheibling B, Dalmay F, Hardy J et al. Pre- and postoperative complications of adult forearm fractures treated with plate fixation. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102(6):781-4.
9. Zhao L, Wang B, Bai X, Liu Z, Gao H, Li Y. Plate fixation versus intramedullary nailing for both-bone forearm fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. World J Surg. 2017;41(3):722-33.
10. Zhang XF, Huang JW, Mao HX, Chen WB, Luo Y. Adult diaphyseal both-bone forearm fractures: A clinical and biomechanical comparison of four different fixations. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102(3):319-25.
11. Behnke NM, Redjal HR, Nguyen VT, Zinar DM. Internal fixation of diaphyseal fractures of the forearm: a retrospective comparison of hybrid fixation versus dual plating. J Orthop Trauma. 2012;26(11):611-6.
12. Elektronik kamu alımları platformu resmi internet sitesi. Erişim tarihi: 06 Mayıs 2020: <https://ekap.kik.gov.tr/EKAP/Default.aspx?ReturnUrl=%2fEKAP%2f>
13. Double Medical Technology Inc., Haicang District, Xiamen, China resmi internet sitesi. Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020: <http://en.double-medical.com/>
14. BNL Tıbbi Ürünler Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Kayseri, Türkiye resmi internet sitesi. Erişim tarihi: 10 Aralık 2019: <https://www.bnl.com.tr/>
15. Alter TH, Ilyas AM. Complications associated with volar locking plate fixation of distal radial fractures. JBJS Rev. 2018;6(10):e7.
16. Schulte LM, Meals CG, Neviasser RJ. Management of adult diaphyseal both-bone forearm fractures. J Am Acad Orthop Surg. 2014;22(7):437-46.
17. Vopat BG, Kane PM, Fitzgibbons PG, Got CJ, Katarincic JA. Complications associated with retained implants after plate fixation of the pediatric forearm. J Orthop Trauma. 2014;28(6):360-4.
18. Tatar EH, Erdoğan S. Türkiye’de döviz kuru ve dış borç ilişkisi. Uluslararası Yönetim İktisat ve İşletme Dergisi. 2020;16(1):47-61.
19. Ozata E. Türkiye’de Döviz kuru geçişkenliğinin asimetrik analizi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;20(2):213-32.

OUR RESULTS FOR RIGID URETEROSCOPY AND LASER LITHOTRIPSY IN PEDIATRIC AGE GROUP

Çocukluk Yaş Grubunda Rijit Üreteroskopi ve Lazer Litotripsisi Sonuçlarımız

Ahmet Gökhan GÜLER¹ , Ali Erdal KARAKAYA¹ , Ahmet Burak DOĞAN³ ,
Yaşar KANDUR⁴ 

¹Kahramanmaraş Sutcu Imam Univ., Faculty of Medicine, Dept. of Pediatric Surgery, KAHRAMANMARAS, TÜRKİYE

²Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, KAYSERİ, TÜRKİYE

³Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Urolithiasis is an important disease that can lead to permanent kidney dysfunction and severe clinical symptoms in pediatric patients. We aimed to present our findings of rigid ureteroscopy combined with Holmium YAG laser lithotripsy.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the ultrasonography, and medical records of pediatric patients with urolithiasis who were operated in Sutcu Imam University Department of Pediatric Surgery, Kahramanmaraş between April 2018 and December 2019.

Results: Sixty-one pediatric patients (M/F=38/23) with urolithiasis were enrolled in this study. The mean age was 6.7±4.9 years (range 3 month-17 years). Thirteen (34.2%) male patients need an urgent operation (rigid ureteroscopy combined with Holmium YAG laser lithotripsy) while the corresponding number was 4 (17.4%) in female patients. The difference between two sexes was statistically non-significant (p=0.156). Thirty-two male patients (84.2%) and 12 (52.2%) females patients had a successful operation (rigid ureteroscopy combined with Holmium YAG laser lithotripsy). The difference between the two sexes was statistically significant (p=0.019). The ratio of female patients with right-sided stone was significantly greater than the corresponding rates of male patients (p<0.001). There was no difference between infants (<3 years of age) and toddlers (>3 years of age) with respect to gender, side of stone, procedural success, and need for urgent surgery (p>0.05). Regression analysis showed that female gender was a risk factor for a failed attempt (OR=-0.313, 95% CI: 0.052 – 0.528; p=0.0018).

Conclusion: Safe and effective stone treatment can be performed considering that more than one operation can be performed in infants and children with mini ureteroscopy and holmium laser. However, while evaluating this treatment option in female patients, alternative treatment methods such as flexible or percutaneous nephrolithotomy may be preferred.

Keywords: Urolithiasis, rigid ureteroscopy, Holmium YAG laser lithotripsy, children

ÖZ

Amaç: Ürolitiazis, pediatrik hastalarda kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğuna ve ciddi klinik semptomlara yol açabilen önemli bir hastalıktır. Bu çalışmada, rijit üreteroskopi ve Holmiyum YAG lazer litotripsisi sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Sütçü İmam Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi kliniğinde ürolitiazis tanısı ile opere olan çocuk hastaların ultrasonografi bulguları ve tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Bu çalışmaya ürolitiazis tanısı almış 61 çocuk hasta (E/K=38/23) alındı. Ortalama yaş 6.7±4.9 yıl (3 ay-17 yıl) idi. On üç (%34.2) erkek hastanın acil girişim (rijit üreteroskopi ve Holmiyum YAG lazer litotripsisi) ihtiyacı olurken, kız hastalarda bu sayı 4 (%17.4) idi. Bu konuda iki cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.156). Otuz iki erkek hasta (%84.2) ve 12 (%52.2) kız hastada işlem (rijit üreteroskopi ve Holmiyum YAG lazer litotripsisi) başarılı bir şekilde sonuçlandı. Erkek hastalardaki bu başarı oranı kız hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p=0.019). Sağ tarafta taşı olan kız hasta oranı, erkek hastaların oranlarından daha anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Küçük yaşta çocuklar (<3 yaş) ile diğer yaşta çocuklar (>3 yaş) arasında cinsiyet, taşın tarafı, işlem başarısı ve acil cerrahi gereksinimi açısından fark yoktu (p>0.05). Regresyon analizinde, kız cinsiyetinin girişimin başarısızlığı açısından risk faktörü olduğu saptandı (OR=-0.313, %95 CI: 0.052-0.528; p=0.0018).

Sonuç: Mini üreteroskopi ve holmiyum lazer, çocukluk yaş grubundaki ürolitiazis vakalarında güvenli ve etkili tedavi seçeneğidir. Ancak özellikle kız hastalarda bu tedavi seçeneği değerlendirilirken alternatif tedavi yöntemleri olan fleksibl veya perkutan nefrolitotomi tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ürolitiazis, rijit üreteroskopi, Holmiyum YAG lazer litotripsisi, çocuk



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Pediatric Nephrology, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 318 3574242
Received / Geliş Tarihi: 14.04.2021

Dr. Yaşar KANDUR
E-mail / E-posta: yaskan30@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 04.06.2021

INTRODUCTION

Urolithiasis is an important disease that can lead to permanent kidney dysfunction and severe clinical symptoms in pediatric patients. The lifetime probability of a human to have urolithiasis is 12% (1). In endemic countries such as Turkey urolithiasis is seen in 17% of children under 14 years of age (2). The average age of occurrence is around 7 years for girls and 5 years for boys (3). Its incidence is increasing not only in our country, but all over the world. Treatment for urolithiasis is difficult, especially in the pediatric age group. The current treatment alternatives include extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), ureteroscopy (URS), percutaneous nephrolithotomy (PNL). Rigid and flexible URS are the most commonly performed procedures for urolithiasis treatment (4). Introduction of holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser lithotripsy with URS have increased the success rates while decreasing the complications (5-7). Upper ureteral and pelvic calculi frequently cause obstructive uropathy and subsequent kidney dysfunction (5). Therefore, in these cases, URS has been combined with Ho:YAG laser lithotripsy. We aimed to present our findings of rigid URS combined with Ho:YAG laser lithotripsy in pediatric patients.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the ultrasonography, and medical records of pediatric patients with urolithiasis who were operated in Sutcu Imam University Department of Pediatric Surgery, Kahramanmaraş between April 2018 and December 2019. Each patient's age, gender, and operational technique were recorded. Patients with severe symptoms and advanced hydronephrosis were urgently operated while patients with mild hydronephrosis and mild symptoms were operated on an elective basis. JJ catheter was inserted for passive dilation when the ureter could not be passed with Mini URS. During the semirigid URS procedure, a 4.5

fr tip and a 6.5 fr ureteroscope extended conically towards the rear. It has a 3.5-fr working channel (RZ Medizintechnik, Tuttingen, Germany). Stones detected by URS were broken with Holmium laser. During this procedure a green light was reflected on the stone and a pulse was produced. The Laser probe was a Fiber-optic laser probe-365 micron (Quanta System S.p.A., Milan, Italy). The stones were broken into pieces that could easily fall off without getting stuck inside the ureter (Figure 1). During the procedure, if the ureter mucosa was damaged or eroded by a stone, the procedure was terminated after placing a JJ catheter. The catheter was removed and URS was performed in the same session 1-2 weeks later. Our study only included patients treated with mini URS. The follow-up period was 6 months if a patient was stone free; if not, the follow-up period was extended beyond 6 months.

Study data were analyzed using SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package. For independent samples, t-test and Chi-square test were performed to compare two independent groups. The level of significance was set at $p < 0.05$. The ethics committee approval of the study was obtained from Sutcu Imam University Clinical Research Ethics Committee (Date: 29.03.2021 / Decision no:2021.12.03)

RESULTS

Sixty-one pediatric patients (M/F=38/23) with urolithiasis were enrolled in this study. The mean age was 6.7 ± 4.9 years (range 3 month-17 years). Seven (11.4%) patients were under 1 year of age, and 20 (32.7%) patients were under 3 years of age.

Re-operation was required in 13 (21.3%) patients. No postoperative complications developed in any patient. Twenty-one (34.4%) patients had a stone in the right ureter; 19 (31.1%) patients in the left ureter; 13 (21.3%) patients in the right pelvis; and 8 (13.1%) patients in the left pelvis. The ratio of female patients with right-sided stone was greater than the corresponding rates of male patients ($p < 0.001$)

Forty-four (72.1%) patients were successfully cured but sixteen patients had a residual stone in a lower calyx of the kidney. In one patient we switched to open surgery. The stone analysis could be performed in 14 patients (23%). Of these, 11 were calcium oxalate stones and 3 were ammonium urate stones.

Thirteen (34.2%) male patients needed an urgent operation while the corresponding number was 4 (17.4%) in female patients. The difference between two genders was statistically non-significant ($p=0.156$). Thirty-two male patients (84.2%) and 12 (52.2%) females patients had a successful operation. The difference between the two genders was statistically significant ($p=0.019$) (Table 1). There was a significant difference between both sexes regarding mean age or a need for multiple operations ($p=0.02$). There was no difference between infants (<3 years of age) and toddlers (>3 years of age) with respect to gender, side of stone, procedural success, and the need for urgent surgery ($p>0.05$) (Table 2).

The range of stone size was between 5 mm and 15 mm (mean 7.4 mm, median 8 mm), with a patient having a stone of 21 mm. which was also fractured under laser until it became a 3-mm residual fragment that was deemed clinically insignificant. In patients who received anesthesia for a second and a third time a JJ catheter was placed after the stone was broken. Anesthesia was administered for a total of seventy times.

Passive dilation procedure was defined as putting JJ first to patients whose stone cannot be reached, and the ureter was entered 2 weeks after it was dilated and the stone was broken. Passive dilation was used in 16 patients. Pyelonephritis or gross hematuria did not occur after surgery. Regression analysis showed that female gender was a risk factor for a failed attempt (OR=-0.313, 95% CI: 0.052 – 0.528; $p=0.0018$). Neither patient age nor stone side was a risk factor for failed surgery.

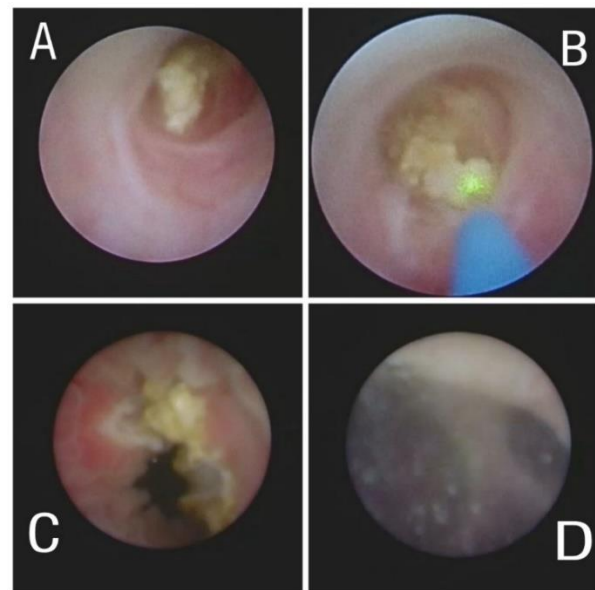


Figure 1: Visualization of the stone inside the ureter (A); its fragmentation with the holmium laser (B); after the ureter lumen is opened (C), it is tracked up to the renal pelvis (D).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the cases

Variable	Male (n=38)	Female (n=23)	p
Age (year)	6.74±4.6	6.74 ± 5.6	0.878
Right side (n/%)	19 (50)	15 (65.2)	<0.001
Right pelvis (n/%)	5 (13.1)	8 (34.7)	0.045
Multiple operation (n/%)	12 (31.6)	14 (60.9)	0.020
Success (n/%)	32 (84.2)	12 (52.2)	0.019
Urgent surgery (n/%)	13 (34.2)	4 (17.4)	0.156

Table 2: Comparison of age groups in mean of gender, location and clinical results

Variable	<3 year of age (n=20)	>3 years of age (n=41)	p
Male (n/%)	10 (50)	28 (68.3)	0.166
Right side (n/%)	10 (50)	24 (58.5)	0.242
Success (n/%)	12 (60)	32 (78)	0.171
Urgent surgery (n/%)	5 (25)	12 (29.3)	0.727

DISCUSSION

In Turkey, urolithiasis is an important urologic disease among children (8,9). Treatment of urolithiasis in the pediatric age group is challenging since children have a relatively narrow urinary tract. Therefore, minimally invasive procedures have become even more important in these cases. Laser lithotripsy has recently improved urolithiasis treatment outcomes in children (10). It is also effective and safe for the removal of pediatric stones. We did not detect any major complications in our series, but we experienced failed attempts in 16 patients (26.2%), which was comparable to other recent reports in children (10).

There was a male preponderance in our population similar to the previously published studies (11). This is due to the fact that stone disease has been more common among men than women. A diet rich in protein and salt make kidney stones more likely (12). Men tend to have a greater intake of both protein and salt.

In our study, female patients more commonly needed operation. Moreover, we found that the female gender was a significant risk factor for a failed operation. This resulted from a high rate of right renal pelvic stone in female patients. Most fractured stones in the right pelvis fell into the inferior calyx. Therefore, these stones may have disappeared from the sight of URS. On the other hand, most stones in males were in the ureter. Thus, the intervention with URS was more successful in males. In female patients, alternative treatment methods such as flexible URS may be preferred. Recent studies have

shown that flexible URS is a reliable endourologic option in lower pole stones and for single intrarenal calculi (13,14).

The large percentage of young children (<3 years of age) treated in our study (32.8% under 3 years of age) shows the importance of having access to material of small size and experience in minimally invasive procedures. In other words, the places where the laser hits are already dust. Stone analysis was performed in only 14 patients. One of the weak aspects of this process is the inability to obtain material because the stone is usually pulverized by laser so that no material can be retrieved and sent for analysis. Instead of acting aggressively, the stone can be reached in the second session by entering into passive dilation.

Finally, there was no difference between young and older patients regarding the procedural success and the need for an urgent operation. This may be due to the effect of this effective and safe procedure.

Considering that more than one operation can be performed in infants and children with mini URS and holmium laser, safe and effective stone treatment can be performed. However, while evaluating this treatment option in female patients, alternative treatment methods such as flexible or PNL may be preferred. Flexible or PNL may be also preferred in kidney calyces.

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

Support and Acknowledgment: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement: AGG, AEK, ABD contributed to the analysis and drafted the manuscript. AGG, YK designed and critically revised the manuscript. All authors have read and approved the final form of the manuscript.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from Sutcu Imam University Clinical Research Ethics Committee; date: 29.03.2021, decision no:2021.12.03.

REFERENCES

1. Chauhan CK, Joshi MJ, Vaidya ADB. Growth inhibition of struvite crystals in the presence of herbal extract *Commiphora wightii*. *Journal of Materials Science*. 2008;20(Suppl 1):85-92.
2. Girişgen I, Yüksel S, Karcılı K, Becerir T. Evaluation of the composition of urinary tract stones in children from the Inner Western Anatolian Region in Turkey. *Turk J Urol*. 2020;46(2):152-8.
3. Tursun S, Çelik C, Acar BÇ. Childhood urinary system stone diseases. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2017;8(4):198-204.
4. Bosquet E, Peyronnet B, Mathieu R, Khene ZE, Pradere B, Manunta A et al. Safety and feasibility of outpatient flexible ureteroscopy for urinary stones: a retrospective single-center study. *Prog Urol*. 2017;27(16):1043-9.
5. Wu CF, Chen CS, Lin WY, Shee JJ, Lin CL, Chen Y et al. Therapeutic options for proximal ureter stone: extracorporeal shock wave lithotripsy versus semirigid ureterorenoscope with holmium:yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy. *Urology*. 2005;65(6):1075e9.
6. Lam SS, Grene TD, Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium:YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*. 2002;167(5):1972e6.
7. Sözen S, Kùpeli B, Tunc L, Senocak C, Alkibay T, Karaoglan U et al. Management of ureteral stones with pneumatic lithotripsy: report of 500 patients. *J Endourol*. 2003;17(9):721e4.
8. Tefekli A, Tok A, Altunrende F, Barut M, Berberoglu Y, Muslumanoglu AY. Lifestyle and nutritional habits in cases with urinary stone disease. *Turk Uroloji Dergisi*. 2005;31(1):113-8.
9. Akinci M, Esen T, Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol*. 1991;20(3):200-3.
10. Dogan HS, Tekgul S, Akdogan B, Keskin MS, Sahin A. Use of the holmium: YAG laser for ureterolithotripsy in children. *BJU Int*. 2004;94(1):131-3.
11. Uygun I, Okur MH, Aydogdu B, Arayici Y, Isler B, Otcu S. Efficacy and safety of endoscopic laser lithotripsy for urinary stone treatment in children. *Urol Res*. 2012;40(6):751-5.
12. Strope SA, Wolf JS, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology*. 2010;75(3):543-6.
13. Zeytun H, Arslan S, Arslan MŞ, Basuguy E, Aydogdu B, Okur MH et al. çocuklarda böbrek taşlarında retrograd intrarenal cerrahinin (rirc) erken dönem sonuçları: ön çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*. 2017;22(3):131-4.
14. Skolarikos A, Gross AJ, Krebs A, Unal D, Bercowsky E, Eltahawy E et al. Outcomes of flexible ureterorenoscopy for solitary renal stones in the CROES URS Global Study. *J Urol*. 2015;194(1):137-43.

VENA SAFENA MAGNANIN ANATOMİK VARYASYONU DERİN VEN TROMBOZU İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?

Is the Anatomic Variation of Vena Saphena Magna A Risk Factor for Deep Vein Thrombosis?

Ali BOLAT¹ , Yıldırım GÜLTEKİN¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, vena safena magnanın, anatomik varyasyonunun femoral ven trombozuna olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2017 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen femoral ven trombozu tanısı olan hastalarda yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, venöz renkli Doppler ultrasonografi raporları ve eşlik eden hastalıklar retrospektif olarak incelendi. Vena safena magnanın tipleri, uyluk seviyesinde safen kompartmanındaki yerleşimlerine göre belirlendi.

Bulgular: Çalışma ana ve superfisiyal femoral vende derin ven trombozu tanısı konulan 130 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların 62'si kadın ve 68'i erkekti ve yaşları 16 ile 89 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama yaşları ise 55.8±17.3 yıldır. Derin ven trombozu risk faktörlerinden, en sık ileri yaş (%37), en az oral kontraseptif kullanımı (%1.5) gözlemlendi. On hastada predispozan faktör saptanamadı. Ana ve superfisiyal femoral derin ven trombozu olan hastalarda vena safena magna tiplerinin görülme yüzdeleri normal popülasyona göre aynı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmada ana ve superfisiyal femoral derin ven trombozu olan hastalarda vena safena magna varyasyonlarının görülme oranının normal popülasyona göre benzer olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Vena safena magna, anatomik varyasyon, derin ven trombozu

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective study is to investigate the relationship between the anatomical variation of the vena saphena magna and femoral vein thrombosis.

Material and Methods: This study was conducted in patients with femoral vein thrombosis who were followed up and treated between January 2017 and August 2019 in Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital Cardiovascular Surgery Clinic. The demographic characteristics of the patients, venous color Doppler ultrasonography reports and accompanying diseases were retrospectively analyzed. Vena saphena magna types were determined according to their position in the saphenous compartment at the thigh level.

Results: The study was conducted on 130 patients diagnosed with deep vein thrombosis in the common and superficial femoral vein. Sixty-two of the patients were female and 68 were male and their ages ranged from 16 to 89 years. Mean age was 55.8±17.3 years. Among the DVT risk factors, old age (37%) was the most common and use of oral contraceptives (1.5%) was the least observed. No predisposing factor was found in 10 patients. The percentages of vena saphena magna types in patients with common and superficial femoral deep vein thrombosis were found to be the same compared to the normal population.

Conclusion: In the study, the incidence of vena saphena magna variations in patients with common and superficial femoral deep vein thrombosis was found to be similar compared to the normal population.

Keywords: Vena saphena magna, anatomical variation, deep vein thrombosis



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 505 2230082
Geliş Tarihi / Received: 15.04.2021

Dr. Yıldırım GÜLTEKİN
Cerrahisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: dr.ygultekin@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2021

GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT), derin venlerde trombüs oluşumu ile ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Venöz tromboembolizm sık görülen, önlenebilir bir halk sağlığı problemidir. Aynı zamanda hastanede en çok görülen önlenebilir mortalite nedenlerindedir (2). DVT büyük bir çoğunlukla ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Özellikle erkeklerde ve 40 yaş sonrası daha sık görülmektedir (3).

Trombozun etiopatogenezi; kan akımındaki değişiklikler (staz), damar duvar değişiklikleri ve koagülopatiden oluşan Virchow'un 1856'da öne sürdüğü triad ile açıklanmaktadır (4). Ekstremitelerin çeşitli nedenlerle hareketsiz kalması, venöz staza ve sonucunda DVT'ye neden olabilir (5). Venöz kapakçıklar ve baldır kaslarının kasılması ile venöz akım sağlanır. Uzun süreli seyahatler, ameliyat sonrası dönemlerdeki immobilizasyon, tümör, gebelik veya obeziteye bağlı venöz kompresyonlar, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve kardiyomiyopatiye bağlı sol kalp yetmezlikleri sebebiyle venöz dolaşım bozulur. Kanın damar endoteli ile uzun süre temas etmesi ile özellikle kan akımının yavaş ve türbülant akımın olduğu bölgelerde trombüs oluşumu için yatkınlık vardır (6). Bunların yanı sıra safenofemoral bileşke (SFB) düzeyinde vena safena magna (VSM) oluşan reflü, sifon etkisi ile femoral venede de reflüye ve türbülant akıma yol açtığı gösterilmiştir (7). Ayrıca SFB'ye yakın ya da burayı tutan VSM flebiti de femoral vene uzanan trombüs neden olabilmektedir (8).

Venöz reflünün neden olduğu venöz hipertansiyon sonucunda oluşan venöz yetmezlik %95'den fazla oranda yüzeysel venlerde ya da perforan venlerde görülür. Venöz yetmezlik nadiren derin venlerde de görülebilir; bu durum daha çok yüzeysel ven yetmezliğine sekonderdir. Ancak derin ven yetmezliği bazı durumlarda şiddetlidir ve yüzeysel ven yetmezliğinden bağımsızdır (9).

Yüzeysel venlerden olan VSM, derin fascia ve safen fasyası ile sınırlanan safen kompartmanında seyreder. Bu kompartman uyluk bölgesinde ultrasonografi ile kolayca gösterilebilir ve görünümü itibarı ile "Mısırlı Gözü" olarak adlandırılır (10).

Safenöz kompartmanın VSM'yi çevreleyen destekleyici bir yapı görevi gördüğü ve safenöz kompartman ile VSM ilişkisinin venöz reflü ve varis gelişimi (staz) riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

Superfisyial ven trombozu (SVT) gelişimi için farklı risk faktörleri arasında varisli damarlar, trombofili, oral kontrasepsiyon kullanımı, immobilizasyon, malignite, doğrudan travma veya tromboembolizm sıralanabilir ve DVT risk faktörleri benzerdir. SVT ile ilişkili olarak DVT gelişmesinin farklı mekanizmaları tartışılmıştır (12,13).

Bu çalışmada VSM anatomik varyasyonları ile ana ve superfisyial femoral ven trombozu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırıp sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

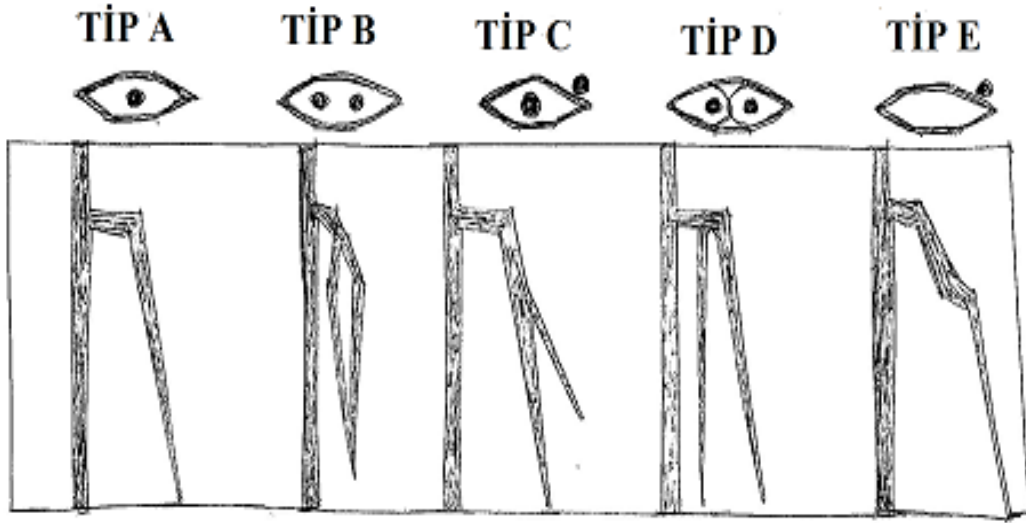
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2017 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen ve ana ve yüzeysel femoral DVT saptanan toplam 130 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen ilkeler doğrultusunda yapıldı. Etik kurul onayı Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 30.09.2020, sayı no: 2020.09.10).

Bu retrospektif çalışma için hastane kayıt sisteminden hasta dosyaları incelendi ve hastaların demografik özellikleri, venöz renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) raporları ve eşlik eden hastalık verileri kaydedildi.

Venöz RDUS incelemelerinde, VSM varyasyonlarını tiplendirmek için, ana ve yüzeysel femoral ven ve safenofemoral kesişime (SFJ) yakın anatomik bölge olan uyluk

bölgesinde, safenöz kompartmanın değerlendirilmesine dayanan Ricci ve Caggiati tarafından tanımlanan VSM sınıflandırma sistemi kullanıldı (14) (Şekil 1). Bu sınıflandırma sistemine göre; Tip A: VSM, safenöz kompartman içinde kendine eşlik eden büyük paralel kol olmadan uzanır, Tip B: Uyluk bölgesinde aynı safenöz kompartmanda iki paralel VSM bulunur (duplikasyon), Tip C: Uyluktaki safenöz kompartmanda tek VSM ve

VSM'ye bağlı subkütan büyük bir dal bulunur, Tip D: İki venöz yapı, VSM ve anterior aksesuar safenöz ven uylukta aynı anda iki ayrı safenöz kompartmanda bulunur. SFJ alanına girmeden hemen önce tek bir safenöz kompartmanda birleşirler, Tip E: Çeşitli seviyelerde proksimal safenöz kompartmanda subkutan uzantılarla devam eden tek VSM'yi içerir.



Şekil 1: Ricci ve Caggiati sınıflamasına göre vena safena magnanın anatomik varyasyonları

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan verilerin analizi SPSS for Windows 24,0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluklarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayanlara non-parametrik testler, normal dağılıma uyanlara parametrik testler uygulandı.

BULGULAR

Hastaların 62'si (%47.6) kadın ve 68'i (%52.4) erkekti. Yaşları 16 ile 89 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş ise 57.5±18.7 yıldı. DVT risk faktörleri açısından incelendiğinde, en sık ileri yaş (%37) ve immobilizasyon (%18.4) saptanmıştır. En az oral kontraseptif kullanımı (%1.5) gözlenmiştir. Risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada Ricci ve Caggiati sınıflamasına göre en sık Tip A (%55.3) gözlenirken, en az sıklıkta Tip B (%1.5) görülmüştür. Çalışmada tespit edilen safenöz kompartmana göre VSM varyasyonları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1: DVT risk faktörleri

	Sayı (n=130)	Yüzde (%)
İleri yaş	48	37
İmmobilizasyon	24	18.5
Obezite	6	4.6
Venöz tromboemboli öyküsü	6	4.6
İnflamatuvar hastalıklar	4	3.1
Oral kontraseptif kullanımı	2	1.5
Kanser	16	12.3
Santral venöz kataterler	4	3.1
Faktör V Leiden mutasyonu	6	4.6
Risk Faktörü Saptanamayan	10	7.6
Variköz venler	4	3.1

DVT: Derin ven trombozu

Tablo 2: VSM tip verileri

	Sayı (n=130)	Yüzde (%)
Tip A	72	55.4
Tip B	2	1.5
Tip C	26	20
Tip D	8	6.2
Tip E	22	16.9

VSM: Vena safena magna

TARTIŞMA

Alt veya üst ekstremitelerde derin venlerinde oluşan, ayrıca visseral, serebral venlerde ya da vena kavada da meydana gelebilen tromboz, DVT olarak isimlendirilir.

Önlenebilir hastane ölümlerinde ilk sırada yer alan DVT, mortalitesi yüksek olan pulmoner emboliye neden olabilmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Ayrıca tekrarlayan tromboz ve posttrombotik sendrom en önemli morbidite nedenleridir. Alt ekstremitelerde derin venlerinde ve iliofemoral segmentin proksimal venlerinde daha sık görülür (15).

DVT insidansı genel popülasyonda yılda 10000 kişide 5 vaka olarak bildirilmiştir. İleri dekadlarda görülme ihtimali artmaktadır. Yıllık görülme sıklığı her 10.000 kişide 5-20 hasta arasında saptanmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla (1.2:1) daha fazla görülmektedir (16). Çalışmamızda da hastaların 62’si (%47.6) kadın ve 68’i (%52.4) erkek olarak saptandı. Bu literatürle uyumludur. Yaşları 16 ile 89 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş ise 57.5±18.7 yıl olarak bulundu.

DVT gelişimine neden olan üç temel patogenetik mekanizma gösterilmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (endotel hasarı) ve hiperkoagülabilité, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanmaktadır (17). İmmobilizasyonun da neden olduğu venöz staz DVTye neden olan en önemli risk faktörüdür (18).

Bu çalışmada hastalar, DVT risk faktörleri açısından incelendiğinde, en sık olarak ileri yaş (%37) ve immobilizasyon (%18.4) saptanmıştır. En az oral kontraseptif kullanımı (%1.5) olup 10 hastada (%7.5) predispozan faktör tespit edilememiştir. Bu bulguların literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Uzamış immobilizasyon, bacak-kas pompasının efektif çalışmaması sonucunda venöz valf sinüslerinde kan akımının yavaşlamasına yol açarak esas mekanizmaya neden olur. VSM ve vena safena parvada (VSP) çok sayıda kapakçık bulunur. Kapakçıklar normalde tek yönlü çalışarak venöz akımın proksimale doğru olmasını sağlarlar. Venöz kapakçıklardaki yetersizliklere bağlı reflüde ven akımı gözlenebilir bir şekilde bozulur (19). Bunun sonucunda trombüs oluşumu kolaylaşır. Trombüs, akımın şeklinin değiştiği

ve türbülansın olduğu venöz kapakçıkların iç kesimlerine (valv sinüsleri) yerleşim gösterir. Trombüs, büyüdükçe damar içindeki kan akımını engelleyerek diğer kapak veya venöz segmente ilerler. Kısaca trombüsün kontrolü veya sınırlanması, esas olarak kan akımına bağlıdır (20). SVT masum bir hastalık gibi kabul edilse de ancak çalışmalarda SVT'nin DVT'ye ilerleyebileceği bildirilmiştir (21). Konumu nedeniyle, VSM veya SFB'nin SVT riskinin en yüksek olduğu lokalizasyon olduğu düşünülmektedir (22). VSM proksimal ve SFB düzeyinde olan reflü varlığında, ana femoral ven seviyesinin distalinde ve safenofemoral veya safenopopliteal kavşaklardan en az 1 cm uzakta herhangi bir derin venöz segmentte reflü varlığında ortak reflüye yol açtığı saptanmıştır (23,24).

Vücuttaki en uzun venöz yapı olan VSM ve dalları yüzeysel venöz sistemin en önemli bileşenleridir. Fizyopatolojisinde akım değişiklikleri bulunan alt ekstremitte venöz yetmezliği ve bunun neden olduğu varisler, en sık VSM'de (%60), daha az olarak da VSP, perforan venler ve pelvik venlerden kaynaklanır (25). VSM, safen kompartmanı olarak tanımlanan, derindeki musküler fasya ile yüzeysel safenöz fasya arasında yer alır. VSM safen kompartmanın dışarısında yüzeysel seyir gösterebilir. Bu seviyelerde destekleyici fasyanın olmaması, safenöz fasya yüzeyselindeki variköz yapılar zemin hazırlamaktadır (26).

RDUS incelemede VSM'nin tanınması için kullanılan "eye sign" (Egyptian eyes) ilk defa Bailly tarafından tanımlanmıştır. "Safenöz kompartman" bulgusu VSM'yi tanımlamak için kullanılan ana kriterlerdir (27). VSM anatomisi oldukça değişkendir. Birçok varyasyonlar görülmektedir. Ancak %50-55 hastada VSM anatomi kitaplarındaki seyri izler. Farklı oranlar olan çalışmalar da vardır. Varyasyonlar femoral ven ve VSP'de görülebilmektedir (28).

Çalışmamızda DVT olgularına yapılan RDUS inceleme raporlarında Ricci ve Caggiati sınıflamasına göre incelendi (14). Bu sınıflamaya göre en yaygın olarak,

anatomi kitaplarında bahsedilen form olan A tipi 70 hastada (%55.3) görüldü. En az rastlanılan formu ise 2 hastada (%1.5) saptanan Tip B (VSM duplikasyonu) olmuştur. Bu bulguların literatüre uygun olduğu görüldü (29). Fakat VSM duplikasyonunun görülme sıklığı çalışmalarda %1-35 arasında değişebilmektedir (30). Literatürdeki VSM duplikasyonunun sık görülme sıklığını bildiren çalışmaların çoğunluğunda, muhtemelen vakaların birçoğu Ricci ve Caggiati'nin double sistem olarak adlandırdıkları olgular oluşturmakta ve bundan dolayı VSM'nin gerçek duplikasyon göstermediği durumlar VSM duplikasyonu olarak saptanmaktadır (31).

Ayrıca, 2014 yılında Oğuzkurt, venöz yetmezliği olan hastaları inceledi ve vakaların %33'ünün, venöz yetmezliği olan veya olmayan hastaların benzer sıklıkta VSM varyasyonu gösterdiğini buldular (32).

Safen kompartmanına göre VSM lokalizasyonu açısından önemli bir fark olmadığını gösteren yukarıda bahsedilen çalışmaların yanı sıra, Pittaluga ve Chastane venöz yetmezliği olan hastalardan 1.950 alt ekstremitte incelendiğinde 299 (%15.3) segmental VSM apilazisi vakası buldu. Safen kompartmanının venöz sisteme koruma sağladığını ve eksikliğinin venöz yetmezliğin hızlı ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğunu varsaydılar (33).

2002'de Ricci ve Cavezzi bir çalışmada 493 bacağı araştırdı. Çalışmada VSM varyasyonları ile varis prevalansının ilişkili olduğunu bildirdiler. 2004 yılında Caggiati ve Mendoza, segmental hipoplazi oranının kontrol grubunda %12 ve venöz yetmezliği olan hastalarda %25 olduğunu gösterdiler. Patofizyolojik bakış açısından VSM, VSM hipo/aplazisi olan vakalar safen bölgesi tarafından desteklenmez. Aksesuar veya kol ven, yüzeysel bir konuma sahip ince duvarlı bir yapıya sahiptir ve çevresindeki kas hacmi küçüktür. Tüm bu faktörlerin varis gelişme riskini artırdığını öne sürmüşlerdir (26,34).

Bir çalışmada 65 SVT olan hastanın incelenmesinde %24 hastada eşlik eden asemptomatik DVT saptanmıştır. SVT'nin hayatı tehdit etmediği düşünülse de DVT ile ilişkisinden dolayı dikkatli evaluasyonu önermişlerdir (35).

Başka bir çalışmada VSM varyasyonu olan hastalarda, dizin üzerinde hipoplastik segmentleri olan hastalarda deri değişiklikleri ve DVT anlamlı olarak daha sık görülürken, diz bölgesinde daralan segmentleri olan hastalarda venöz yetmezlik anlamlı olarak daha sık olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 5 cm'den uzun hipoplastik segmentleri olan hastalarda deri değişiklikleri ve komorbid DVT anlamlı olarak daha yaygın olduğunu gözlemişler (36).

Svetlana Jovic ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 97 hastada (%53.89) alt ekstremitede yüzeysel damarları varyasyonsuz tipi (tipA), 83 hastada (%46.11) çeşitli varyasyonlar saptamışlar. Alt ekstremitde DVT'si yüzeysel venlerinin anatomik varyasyonları olan hastalarda %50 daha çok olduğunu bildirmişler (37). Bunun yanında Simpson ve ark. yaptığı bir çalışmada alt ekstremitde venlerinde varyasyon olan hastaların sadece %0.4'ünde trombotik değişiklikler gördüklerini bildirmişlerdir (38).

Bu çalışmanın birinci kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. İkinci kısıtlılığı olarak hasta sayısının az olması ve üçüncü olarak da daha hasta grubunun homojen olmamasıdır.

Sonuç olarak; VSM varyasyonlarının DVT gelişmesi ile arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmadaki VSM varyasyonları normal popülasyonda görülen tipleriyle benzer oranda saptanmıştır.

Çatışma Beyanı: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağladıklarını beyan ederler.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada herhangi bir kişi ya da kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 30.09.2020, sayı no: 2020.09.10.

KAYNAKLAR

1. Wallis M, Autar R. Deep vein thrombosis: clinical nursing management. Nurs Stand. 2001;15(18):47-54.
2. Nutescu EA. Assessing, preventing, and treating venous thromboembolism: evidencebased approaches. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(7):5-13.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(3):370-2.
4. Forster AJ, Wells PS. The rationale and evidence for the treatment of lower-extremity deep venous thrombosis with thrombolytic agents. Curr Opin Hematol. 2002;9(2):437-42.
5. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. Br Med J. 1977;2(6081):223-5.
6. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(3):276-84.
7. Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, Leon M, Ramaswami G, Volteas N. The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. J Vasc Surg. 1996;23(5):504-10.
8. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with

- superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg.* 1999;30(6):1113-15.
9. Lurie F. Venous haemodynamics: what we know and don't know. *Phlebology.* 2009;24(2):3-7.
10. Thomson H. The surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limb. *Ann R Coll Surg Engl.* 1979;61(7):198-205.
11. Somjen GM. Anatomy of the superficial venous system. *Dermatol Surg.* 1995;21(1):35-45.
12. Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):944-9.
13. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1149-51.
14. Ricci S, Caggiati A. Echoanatomical patterns of the long saphenous vein in patients with primary varices and in healthy subjects. *Phlebology.* 1999;14(2):54-60.
15. Di Nisio M, Van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060-73.
16. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994;154(5):861-6.
17. Lee YK, Chung CY, Koo KH, Lee KM, Ji HM, Park MS. Conflict of interest in the assessment of thromboprophylaxis after total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(1):27-33.
18. Hopkins NF, Wolfe JH. ABC of vascular diseases. Deep venous insufficiency and occlusion. *BMJ.* 1992;304(6819):107-10.
19. Mihmanlı İ. Vasküler Ultrasona Giriş. Birinci baskı, İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006.
20. Naidich JB, Feinberg AW, Karp-Harman H, Karmel MI, Tyma CG, Stein HL. Contrast venography: reassessment of its role. *Radiology.* 1988;168(1):97-100.
21. Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med.* 1997;157(16):1822-4.
22. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg.* 1998;27(2):338-43.
23. Kostas T, Ioannou C, Touloupakis E, Daskalaki E, Giannoukas AD, Tsetis D et al. Recurrent varicose veins after surgery: a new appraisal of a common and complex problem in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(7):275-82.
24. Somjen GM, Royle JP, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Tong Y. Venous reflux patterns in the popliteal fossa. *J Cardiovasc Surg.* 1992;33(4):85-91.
25. Brasic N, Lopresti D, McSwain H. Endovenous laser ablation and sclerotherapy for treatment of varicose veins. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(9):264-75.
26. Ricci S, Cavezzi A. Echo-anatomy of long saphenous vein in the knee region: proposal for a classification in five anatomical patterns. *Phlebology.* 2002;16(3):111-9.
27. Bailly M. Cartographie CHIVA. In: Elsevier Masson SAS, ed. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale.* 1st ed. Paris. Editions Techniques, 1993:43-161.
28. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg.* 2002;36(2):416-22.
29. Yuce I, Oguzkurt L, Eren S, Levent A, Kantarci M, Yalçın A et al. Assessment of posterior accessory great saphenous vein of the leg using

- ultrasonography: a preliminary study. *Surg Radiol Anat.* 2016;38(5):123-9.
30. Kockaert M, De Roos KP, Van Dijk L, Nijsten T, Neumann M. Duplication of the great saphenous vein: a definition problem and implications for therapy. *Dermatol Surg.* 2012;38(6):77-82.
31. Ricci S, Caggiati A. Does a double long saphenous vein exist? *Phlebology.* 1999;14(5):59-64.
32. Oguzkurt L. Ultrasonography study on the segmental aplasia of the great saphenous vein. *Phlebology.* 2014;29(9):447-55.
33. Pittaluga P, Chastanet DS. Influence on chronic venous insufficiency of primary absence of the great saphenous vein in the saphenous compartment at the thigh. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(1):101.
34. Caggiati A, Mendoza E. Segmental hypoplasia of the great saphenous vein and varicose disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(8):257-63.
35. Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol.* 2009;145(7):753-7.
36. Sipahi M, Bolat A, Serin HI, Erkoç MF, Acikgoz B, Kulah B. Clinical Manifestations in Patients with Segmental Hypoplasia of Great Saphenous Vein. *Kuwait Medical Journal.* 2017;49(2):119-23.
37. Jovic S, Delic J, Ljuca F, Mujanovic E, Custendil-Delic S, Zabic A et al. Frequency of superficial and deep vein thrombosis in patients with variations of superficial veins of lower extremities. *Med Arh.* 2012;66(1):16-8.
38. Simpson WL, Krakowski DM. Prevalence of lower extremity venous duplication. *Indian J Radiol Imaging.* 2010;20(3):230-4.

USABILITY AND PATIENT ACCEPTANCE OF PREFILLED OR REUSABLE INSULIN PENS

Tek Kullanımlık veya Yeniden Kullanılabilir İnsülin Kalemlerinin Hasta Açısından Kabulü ve Kullanılabilirliği

Işıl KALAN SARI¹ , Hüseyin DEMİRCİ² 

¹University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Disorders, ANTALYA, TÜRKİYE

²Medicana International Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Disorders, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Adherence to insulin therapy is poor in diabetic patients. Insulin pens with many different features have been developed to increase patient satisfaction and compliance to treatment. In our study, we aimed to investigate the usability and acceptance of prefilled or reusable insulin pens.

Material and Methods: One hundred and twenty-six patients with a mean age of 55.3±11.1 years were included. Eighty-nine (71%) patients were female. Sixty-three patients were in prefilled pen group. A questionnaire was used to assess patients' opinions about their use of insulin pens. Glycemic control parameters, demographic characteristics, treatment protocol and microvascular complications were recorded.

Results: There was no significant difference between the two groups for age (p=0.3), gender (p=0.1), educational status (p=0.6), duration of diabetes (p=0.8), duration of insulin therapy (p=0.2) and mean insulin dose (p=0.1). Ease of use (p=0.8), ergonomics (p=0.3), ease of dose selection (p=0.6), ease of reading the dose scale (p=0.3) did not significantly differ when two groups were compared. Only the number of patients who found to change the needle as 'moderately difficult' was significantly higher in the prefilled pen group (p=0.04).

Conclusion: The applicability of the treatment and patient satisfaction is as important as the treatment given to the patients. However we did not find any important difference between prefilled or reusable pen device in terms of usability and patient satisfaction.

Keywords: Diabetes mellitus, insulin, injection, patient satisfaction

Amaç: Diyabet hastalarında insülin tedavisine uyum zayıftır. Hasta memnuniyetini ve tedaviye uyumu artırmak için birçok farklı özelliğe sahip insülin kalemleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda, tek kullanımlık veya yeniden kullanılabilir kalem kullanan iki hasta grubunda insülin kalemlerinin kullanılabilirliğini ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yaş ortalaması 55.3±11.1 yıl olan 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 89 (%71)'u kadındı. Tek kullanımlık kalem grubunda 63 hasta vardı. İnsülin kalemleri kullanımıyla ilgili hasta görüşlerini değerlendirmek için bir anket kullanıldı. Glisemik kontrol parametreleri, demografik özellikler, tedavi protokolü ve mikrovasküler komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: İki grup arasında yaş (p=0.3), cinsiyet (p=0.1), eğitim durumu (p=0.6), diyabet süresi (p=0.8), insülin tedavisi süresi (p=0.2) ve ortalama insülin dozu (p=0.1) açısından anlamlı fark yoktu. Kullanım kolaylığı (p=0.8), ergonomi (p=0.3), doz seçimi kolaylığı (p=0.6) ve doz skalasını okuma kolaylığı (p=0.3) açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Tek kullanımlık kalem grubunda iğne ucu değiştirmeyi "orta derecede zor" olarak değerlendiren hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.04).

Sonuç: Hastalara verilen tedavi kadar tedavinin uygulanabilirliği ve hasta memnuniyeti de önemlidir. Ancak çalışmamızda, kullanılabilirlik ve hasta memnuniyeti açısından tek kullanımlık veya yeniden kullanılabilir kalemler arasında ciddi bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, insülin, enjeksiyon, hasta memnuniyeti



Correspondence / Yazışma Adresi:
Antalya Training and Research Hospital, Endocrinology and Metabolism Department, ANTALYA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 242 2494400
Received / Geliş Tarihi: 19.02.2021

Dr. Işıl KALAN SARI
E-mail / E-posta: isilaykalan@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 04.06.2021

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a significant health problem with increasing frequency (13.7%) in our country, as in the whole world (1). Although new treatment options have been developed, glycemic targets have not been achieved in many patients which may be associated with decreased adherence to therapies (2,3). Improvement in metabolic control and decrease in glycosylated hemoglobin (HbA1c) with improved compliance to treatment has been demonstrated in many clinical trials (4-7). When insulin is used at the appropriate dose and with proper injection techniques, it can reduce HbA1c to target values (8). However, adherence to insulin therapy is poor (9). The reasons for nonadherence are multifactorial. They include age, duration of disease, side effects such as hypoglycemia, weight gain, injection method, and related factors such as ease of injection, needle phobia, and injection pain, clinical utility, patient's confidence in treatment, and cost (3,10). Particularly in type 1 DM and some type 2 DM patients who require multiple injection therapies, the appropriate injection method is gaining importance in treatment compliance. Patients apply insulin mostly with insulin pens, while some type 1 DM patients use an insulin pump. Today, insulin therapy is done with the reusable (with replaceable cartridge) or prefilled (single cartridge) insulin pens. Patients' satisfaction with the insulin pen is essential as it may affect the compliance to the treatment. Our study aims to analyze the simplicity, and acceptability of these two different insulin pen groups among diabetic patients

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study. A total of 126 patients with type 2 DM aged 18 and over who were admitted to the Endocrinology Polyclinic of Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital between the dates of September 15, 2013, and March 15, 2014, were included. Sixty-three patients were using reusable insulin pens, and 63 were using prefilled insulin pens

regularly for at least one month. Patients were using insulin needle tips of the same brand, size, and thickness. Patients who were under the age of 18, using insulin pen for less than one month, who could not do self-injection (who received insulin injection by their relatives), who used needle tips of different brands, sizes and thicknesses and whose consents were not obtained were not included in the study. After anamnesis and physical examination, patients' written approvals were received. All individuals were asked for fasting blood glucose (FBG), HbA1c, and other required workups regarding their diseases. Patients were asked the questions stated in the questionnaire form presented in the "Appendix." This questionnaire form was filled by evaluating the patients' anamnesis, physical examination, laboratory results, eye department consultation results, as well as the answers received from the patients. The presence of diabetic neuropathy was determined by the signs and symptoms of peripheral neuropathy. Kidney functions of patients were evaluated by serum creatinine, microalbuminuria, and creatinine clearance measurement. After hematuria and urinary infection were excluded, albumin/creatinine ratio values above 30 mg/g in the spot urine that was taken at least two times, were accepted as diabetic nephropathy. An ophthalmologist diagnosed diabetic retinopathy after an ophthalmologic examination. We used the Visual Analogue Scale (VAS) to assess the injection pain (11) (Appendix). This research was approved by Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date: 17.07.2013, issue number: 14/01).

Statistical Analysis

SPSS 16 (Statistical Package for Social Sciences) program was used in the statistical evaluation of the findings in the study. Results were shown as the mean value \pm standard deviation (mean \pm SD). Descriptive statistics were made for all variables. In the determination of the relations between parameters, Pearson correlation analysis was used for the parametric ones, and Spearman correlation analysis was used for

the nonparametric ones. The results were evaluated within a 95% confidence interval, and significance was assessed at the $p < 0.05$ level.

RESULTS

One hundred and twenty-six type 2 DM patients with a mean age of 55.3 ± 11.1 years were included. Eighty-nine of the subjects (71%) were female, and 37 (29%) were male. Sixty-five (51.6%) patients were primary school graduates, 25 (19.8%) were high school graduates, 24 (19%) were university graduates, and 12 (9.5%) were illiterate. The mean duration of diabetes was 11.8 ± 7.3 years, and the mean duration of insulin use was 4.7 ± 4.8 years. The mean insulin dose used by the patients was 39.6 ± 22.9 IU. The mean HbA1c value of the subjects was $8.4 \pm 1.7\%$, and the mean FBG value was 177.7 ± 72.6 mg/dl. Forty-two (33.3%) patients had retinopathy, 24 (19%) had nephropathy and 36 (28.6%) had neuropathy. The study subjects were divided into two groups. Group 1 (n:63) was defined as prefilled pen group, group 2 (n:63) defined as a reusable pen group. Nineteen

(30.2%) patients in the prefilled pen group had previously used a reusable pen. Only 4 (6.3%) patients in the reusable pen group had previously experienced a prefilled pen. When the two groups were compared, age, education, mean duration of diabetes, mean duration of insulin use, mean insulin doses, and microvascular complications rates were similar. HbA1c and FBG were significantly lower in group 2 ($p < 0.05$) (Table 1). Sixty-eight (54%) patients were using premixed insulin therapy, 29 (23%) were using basal insulin therapy, and 29 (23%) were using basal-bolus insulin therapy. There was no difference between the two groups in terms of the premixed insulin use rates ($p = 1$). However, basal-bolus insulin therapy use was significantly higher, and the rate of only basal insulin therapy use was significantly lower in group 1 ($p < 0.05$). In our study, all patients used the same brand and size of the needle tip (32G-6mm). We observed that 53.2% of the patients used the needle tip once and disposed of it, as recommended, and the other patients used the same needle tip at least twice.

Table 1: Comparison of demographic characteristics, laboratory findings and microvascular complication rates of Group 1 and Group 2 subjects

	Group 1 (prefilled pen)	Group 2 (reusable pen)	p
Age (year)	56.2 ± 10.2	54.4 ± 11.9	0.3
Gender (male/female) n (%)	15/48 (24/76)	22/41 (35/65)	0.1
Duration of diabetes (year)	11.6 ± 6.8	11.9 ± 7.9	0.8
Duration of insulin use (year)	5.3 ± 5.4	4.2 ± 4.0	0.2
Insulin dose (IU)	42.8 ± 25.6	36.3 ± 19.5	0.1
Educational Status n (%)			
Primary School	36 (57.1)	29 (46)	0.6
High School	12 (19)	13 (20.6)	
University	10 (15.9)	14 (22.2)	
Illiterate	5 (7.9)	7 (11.1)	
FBG (mg/dl)	198.5 ± 80.4	156.9 ± 80.4	0.001*
HbA1c (%)	8.4 ± 1.7	8.1 ± 1.4	0.01*
Retinopathy n(%)	23 (36.5)	19 (30.2)	0.4
Nephropathy n(%)	14 (22.2)	10 (15.9)	0.3
Neuropathy n(%)	18 (28.6)	18 (28.6)	1

Results are stated as mean \pm standard deviation. Significant differences between the groups at $p < 0.05$ were highlighted by the '*' sign.

According to the insulin pen evaluation questionnaire, the evaluations of the patients about insulin pens in terms of ergonomics, ease of needle tip replacement, dose scale readability, dose selection, and the ease of pen use were compared. No patient found the insulin pen ergonomically 'very bad' in both groups. In total, 14.3% of the patients found the insulin pen ergonomically 'very good'. There was no statistically significant difference between the evaluations of two groups in terms of ergonomics ($p=0.3$) (Table 2). When patients were asked to evaluate the insulin pen they used in terms of the ease of needle tip replacement, there were no patients who found it 'very difficult'. In total, 34.9% of the patients found the needle tip replacement 'very easy'. When the two groups were compared, the number of patients who found 'moderately difficult' was significantly higher in the prefilled pen group ($p=0.04$) (Table 3). The readability of numbers on the dose scale was evaluated. Of the patients, 7.1% found the readability of the dose scale as 'very difficult' and 21.4% of the patients evaluated as 'very easy'. When the patients using prefilled and reusable pen were

compared, there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.3$) (Table 4). Ease of dose selection while using the insulin pen was evaluated, and 2.4% of the patients found the dose selection 'very difficult'. Of the patients, 27% evaluated the dose selection as 'very easy'. When the two groups were compared, there was no statistically significant difference between the evaluations of both groups ($p=0.6$) (Table 5). In our study, the ease of using an insulin pen was questioned, and only one person (0.8%) evaluated the pen use as 'very difficult' while 27.8% of the patients evaluated pen to use as 'very easy'. When the patients using prefilled and reusable pens were compared, there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.8$) (Table 6). We also asked the patients using reusable pens to evaluate 'the ease of cartridge replacement'. According to the evaluation, no patient found it 'very difficult' while 7 patients (11.1%) evaluated as 'difficult', 32 patients (50.8%) evaluated as 'moderate', 22 patients (34.9%) evaluated as 'easy', and 2 patients (3.2%) evaluated as 'very easy'.

Table 2: Evaluation of Group 1 and Group 2 patients on the ergonomics of pen use

	Very good	Good	Moderate	Bad	Very bad	Total	p
Group 1 n (%)	8 (12.7)	35 (55.6)	16 (25.4)	4 (6.3)	-	63 (100)	0.3
Group 2 n (%)	10 (15.9)	42 (66.7)	8 (12.7)	3 (4.8)	-	63 (100)	
Total n (%)	18 (14.3)	77 (61.1)	24 (19.0)	7 (5.6)	-	126 (100)	

$p \leq 0.05$ is statistically significant

Table 3: Evaluation of Group 1 and Group 2 patients on the ease of needle tip replacement.

	Very difficult	Difficult	Moderate	Easy	Very easy	Total	p
Group 1 n (%)	-	2 (3.2)	11 (17.5)	32 (50.8)	18 (28.6)	63 (100)	0.04
Group 2 n (%)	-	3 (4.8)	2 (3.2)	32 (50.8)	26 (41.3)	63 (100)	
Total n (%)		5 (4.0)	13 (10.3)	64 (50.8)	44 (34.9)	126 (100)	

$p \leq 0.05$ is statistically significant

Table 4: Evaluation of Group 1 and Group 2 patients on the ease of dose scale readability

	Very difficult	Difficult	Moderate	Easy	Very easy	Total	p
Group 1 n (%)	2 (3.2)	4 (6.3)	12 (19)	30 (47.6)	15 (23.8)	63 (100)	0.3
Group 2 n (%)	7 (11.1)	7 (11.1)	10 (15.9)	27(42.9)	12 (19)	63 (100)	
Total n (%)	9 (7.1)	11 (8.7)	22 (17.5)	57(45.2)	27 (21.4)	126 (100)	

p≤0.05 is statistically significant

Table 5: Evaluation of Group 1 and Group 2 patients on the ease of dose selection regarding the pen use

	Very difficult	Difficult	Moderate	Easy	Very easy	Total	p
Group 1 n (%)	2 (3.2)	3 (4.8)	11 (17.5)	2 (50.8)	15 (23.8)	63 (100)	0.6
Group 2 n (%)	1 (1.6)	4 (6.3)	6 (9.5)	33 (52.4)	19 (30.2)	63 (100)	
Total n (%)	3 (2.4)	7 (5.6)	17 (13.5)	65 (51.6)	34 (27)	126 (100)	

p≤0.05 is statistically significant

Table 6: Evaluation of Group 1 and Group 2 patients on the ease of pen use

	Very difficult	Difficult	Moderate	Easy	Very easy	Total	p
Group 1 n (%)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (9.5)	37 (58.7)	18 (28.6)	63 (100)	0.8
Group 2 n (%)	0 (0)	1 (1.6)	7 (11.1)	38 (60.3)	17 (27)	63 (100)	
Total n (%)	1 (0.8)	2 (1.6)	13 (10.3)	75 (59.5)	35 (27.8)	126 (100)	

p≤0.05 is statistically significant

When the features that the patients wanted in the pens were examined; four of the patients who use prefilled pen stated that they want it to be thinner and smaller, one person said that it should require lower pushing power, two people reported that they want it to be convenient for storing at room temperature for longer, two people stated that they want it to have a larger chamber, six people said that they want it to have more significant numbers, one person noted that an automatic needle sterilization system must be developed without the need for needle tip

replacement, one person stated that the pen should be more patterned and colored, one person said that there must be less pain. In the patient group using the reusable pen; one person stated that he/she prefers pen to be thinner and smaller, three people indicated that it should require lower pushing power, seven people said that they want it to have more significant numbers, five people stated that there must be less pain, one person noted the pen to be voiced, one person said that he/she prefers pens to have a number indicator light.

**APPENDIX:
STUDY QUESTIONNAIRE FORM**

Name and Surname: Age: Gender:
Telephone: File no:
Educational status (illiterate, primary, middle, high school, university):
Duration of diabetes mellitus (year):
Duration of insulin use (year):
The brand of insulin pen used:
How long has the patient been using the recommended insulin pen?
Preprandial blood glucose: HbA1c:
Retinopathy (+/-): nephropathy (+/-): neuropathy (+/-):

If using a reusable pen:

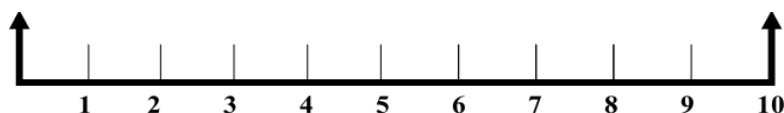
1. Has the patient ever used a prefilled pen before? How long (year)?
2. If used, what are the advantages and disadvantages of the current pen and it:
3. Ease of cartridge replacement:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
4. Ergonomics (grasping the pen, shape, color, stability...):
a) very good b) good c) moderate d) bad e) very bad
5. Ease of needle tip replacement:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
6. How many times does the patient use a needle tip?
7. Used needle tip brand:
8. Pain score: No pain unbearable pain



9. Dose scale readability:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
10. Ease of dose selection (turning the dosimeter, setting odd and even numbers)
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
11. Ease of pen use:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
12. Which insulin is used and the dosage:
13. Features you want:

If using a prefilled pen (FlexPen, KwikPen, Solostar...):

1. Has the patient ever used a reusable pen before? How long (year)?
2. If used, what are the advantages and disadvantages of the current pen and it:
3. Ergonomics (grasping the pen, shape, color, stability...):
a) very good b) good c) moderate d) bad e) very bad
4. Ease of needle tip replacement:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
5. How many times does the patient use a needle tip?
6. Used needle tip brand:
7. Pain score: No pain unbearable pain



8. Dose scale readability:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
9. Ease of dose selection (turning the dosimeter, setting odd and even numbers)
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
10. Ease of pen use:
a) very difficult b) difficult c) moderate d) easy e) very easy
11. Which insulin is used and the dose:
12. Features you want:

DISCUSSION

In our study, we examined patients' satisfaction with insulin pens. There was no significant difference between the two groups in terms of ease of pen use, ergonomics, dose scale readability, and ease of dose selection. Only the number of patients who evaluated the needle tip replacement as 'very easy' was higher in the reusable pen group (not statistically significant). In comparison, the number of patients who evaluated as 'moderately difficult' was significantly higher in the prefilled pen group. In literature, insulin pens were mostly compared with syringe and vial in terms of patient satisfaction. In most of these studies, compliance with insulin therapy is higher with insulin pens, and insulin pens contribute to the achievement of glycemic targets (12). Asche et al., examined 39 research results comparing the syringe and insulin pen and observed that treatment compliance increased with insulin pens. Besides, hypoglycemia and rates of hospitalization due to hypoglycemia decreased (13). One study on the elderly diabetic patients reported that patients prefer insulin pens to syringe because of the ease of dose selection, ease of use, and less pain (14). Another study indicated that 74% of the patients prefer insulin pens in terms of dose scale readability, ease of use, and comfort of use (15). In their study, which they conducted on 1156 patients with type 2 diabetes, Lee et al., showed that treatment compliance increased significantly from 62% to 69% when switched from the syringe to pen (16).

Today, to ease the insulin injection and improve treatment compliance, insulin pens with various features and brands have been developed among reusable and prefilled pens. There are many comparative studies among insulin pens in the literature. Still, the majority of these studies are the ones comparing the prefilled pens with each other, and fewer studies are comparing reusable pens with each other. Limitation of movement in the hand

joints, defined as the 'cheiroarthropathy', is quite frequent among diabetic patients, especially elderly patients, and causes difficulty in holding and proper injection of insulin (17,18). As a result of diabetic retinopathy, vision problems are common in diabetic patients (19). In these patients, dose adjustment and injection may be guided by the sound produced when adjusting the dose (20). Patients with type 1 DM and some patients with type 2 DM administer basal-bolus insulin therapy. Some patients may confuse these two separate insulin formulations. Patients with type 2 DM are predominantly obese, have insulin resistance, and need higher insulin doses. In studies, the effects of pens on patient preferences and treatment compliance in terms of color, and dose chamber width difference, injection effort difference, audible click sound, ease of grip and ergonomic differences were emphasized. In their studies consisting of 510 patients, Haak et al., have shown that there are differences among the prefilled pens in terms of patient preference and Solostar, in terms of ease of use, is preferred over the FlexPen (21). Ignaut et al., have shown in their studies that KwikPen, in terms of ease of use, ease of pen grip and ease of injection button use, is more preferred over the FlexPen (22). In the study of Klausmann et al. with reusable pens, patients were asked to evaluate Novopen and Humapen in terms of gripping, design, dose safety, and preference, and it was observed that Novopen was preferred more by 81% of the patients (23).

In literature studies, differences between prefilled pen and reusable pen preferences and patient satisfaction have not been clearly defined yet. Some of the reusable pens have a semi-unit dose and memory option. At the same time, there are various features like different color options, higher dose options, distinct audible click sound, and low injection effort among the prefilled pens. The preference of the patient, availability of the pen, the insulin formulation

in content, price, and the choice of the clinician determine the type of pen used. While in countries such as France, Italy, Spain, Switzerland, Japan, and Turkey, prefilled pens are mostly used; in countries such as Brazil, Canada, Germany, and India, reusable pens are used more. In Australia and the United Kingdom, both pen groups are used approximately equally. The reason for the geographical differences in the use of these pens has not been investigated yet (24). In very few studies comparing prefilled and reusable pens, the preferences of the patients and the ease of use were evaluated, and it was concluded that prefilled pens are more preferred and easier to use. In a study conducted by Asakura et al., prefilled pens FlexPen and OptiClick were compared, and it was observed that the mean injection time was significantly shorter with FlexPen. The patients found the FlexPen easier to use, faster to learn, and more reliable in terms of correct dose application (25). In the study conducted by Reimer et al., FlexPen and Humapen were compared. In this study, it was concluded that patients found both pens similarly reliable, but found FlexPen easier in terms of use, learning and carrying, and the injection time in these pens is shorter (26). The researchers stated that these results are not surprising that cartridge replacement can be complicated if patients are not trained well. Again, anecdotal reports show that patients prefer prefilled pens more because they are thinner, lighter, easier to use, and do not require cartridge replacement (27). However, the half-dose feature and memory function of cartridge-replaceable pens can become important in children and those with insulin sensitivity. The study conducted by Hänel et al., showed that Humapen Luxura pen was more stable when compared with Solostar in terms of dose accuracy (28). In their study in which the pen preferences of patients were examined, Yakushiji et al., reported that patients prefer prefilled pens when they inject themselves and prefer cartridge-

replaceable pens when they inject them into another person probably because they are larger (29).

In our study, we did not find significant differences between the two pen groups in terms of ease of use, dose selection, dose scale readability, and ergonomics. The ease of cartridge replacement was also examined in the reusable pen group, and no patients found this 'very difficult'. It was seen that patients did not have any difficulty when replacing the cartridge.

Limitations

As all the patients could not experience both pen groups and there were pens with different properties in the prefilled and reusable pen groups, a full comparison could not be done. Also, it may be necessary to compare other different characteristics of the pens, such as injection effort, dose accuracy, ease of learning, and audible click sound for an adequate evaluation between the two groups of pens.

In conclusion, the applicability of the treatment and patient satisfaction is as important as the treatment given to the patients. However, we did not find any differences between prefilled or reusable pen device in terms of patient satisfaction. Therefore, any type of insulin pen that contains the preferred insulin can be prescribed by clinicians. In order to compare these two groups of pens, further studies are needed that involve more patients, allow patients to experience both groups of pens, and enable patients to evaluate all pen options. In addition to this, further studies are necessary to determine the effect of these two pen groups on patient satisfaction, compliance to treatment, and concerning this on glycemic control.

Conflict of Interest: None

Support and Acknowledgment: None

Researchers' Contribution Rate Statement: IKS and HD contributed to the main idea and design of the study and prepared the article, IKS and HD collected

data, IKS took over the writing, IKS and HD contributed to the critical revision of this article. All authors have read the article and confirmed.

Ethics Committee Approval: Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee; date: 17.07.2013, issue number: 14/01.

REFERENCES

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. TURDEP-II Study Group. Twelve- year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
2. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care.* 2008;31(1):81-6.
3. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy.* 2013;4(2):175-94.
4. Al-Qazaz HKh, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R et al. Diabetes knowledge, medication adherence, and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):1028-35.
5. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educator.* 2005;31(2):240-50.
6. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1015-21.
7. Kravitz RL, Hays RD, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH, Ordway L et al. Recall of recommendations and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. *Arch Intern Med.* 1993;153(16):1869-78.
8. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice.* 2009;15(6):540-59.
9. Bonafede MM, Kalsekar A, Pawaskar M, Ruiz KM, Torres AM, Kelly KR et al. Insulin use and persistence in patients with type 2 diabetes adding mealtime insulin to a basal regimen: a retrospective database analysis. *BMC Endocrine Disorders.* 2011;11(1):1-9.
10. Stewart KM, Wilson MF, Rider JM. Insulin delivery devices. *J Pharm Pract.* 2004;17(1):20-8.
11. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analog scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13(4):227-36.
12. Marcus A. Diabetes care: Insulin delivery in a changing world. *Medscape J Med.* 2008;10(5):120.
13. Asche CV, Shane-McWhorter L, Raparla S. Health economics and compliance of vials/syringes versus pen devices: a review of the evidence. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(1):101-8.
14. Coscelli C, Lostiab S, Lunettac M, Nosarid I, Coronele GA. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(3):173-7.
15. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A multicenter, randomized, open- label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003;25(11): 2836-48.

16. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther.* 2006;28(10):1712-25.
17. Aljahlan M, Lee KC, Toth E. Limited joint mobility in diabetes: Diabetic cheiroarthropathy may be a clue to more serious complications. *Postgraduate Medicine.* 1999;105(2):99-106.
18. Casanova JE, Casanova JS, Young MJ. Hand function in patients with diabetes mellitus. *South Med J.* 1991;84(9):1111-3.
19. Aylward GW. Progressive changes in diabetics and their management. *Eye.* 2005;19(10):1115-8.
20. Asakura T, Seino H. Assessment of dose selection attributes with audible notification in insulin pen devices. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(4):620-6.
21. Haak T, Edelman S, Walter C, Lecointre B, Spollett G. Comparison of usability and patient preference for the new disposable insulin device Solostar versus FlexPen, lilly disposable pen, and a prototype pen: an open-label study. *Clin Ther.* 2007;29(4):650-60.
22. Ignaut DA, Schwartz SL, Sarwat S, Murphy HL. Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen. *The Diabetes Educator.* 2009;35(5):789-98.
23. Klausmann G, Hramiak I, Qvist M, Mikkelsen KH, Guo X. Evaluation of preference for a novel durable insulin pen with memory function among patients with diabetes and health care professionals. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:285-92.
24. Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Disn Child.* 1998;79(1):59-62.
25. Asakura T, Jensen KH. Comparison of intuitiveness, ease of use, and preference in two insulin pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(2):312-9.
26. Reimer T, Hohberg C, Pfützner AH, Jørgensen C, Jensen KH, Pfützner A. Intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2008;30(12):2252-62.
27. Shaefer CF. The pen is mightier than the sword. *Insulin.* 2009;4(3):132-5.
28. Hänel H, Weise A, Sun W, Pfützner JW, Thomé N, Pfützner A. Differences in the dose accuracy of insulin pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(3):478-81.
29. Yakushiji F, Fujita H, Terayama Y, Yasuda M, Nagasawa, Shimojo M et al. The best insulin injection pen device for caregivers: results of injection trials using five insulin injection devices. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(2):143-8.

ÇOCUKLARDA ERKEN DOĞUM VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞININ ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Preterm Birth and Low Birth Weight on Early Childhood Caries in Children

Esra ÖZ¹ , Zuhale KIRZIOĞLU¹ 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, ISPARTA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Erken çocukluk çağı çürükleri, okul öncesi çocuklarda yaygın olarak görülen, çocukların büyüme ve gelişimini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada, 28-71 ay aralığında erken çocukluk çağı çürüklerine sahip çocuklarda ağız-diş sağlığının değerlendirilerek, düşük doğum ağırlığı ve erken doğumun diş çürükleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Pedodonti Anabilim Dalına başvuran yaşları 28-71 ay arasında değişen erken çocukluk çağı çürüklerine sahip 420 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların ağız içi muayeneleri yapılarak, çürük (d), çürük nedeniyle çekilmiş (m), dolgulu (f) dişler (t) değerlendirilmeye alınmıştır. Bu değerlerin; yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, diş fırçalama sıklıkları, ebeveyn eğitim seviyeleri ile olan ilişkileri incelenmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Yaşları ortalaması 54.41±10.46 ay olan 195'i kız ve 225'i erkek toplam 420 hasta çalışma grubumuzu oluşturmuştur. Ortalama dmft değeri 8.02±4.20 olarak belirlenmiştir. Erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı çocuklar ile zamanında doğan normal doğum ağırlıklı çocuklar arasında ortalama d, dmft, dmfs değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05). Yaşın artmasıyla birlikte ortalama d değerinin azaldığı, m, f değerlerinin arttığı belirlenirken, yaş ile ortalama f değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.004).

Sonuç: Çalışmamızda, erken doğum ve düşük doğum ağırlığının erken çocukluk çağı çürükleri üzerine etkileri olmadığı görülmeye karşın, geniş örneklem büyüklüğünde doğum haftası ve doğum ağırlığının gruplandırılarak yapılacak olan çalışmaların daha net sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Erken çocukluk çağı çürüklerinin kontrol altına alınabilmesi için hamilelik döneminden başlayarak eğitici ve koruyucu hizmetlere ağırlık verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğum ağırlığı, erken çocukluk çağı çürükleri, preterm doğum

Objective: Early childhood caries is an important public health problem that is common in preschool children and affects the growth and development of the children. In this study, it was aimed to evaluate the effects of low birth weight and preterm birth on dental caries by evaluating oral-dental health in children between the ages of 28-71 months.

Material and Methods: Four hundred and twenty patients who were admitted to the Department of Pedodontics, aged between 28-71 months, were included in our study. Intraoral examinations of the patients were performed and the decay (d), missing (m) for caries and filled (f) teeth (t) were evaluated. The relationship of these values with age, gender, birth weight, birth week, frequency of tooth brushing, parental education levels were examined. The obtained data were analyzed statistically.

Results: A total of 420 patients (195 females, 225 males) with a mean age of 54.41±10.46 months were included in our study group. The mean dmft value was 8.02±4.20. There was no statistically significant relationship between preterm and low birth weight children and normal birth weight children in terms of mean d, dmft and dmfs values (p>0.05). It was determined that mean d value decreased, m and f values increased with increasing age, and statistically significant relationship was found between age and mean f value (p=0.004).

Conclusion: In our study, although preterm birth and low birth weight did not have effects on early childhood caries, it is thought that studies that will be performed by grouping birth week and birth weight in large study groups could give more clear results. In order to take control of early childhood caries, it is necessary to focus on educational and protective services starting from the pregnancy period.

Keywords: Birth weight, early childhood caries, premature birth



Yazışma Adresi / Correspondence:
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Çünür, ISPARTA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 6788040
Geliş Tarihi / Received: 09.10.2020

Dr. Esra ÖZ

E-posta / E-mail: esrakaraagac@sdu.edu.tr
Kabul Tarihi / Accepted: 05.06.2021

GİRİŞ

Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ); yetmiş bir aylık ve daha küçük çocukta, birden fazla kaviteli veya kavitesiz çürük lezyonu, çürüğe bağlı diş kaybı veya dolgulu diş yüzeyinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (1). EÇÇ, tüm ülkelerde, diş çürüğünü önlemeye yönelik koruyucu uygulamaların artmasına rağmen, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. EÇÇ tedavi edilmediği takdirde, erken süt dişi kayıplarına, beslenme yetersizliklerine, maloklüzyonlara, konuşma problemlerine, ciddi estetik ve psikolojik sorunlara, çocuğun gelişimi ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (2, 3).

Farklı ülke ve topluluklarda yapılan çalışmalarda, EÇÇ'nin prevalansı, 2010-2015 yılları arasında %11-21.2, 2016-2020 yılları arasında %4.3-8.2 oranlarında rapor edilmiştir (4-9). 2007-2017 yılları arasında 193 ülkedeki EÇÇ prevalansının değerlendirildiği çalışmada, ortalama EÇÇ prevalansı 36 aydan küçük çocuklarda % 23.8 ve 36-71 ay arası çocuklarda %57.3 olarak kaydedilmiştir (10). Ülkemizde son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise, EÇÇ prevalansının %17.7-63.1 değerleri arasında olduğu gözlenmiştir (11-13).

EÇÇ'nin etiyojisinde; mikrobiyal plak, konak savunma faktörleri, gelişimsel bozukluklar, beslenme alışkanlıkları, ailenin sosyoekonomik durumu ve eğitim seviyeleri gibi sosyolojik ve çevresel faktörlerin etkilerinin yanı sıra doğum öncesi ve sonrası geçirilen hastalıklar, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi gelişimsel bozuklukların da etkileri olduğu gösterilmiştir (6). Bu faktörlerden düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma bağlı ortaya çıkan birçok rahatsızlık (solunum güçlüğü, beslenme bozukluğu, enfeksiyonlara eğilimin artması, kronik

karaciğer bozuklukları vb.), çocuğun ağız-diş sağlığını ve diş gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmekte, çocuklarda diş çürüklerinin daha fazla oranlarda görülmesine sebep olabilmektedir (3).

Bu çalışmada, Batı Akdeniz Bölgesinde yaşayan yaşları 28-71 ay aralığında olan ve erken çocukluk çağı çürüklerine sahip okul öncesi çocuklarda ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesi, diş çürükleri üzerine düşük doğum ağırlığı ve erken doğumun etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ilgili onaylar alınmış (Tarih: 04.09.2020, sayı no: 246) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun biçimde yürütülmüştür. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' ile gerekli imzalar alınmıştır.

Örneklem genişliğini belirleyebilmek için yapılan güç analizinde 0.05 anlamlılık düzeyinde çalışmanın gücünün %95 olabilmesi için örneklem sayısı 400 olarak belirlenmiştir.

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, yaşları 28-71 ay aralığında çocukların ağız içi muayeneleri yapılmıştır. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, muayene edilmesine izin veren, ağzında en az bir tane çürük, çürük nedeniyle çekilmiş veya dolgulu dişi olan, ebeveyn onamı alınan 195'i kız, 225'i erkek olmak üzere toplam 420 hasta çalışma grubu olarak belirlenmiştir.

Hasta ve ebeveynlerine ait bazı demografik bilgiler formlara kaydedilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımı esas alınarak, 2500 g'ın altında doğan çocuklar, 'düşük doğum ağırlığına sahip bebekler', 37 haftadan önce doğan çocuklar ise 'erken doğan

(preterm) bebekler' olarak değerlendirilerek, çocuğun doğum ağırlığı, doğum haftası sorgulanmıştır (14). Doğum ağırlığı (<2500 g, >2500 g) ve haftasına (<37 hafta, ≥ 37 hafta) göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Anne ve babanın eğitim seviyeleri 'ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite' olmak üzere 4 grup halinde sınıflandırılıp kaydedilmiştir. Hastaların oral hijyen alışkanlıklarının değerlendirilmesinde, diş fırçalama sıklıkları (hiç, ara sıra, günde 1 ve üzeri olmak üzere) sorgulanmıştır. Bu işlemleri takiben hastaların klinik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

Hastalar, hasta koltuğunda, ünit ışığı altında steril ayna ve sond kullanılarak aynı uzman hekim (E.Ö) tarafından muayene edilmiştir. Çürük (d), çekilmiş (m), dolgulu (f) dişlerin (t) değerlendirilmesi yapılarak dmft ve diş yüzeyleri (s) için dmfs indeksleri belirlenmiştir (15). 66 ay ve üzerindeki çocukların özellikle ön alt dişleri mevcut değilse ebeveyne "sallanarak mı" yoksa "çürük, abse nedeniyle mi" çekildiği sorularak kaydedilmiştir.

Çocukların yaş aralığı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, diş fırçalama sıklıkları ve ebeveynlerin eğitim seviyeleri ile ortalama d, m, f, df, dmft, ds, fs, dmfs indeks değerleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistikler, SPSS 23 yazılım programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Ortalama d, m, f, df, dmft, ds, fs, dmfs özellikleri ile diğer tüm demografik özellikler arasında istatistikler yapılmıştır. Bu özelliklerden; cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası için "t-testi", yaş aralığı, diş fırçalama sıklığı, anne ve baba eğitim seviyesi için "Varyans Analizi (ANOVA)" uygulanmıştır. Bu faktörlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında 'Tukey testi' kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu, Batı Akdeniz Bölgesinde yaşayan, yaşları ortalama 54.41±4.20 ay olan 195'i kız (%46.4) ve 225'i erkek (%53.6) toplam 420 hasta oluşturmuştur. Hastaların cinsiyet ve yaş aralıklarına (ay) göre dağılımları tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 1).

Çalışma grubunun ortalama dmft değeri 8.02±4.20 olarak belirlenmiştir. Erken doğan (<37 hafta) ve düşük doğum ağırlıklı (<2.500 g) çocuklarda, zamanında doğan normal doğum ağırlıklı çocuklara oranla ortalama d, dmft, dmfs değerlerinin daha fazla olduğu belirlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05). (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların cinsiyet ve yaş aralıklarına (ay) göre dağılımları

Cinsiyet	Yaş aralıkları (ay)				
	Ortalama yaş	28-47 n (%)	48-59 n (%)	60-71 n (%)	Toplam n (%)
Kız	54.41±10.29	54 (47.4)	72 (45.6)	69 (46.6)	195 (46.4)
Erkek	54.40±10.63	60 (52.6)	86 (54.4)	79 (53.4)	225 (53.6)
Toplam	54.41±4.20	114 (27.1)	158 (37.6)	148 (35.2)	420 (100.0)

Tablo 2: Ebeveyn ve çocukların sosyo-demografik verilerinin ortalama d, m, f, df, dmft, ds, fs, dmfs değerlerine göre dağılımları

	n	%	Ort. d (SD)	Ort. m (SD)	Ort.f (SD)	Ort.df (SD)	Ort.dmft (SD)	Ort.ds (SD)	Ort.fs (SD)	Ort.dmfs (SD)
Cinsiyet										
Kız	195	46.4	7.02 (4.08)	0.21(0.69)	0.46 (1.39)	7.50 (4.05)	7.67 (4.25)	11.75 (9.20)	0.61 (1.83)	13.26 (9.67)
Erkek	225	53.6	7.55 (4.25)	0.39(0.99)	0.42 (1.18)	7.96 (4.10)	8.32 (4.15)	12.87 (9.54)	0.52 (1.50)	15.05 (10.03)
P değeri			0.852	0.000*	0.591	0.693	0.716	0.559	0.288	0.533
Yaş aralığı										
28-47 ay	114	27.1	7.55 (4.25)	0.16 (0.54)	0.16 (0.58)	7.71 (4.18)	7.86 (4.17)	12.91 (9.43)	0.16 (0.63)	13.75 (9.47)
48-59 ay	158	37.6	7.49 (4.18)	0.30 (0.92)	0.42 (1.40)	7.91 (4.00)	8.21 (4.24)	13.15 (9.98)	0.54 (1.79)	14.94 (10.30)
60-71 ay	148	35.2	6.90 (4.10)	0.42 (0.99)	0.68 (1.48)	7.59 (4.08)	7.94 (4.20)	11.06 (8.61)	0.88 (1.98)	13.82 (9.79)
P değeri			0.347	0.054	0.004*	0.790	0.765	0.115	0.002*	0.514
Doğum ağırlığı										
< 2500 g	50	11.9	8.16 (4.04)	0.38 (1.10)	0.26(0.69)	8.52 (3.99)	8.80 (4.07)	13.26 (9.10)	0.34 (1.08)	15.26 (10.38)
≥ 2500 g	370	88.1	7.18 (4.18)	0.29 (0.83)	0.46 (1.34)	7.64 (4.08)	7.91 (4.21)	12.22 (9.43)	0.59 (1.72)	14.08 (9.83)
P değeri			0.763	0.172	0.038*	0.898	0.884	0.795	0.062	0.500
Doğum haftası										
<37 hafta	151	36	7.64 (4.20)	0.28 (0.91)	0.25 (0.69)	7.95 (4.20)	8.16 (4.25)	12.74 (9.65)	0.36(1.20)	14.35 (10.47)
≥ 37 hafta	269	64	7.11 (4.15)	0.31 (0.84)	0.55 (1.50)	7.63 (4.01)	7.94 (4.18)	12.13 (9.25)	0.67 (1.87)	14.14 (9.57)
P değeri			0.962	0.717	0.000*	0.449	0.590	0.8699	0.001*	0.175
Diş fırçalama sıklığı										
Hiç	60	14.3	8.57 (4.22)	0.30 (0.90)	0.30 (1.23)	8.87 (4.19)	9.17 (4.25)	15.88 (12.08)	0.40 (1.67)	17.60 (12.61)
Ara sıra	279	66.4	7.43 (4.22)	0.32 (0.91)	0.41 (1.13)	7.87 (4.12)	8.19 (4.28)	12.46 (9.10)	0.56 (1.57)	14.40 (9.76)
Günde 1 ve üzerinde	81	19.3	5.91 (3.59)	0.25 (0.66)	0.64 (1.72)	6.47 (3.50)	6.58 (3.51)	9.36 (6.91)	0.67 (1.94)	11.10 (6.76)
P değeri			0.001*	0.806	0.241	0.002*	0.001*	0.000*	0.644	0.000*
Anne eğitim										
İlkokul	98	23.3	7.80 (4.17)	0.41 (0.98)	0.33 (0.92)	8.12 (4.04)	8.61 (4.29)	13.29 (9.79)	0.47 (1.36)	15.53 (10.09)
Ortaokul	100	23.8	8.14 (4.11)	0.30 (0.82)	0.33 (1.00)	8.56 (3.96)	8.77 (4.02)	14.86 (10.19)	0.40 (1.31)	16.58 (10.84)
Lise	123	29.3	7.26 (4.10)	0.22 (0.85)	0.37 (1.06)	7.58 (4.06)	7.79 (4.14)	11.98 (8.95)	0.47 (1.43)	13.40 (9.64)
Üniversite	99	23.6	6.01 (4.07)	0.30 (0.81)	0.75 (1.90)	6.76 (4.07)	6.96 (4.18)	9.33 (7.81)	0.91 (2.35)	11.56 (8.24)
P değeri			0.002*	0.464	0.057	0.012*	0.008*	0.000*	0.116	0.001*
Baba eğitim										
İlkokul	80	19.0	8.83 (4.14)	0.39 (0.98)	0.24 (0.88)	9.06 (3.98)	9.43 (3.88)	15.59 (10.85)	0.38 (1.34)	17.71 (10.80)
Ortaokul	66	15.7	7.26 (3.88)	0.38 (1.06)	0.41 (1.17)	7.70 (3.71)	7.94 (3.86)	12.85 (10.15)	0.35 (0.98)	14.85 (11.42)
Lise	171	40.7	7.60 (4.08)	0.31 (0.87)	0.42 (1.14)	8.02 (4.01)	8.38 (4.17)	12.78 (8.79)	0.57 (1.64)	14.64 (9.15)
Üniversite	103	24.5	5.65 (4.03)	0.17 (0.58)	0.65 (1.73)	6.30 (4.10)	6.38 (4.23)	8.79 (7.42)	0.82 (2.18)	10.41 (8.02)
P değeri			0.000*	0.320	0.184	0.000*	0.000*	0.000*	0.215	0.000*

SD: standart sapma, t testi ve Varyans analizi tekniği (ANOVA), p* < 0.05

Erkeklerde, kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama dmft değerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yaşın artmasıyla birlikte ortalama d değerinin azaldığı, ortalama m ve f değerlerinin arttığı görülmüştür. Yaş ile sadece ortalama f değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.004$). Anamneze göre dişlerini hiç fırçalamadığı belirtilen ve çalışma grubunun %14.3'ünü oluşturan hastalarda, ortalama d, df, dmft, ds ve dmfs değerlerinin daha fazla olduğu belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gözlenmiştir ($p<0.05$). Çocuğun günlük diş fırçalama durumunun, bu değerler üzerine etkisi olduğu görülmüştür. Her iki ebeveynin eğitim seviyesi arttıkça, ortalama dmft ve dmfs değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görülmüştür ($p<0.05$). Ebeveyn ve çocukların sosyo-demografik verileri ile ortalama d, m, f, df, dmft, ds, fs, dmfs değerleri arasındaki ilişkileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, Batı Akdeniz Bölgesinde yaşayan yaşları ortalama 54.41 ± 4.20 ay olan EÇÇ'ne sahip çocukların ortalama dmft değeri 8.02 ± 4.20 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de okul öncesi çocuklarda 2002-2019 yılları arasında yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde, ortalama dmft değeri 2.49-5.8 olarak belirlenmiştir (11,12,16-19). Çalışmamızın sonucunda, okul öncesi çocuklarda diş çürüğü görülme sıklığının geçmiş yıllara göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Ülkemizde hala, ağız sağlığı eğitim programlarının ve çocuklara koruyucu uygulamaların yeterli düzeyde uygulanamaması, daha çok hastaların şikayetlerine yönelik diş hekimliği uygulamalarının ön planda olması çocuklardaki çürük riskinin ciddi oranlarda devam etmesine neden olabilmektedir.

EÇÇ'nin etiyojisindeki önemli faktörlerden olduğu vurgulanan erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, süt ve daimi dişlenme döneminde sürme gecikmelerine, mine defektlerine, kron dilasasyonlarına, damak yapısında bozukluklara neden olup ağız yapılarını etkileyebilmektedir (3,20). Erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, oral motor becerilerin yeterli düzeyde gelişmemesi, gecikmiş laktogenezise ve bebeğin emme güçlüğüne bağlı erken dönemde bebeklerin biberonla beslenmeye başlamasını gerektirebilmektedir. Bu duruma, gece biberonla beslenme ve biberonla uyuma gibi beslenme alışkanlıkları eşlik ettiği zaman diş çürükleri için risk faktörleri oluşmaktadır (21).

Erken doğuma bağlı prenatal dönemde, süt dişlerinde mine oluşumunun tamamlanamaması nedeniyle mine hipoplazileri ve opaziteler olabilmekte, bu da dişlerde plak miktarını ve çürük oluşumunu arttırabilmektedir (22). Farklı popülasyonlarda EÇÇ ile erken doğum arasındaki ilişkileri göstermek için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (3,6,23). Erken doğan çocukların zamanında doğan çocuklara göre 0.1 kat daha fazla çürük diş yüzeyine sahip olduğu bildirilirken, herhangi bir ilişki olmadığını belirten araştırmacılar da mevcuttur (3,6,23,24). Çalışmamızda da ilişki gözlenmezken, bazı ebeveynlerin çocuklarının doğum haftasıyla ilgili kesin bilgiye sahip olmamaları ve hafızaya dayalı bilgi olmasının bu sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Bebeklerde düşük doğum ağırlığına; sigara, beslenme bozuklukları, preeklampsi, hamilelik sırasındaki enfeksiyonlar ve intrauterin büyüme geriliği neden olmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı çocuklarda, bebeğin gelişimini ve beslenmesini etkileyebilen gelişimsel bozukluklar, kronik solunum problemleri, görme ve işitme bozuklukları

gibi uzun süreli hastalık ve rahatsızlıklara sık rastlanmaktadır (25). Bu çocuklarda, bağışıklık sisteminin zayıflamasına bağlı streptokokal kolonizasyonun yüksek seviyelerde olması mine hipoplazilerinin ve opazitelerinin daha yaygın görülmesine neden olmaktadır. Bu dişlerde süt dişi minesinin yüzey kalitesinin düşük ve mine kalınlığının ince olması, dişlerin çürük ataklarına karşı duyarlılığını arttırmaktadır (25,26). Çalışmamızda düşük doğum ağırlığı ile çürük gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, düşük doğum ağırlıklı çocukların sınırlı sayıda olmasının bu etkinin görülmesini maskeleyebileceği düşünülmektedir. Çalışma sonucumuz ile örtüşen araştırmalar da literatürde rapor edilmiştir (6,23,27). Bunun tersine, düşük doğum ağırlıklı çocuklarda daha fazla dmfts değerleri de kaydedilmiştir (28). 2-5 yaşları arasındaki çocuklarda düşük doğum ağırlığı ile EÇÇ arasındaki ilişkinin gözlemlendiği bir çalışmada, 2 yaşındaki çocukların çalışma dışı bırakıldığında arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği belirtilmiştir. Bu durum, 2 yaşındaki çocuklarda dişlerin yeni sürmesi veya halen sürmekte olmasından dolayı çürük oluşumu için yeterli zamana sahip olmaması ile açıklanmıştır (29).

Çalışmamızda, cinsiyet ile EÇÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemesinin erken yaşlarda her iki cinsiyette benzer beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Buna karşın, erkeklerin kızlara göre %38 daha fazla EÇÇ gelişme riskinin olduğu da araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (30).

Yaşın artmasıyla birlikte etkilenen diş sayısının artmasına ve dişlerin karyojenik ortama maruz kalma süresinin uzamasına bağlı olarak çürük prevalansının arttığı belirtilmektedir (6,31). Çalışmamızda ise, yaşın artmasıyla birlikte çürük diş sayısının azalmasıyla birlikte çekilmiş ve dolgulmuş

sayısının arttığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çocuğun diş fırçalama alışkanlığı ve sıklığı çürük gelişimi ile yakından ilişkilidir (9,28). Çalışmamızda, ortalama d, dmft, dmfs değerleri ile diş fırçalama sıklıkları arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu sonucun aksine, Ölmez ve Uzamış, diş fırçalama alışkanlığının çürük gelişimi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (17). Kırzioğlu ve ark. da yaptıkları çalışmada, diş plağının diş yüzeylerinden mekanik olarak etkili bir şekilde temizlenememesi, diş fırçalamanın uygun sürede yapılmaması ve ebeveynlerden alınan yanıltıcı cevaplar nedeniyle diş fırçalama ve çürük arasındaki ilişkiyi önemsiz olarak belirtmişlerdir (16). Bu nedenle, okul öncesi çocuklarda etkin fırçalama yeteneği yetersiz olduğu için, fırçalamanın ebeveyn tarafından kontrollü yapılması tavsiye edilmektedir.

Sağlık hizmetlerinden yararlanılmasında ve sağlığın korunmasında toplumun eğitim seviyesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ebeveynin eğitim seviyesinin çocuklarda EÇÇ'nin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş, eğitim seviyesi yüksek ailelerin çocuklarında düşük çürük prevalansı ve ortalama dmft değerleri kaydedilmiştir (28,32,33). Çalışmamızda da anne ve babanın eğitim seviyesi arttıkça çocuklardaki çürük prevalansının azaldığı, diş fırçalama sıklıklarının arttığı görülmüştür. Eğitim seviyesi düşük ebeveynlerin ağız sağlığı hakkında yetersiz bilgiye sahip olmalarına bağlı olarak koruyucu programlara katılmamaları, doğum sonrası bebeğin ağız diş temizliği ve ilk diş hekimi kontrolüne ne zaman götürülmesi gerektiği konusunda bilgilerinin olmaması ve ekonomik nedenler buna neden olabilmektedir.

Sonuç olarak; okul öncesi çocuklarda en sık rastlanılan sağlık sorunlarının başında gelen erken çocukluk çağı çürükleri ile ilişkili çok sayıda risk

faktörü bulunmaktadır. Bu faktörlerden, erken doğum ve düşük doğum ağırlığının EÇÇ üzerine etkilerinin değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmaların daha geniş örneklem büyüklüğü ile longitudinal olarak yapılmasının daha kesin sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

EÇÇ'nin kontrol altına alınabilmesi için hamilelik döneminden itibaren anneye, sonrasında çocuklara yönelik tedavi etmekten ziyade öncelikli olarak koruyucu hizmetlere ağırlık verilmesi gereklidir. Ebeveynlerin çocuklarına oral hijyen, uygun beslenme ve diyet alışkanlıkları kazandırmalarını sağlamak için kapsamlı eğitim programları düzenlenmelidir. Her hasta için risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk değerlendirilmesinin yapılabilmesi için diş hekimlerine de görev düşmektedir. Diş hekimleri ve sağlık çalışanları, EÇÇ'nin başlaması ve ilerlemesini önlemek için toplumu eğiterek bilgilendirmelidir.

Çatışma Beyanı: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Destek / Teşekkür Beyanı: Bu makale ile ilgili hiçbir kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 21.09.2020, sayı no: 246.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatric Dentistry. Definition of early childhood caries (ECC). Accessed date: 02.03.2020: http://aapd.org/media/Policies_Guidelines/D_ECC.pdf.

2. Seow WK. Early childhood caries. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(5):941-54.
3. Huong DM, Hang LT, Ngoc VTN, Anh LQ, Son LH, Chu D et al. Prevalence of early childhood caries and its related risk factors in preschoolers: Result from a cross sectional study in Vietnam. *Pediatr Dent J.* 2017;27(2):79-84.
4. Wigen TI, Espelid I, Skaare AB, Wang NJ. Family characteristics and caries experience in preschool children. A longitudinal study from pregnancy to 5 years of age. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011;39(4):311-7.
5. Mantonaki M, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Papaioannou W. Prevalence of dental caries in 5-year-old Greek children and the use of dental services: evaluation of socioeconomic, behavioural factors and living conditions. *Int Dent J.* 2013;63(2):72-9.
6. Olatosi OO, Inem V, Sofola OO, Prakash P, Sote EO. The prevalence of early childhood caries and its associated risk factors among preschool children referred to a tertiary care institution. *Niger J Clin Pract.* 2015;18(4):493-501.
7. Nobile CG, Fortunato L, Bianco A, Pileggi C, Pavia M. Pattern and severity of early childhood caries in Southern Italy: a preschool-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14:206.
8. Folayan MO, Oginni AB, El Tantawi M, Alade M, Adeniyi AA, Finlayson TL. Association between nutritional status and early childhood caries risk profile in a suburban Nigeria community. *Int J Paediatr Dent.* 2020;30(6):798-804.
9. Colombo S, Gallus S, Beretta M, Lugo A, Scaglioni S, Colombo P et al. Prevalence and determinants of early childhood caries in Italy. *Eur J Paediatr Dent.* 2019;20(4):267-73.

10. El Tantawi M, Folayan MO, Mehaina M, Vukovic A, Castillo JL, Gaffar BO et al. Prevalence and data availability of early childhood caries in 193 United Nations countries, 2007-2017. *Am J Public Health*. 2018;108(8):1066-72.
11. Aydınoglu S, Kuşgöz A. Prevalence of early childhood caries and associated risk factors among 3-6-year-old children in Trabzon. *J Dent Fac Atatürk Uni*. 2019;29(4):589-96.
12. Ozer S, Sen Tunc E, Bayrak S, Egilmez T. Evaluation of certain risk factors for early childhood caries in Samsun, Turkey. *Eur J Paediatr Dent*. 2011;12(2):103-6.
13. Dogan D, Dulgergil CT, Mutluay AT, Yildirim I, Hamidi MM, Colak H. Prevalence of caries among preschool-aged children in a central Anatolian population. *J Nat Sci Biol Med*. 2013;4(2):325-9.
14. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF; New York: 2004. Accessed at: 02.03.2020: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43184>.
15. World Health Organization. Oral Health Surveys: Basic Methods. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997. Accessed date: 02.03.2020: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41905/1/9241544937.pdf>.
16. Kırzioğlu Z, Gürbüz T, Şimşek S, Yağdıran A, Karatoprak O. Erzurum, Bursa ve Isparta illerinde, 2-5 yaş grubu çocuklarda çürük sıklığı ve bazı risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2002;12(2):6-13.
17. Ölmez S, Uzamiş M. Risk factors of early childhood caries in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2002;44(3):230-6.
18. Gökalp S, Doğan BG, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş. Beş, on iki ve on beş yaş çocukların ağız diş sağlığı profili, Türkiye-2004. *Hacettepe Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2007;31(4):3-10.
19. Şengül F, Derelioğlu S, Yıldırım M, Demirci T, Çelik P, Çoruh M. Erzurum ilinde 4-6 yaş grubu çocuklarda oral sağlık durumunun gözden geçirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2013;21(2):153-8.
20. Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthod*. 2004;74(2):269-79.
21. Nirunsittirat A, Pitiphat W, McKinney CM, DeRouen TA, Chansamak N, Angwaravong O et al. Adverse birth outcomes and childhood caries: a cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;44(3):239-47.
22. Rythén M, Sabel N, Dietz W, Robertson A, Norén JG. Chemical aspects on dental hard tissues in primary teeth from preterm infants. *Eur J Oral Sci*. 2010;118(4):389-95.
23. Occhi-Alexandre IGP, Cruz PV, Bendo CB, Paiva SM, Pordeus IA, Martins CC. Prevalence of dental caries in preschool children born preterm and/or with low birth weight: A systematic review with meta-analysis of prevalence data. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(3):265-75.
24. Tanaka K, Miyake Y. Low birth weight, preterm birth or small for gestational age are not associated with dental caries in young Japanese children. *BMC Oral Health*. 2014;14:38.

25. Rajshekar SA, Laxminarayan N. Comparison of primary dentition caries experience in pre-term low birth-weight and full-term normal birth-weight children aged one to six years. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011;29(2):128-34.
26. O'Connell S, O'Connell A, O'Mullane E, Hoey H. Medical, nutritional, and dental considerations in children with low birth weight. *Pediatr Dent.* 2009;31(7):504-12.
27. Sun X, Bernabé E, Liu X, Gallagher JE, Zheng S. Early life factors and dental caries in 5-year-old children in China. *J Dent.* 2017;64:73-9.
28. Bernabé E, MacRitchie H, Longbottom C, Pitts NB, Sabbah W. Birth weight, breastfeeding, maternal smoking and caries trajectories. *J Dent Res.* 2017;96(2):171-8.
29. Saraiva MC, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA. Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35(5):364-76.
30. Schroth RJ, Cheba V. Determining the prevalence and risk factors for early childhood caries in a community dental health clinic. *Pediatr Dent.* 2007;29(5):387-96.
31. Sankeshwari RM, Ankola AV, Tangade PS, Hebbal MI. Association of socio-economic status and dietary habits with early childhood caries among 3- to 5-year-old children of Belgaum city. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2013;14(3):147-53.
32. Al-Hosani E, Rugg-Gunn A. Combination of low parental educational attainment and high parental income related to high caries experience in pre-school children in Abu Dhabi. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1998;26(1):31-6.
33. Stephen A, Krishnan R, Ramesh M, Kumar VS. Prevalence of early childhood caries and its risk factors in 18-72 month old children in Salem, Tamil Nadu. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(2):95-102.

ÇOCUKLUKTA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TANI GECİKMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Factors Affecting Diagnostic Delay in Familial Mediterranean Fever Patients in Childhood

Elif ÇELİKEL¹ , Zahide EKİCİ TEKİN¹ , Fatma AYDIN¹ , Müge SEZER¹ 
Tuba KURT¹ , Nilüfer TEKGÖZ¹ , Serkan COŞKUN¹ , Melike MEHVEŞ KAPLAN¹ 
Cüneyt KARAGÖL¹ , Merve TANRISEVER TÜRK² , Banu ACAR¹ 

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada ülkemizde sık görülen ailevi Akdeniz ateşinin tanısının konulmasında gecikmeye neden olan faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Romatoloji Polikliniğinde 2010-2021 yılları arasında ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 101 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların şikâyetlerinin başlama zamanından tanı aldıkları zamana kadar geçen süre tanı gecikmesi olarak tanımlandı. Hastalık ağırlığını belirlemek için Pras hastalık ağırlık skoru kullanıldı.

Bulgular: Yüz bir hastanın 59'u kızdı (%58.4). Şikâyetlerin ortanca başlama yaşı 5 yıl (min-maks: 2-8) olarak saptandı. Hastaların ortanca tanı alma yaşı 6 yıl (min-maks:4-9) idi. Tanı gecikmesi 41 hastada <1 yıl, 40 hastada <1-3 yıl, 20 hastada >3 yıldır. M694V homozigot olan 39 (%38.6), M694V heterozigot 34 (%33.7), M694V dışı iki mutasyon taşıyan 13 (%12.9), M694V dışında tek mutasyon olan 2 (%2), mutasyon saptanmayan 13 (%13) hasta olduğu görüldü. Pras hastalık ağırlık skoruna göre, hastalık ağırlığı hastaların %22.8'sinde hafif, %43.6'sında orta, %33.7'sinde ağır şiddetli olarak sınıflandırıldı. Tanı gecikmesi ile ailede ailevi Akdeniz ateşi öyküsü, akraba evliliği olması, klinik bulgular ve mutasyonlarla ilişki gösterilemedi. Tanı gecikmesinin >3 yıl olması ile hastaların semptomlarının başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Pras hastalık ağırlık skoruna göre hafif hastalık ile tanı gecikmesinin >3 yıl olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0.026$).

Sonuç: Ailevi Akdeniz ateşi'nin tanısının konulması, şikâyetler süt çocukluğu döneminde başlarsa ve hafif hastalıkla uyumluysa gecikebilir. Erken çocukluk döneminde tekrarlayan ateş ve karın ağrısı gibi bulguları olan çocuklarda ailevi Akdeniz ateşi akıldan tutulması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, tanı gecikmesi, hastalık ağırlığı, çocukluk çağı

Objective: The aim of this study was to assess the factors that cause delay in diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF), which is a common disease in our country.

Material and Methods: The data of 101 patients diagnosed with FMF in our pediatric rheumatology center between 2010 and 2021 were retrospectively analyzed. The time elapsed from the onset of the patients' symptoms to the time of diagnosis was defined as the delay in diagnosis. Pras disease severity score was used to determine disease severity.

Results: Fifty-nine of 101 patients were girls (58.4%). The median age at onset of symptoms was 5 (min-max: 2-8) years. The median age at diagnosis of the patients was 6 (min-max: 4-9) years. Delay in diagnosis was <1 year in 41 patients, <1-3 years in 40 patients, and >3 years in 20 patients. There were 39 (38.6%) M694V homozygous, 34 (33.7%) M694V heterozygous, 13 (12.9%) non-M694V mutations, 2 (2%) patients with a single mutation except M694V, and 13 (%13) patients with no mutation. According to the Pras disease severity score, disease severity was classified as mild in 22.8%, moderate in 43.6%, and severe in 33.7% of the patients. There was no relationship between family history of FMF, consanguineous marriage, clinical findings, mutations, and delay in diagnosis. A statistically significant relationship was found between the delay in diagnosis of more than 3 years and the age of onset of symptoms of the patients ($p<0.001$). A statistically significant correlation was observed between mild disease and delay in diagnosis of more than 3 years according to Pras disease severity score ($p=0.026$).

Conclusion: Diagnosis of FMF may be delayed if symptoms begin in infancy and are compatible with mild disease. FMF should be kept in mind in children with symptoms such as recurrent fever and abdominal pain in early childhood.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, diagnosis delay, disease severity, childhood



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Bilkent, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 538 9715599

Geliş Tarihi / Received: 07.05.2021

Dr. Elif ÇELİKEL

E-posta / E-mail: elifcelikel06@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 07.06.2021

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) kendini sınırlayan, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri döküntülerle karakterize tekrarlayıcı ataklarla seyreden, en yaygın kalıtsal tekrarlayan ateş sendromudur (1). AAA, Akdeniz orijinli etnik grupları etkileyen, sık görüldüğü toplumlarda prevalansı 1/200-1/1000 arasında değişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Prevalans ve insidansın en yüksek olduğu etnik gruplardan biri olan Türkler’de, hastalığın yaklaşık 1:1000 oranında görüldüğü ve %20 gibi yüksek oranlarda da taşıyıcılık olduğu bildirilmiştir (2). Yaklaşık 85 milyonluk nüfusu ile Türkiye’de 100.000’den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir (3).

AAA, doğal bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici işlevlere sahip olan pirin adlı bir proteini kodlayan 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlardan kaynaklanır. Pirin, doğal bağışıklık sisteminde önemli bir oyuncu ve kontrolsüz interlökin-1(IL-1) üretimi yoluyla abartılı inflamasyon yanıtı yol açan inflamatuvar bir bileşendir. Mutasyona uğramış pirin, kontrolsüz IL-1 salgılanmasıyla abartılı bir inflamatuvar tepkiye neden olur. IL-1 β , tüm IL-1 yolağında yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini artırır ve inflamasyona katkıda bulunur. MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda ateş ile birliktelik gösteren periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelerde inflamasyon ataklarıyla karakterize durdurulamayan inflamatuvar süreç oluşmaktadır (1,4,5).

Amiloidoz, AAA prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur ve tedavide kolşisin kullanımından sonra morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bu komplikasyonun görülme oranı çok azalmıştır.

AAA’nın teşhisinde tartışmasız en değerli araç, semptomların ayrıntılarını, tıbbi geçmişi ve etnik kökeni içeren uygun bir hasta öyküsünün alınmasıdır. Çocuklarda AAA tanısının konulması için

kullanılabilecek Yalçınkaya ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri 2009’dan beri kullanılmaktadır (6).

Mevcut tanı kriterleri yaygın olarak kullanılsa da bazı hastalarda tanı konulup uygun tedavi başlanılmasında gecikmeler olmaktadır, bu da hastalığın morbiditesini arttırmaktadır. Bu çalışmada, AAA’nın tanısının konulmasında gecikmeye neden olan faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, merkezimizin Çocuk Romatoloji Polikliniğinde 2010-2021 yılları arasında düzenli aralıklarla takip edilen ve Yalçınkaya kriterlerine (6) göre AAA tanısı almış olan 101 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya Yalçınkaya ve arkadaşlarının AAA tanı kriterlerini (6-72 saat süren ve en az 3 atak gösterilen hastalarda; aksiller ölçülen ateşin 38°C’nin üzerinde olması, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, ailede AAA varlığı kriterlerinden en az ikisinin olması) karşılayan hastalar dahil edilirken; dosya verileri eksik olan, kontrol ve tedavi sürecinde kolşisin tedavisine veya kolşisin direncinde kullanılan ilaç tedavisine uyumsuz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların cinsiyeti, şikâyetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikâyetleri, atak sıklığı, aile öyküsü, takip süresi, genetik inceleme sonuçları ve kolşisin dozu (mg/kg/gün) kaydedildi. Hastaların şikâyetlerinin başlama zamanından tanı aldıkları zamana kadar geçen süre tanı gecikmesi olarak tanımlandı. Hastalarda, tedavi sürecinde hastalık ağırlığını belirlemek için; Pras hastalık ağırlık skoru ve Özen ve arkadaşları tarafından çocuklara göre (yani yaş faktöründe ve ayrıca kolşisin dozlarında) uyarlanmış hali kullanıldı (7,8). Ağırlık skorunun hesaplanması için, hastalık başlangıç yaşı, bir ayda geçirilen atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz bulunması ve kolşisin dozu kaydedildi. Skoru 3-5 olanlar hafif, 6-8

olanlar orta, >9 olanlar ağır hastalık olarak gruplandırıldı.

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 02.06.2021, karar no: E2-21-530).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc.; Chicago, IL, USA) version 25 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum); ordinal ve kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları ile verilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi Bonferroni düzeltmesi yapılarak kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen AAA tanısı ile takipli 101 hastanın 59'u kız (%58.4), 42'si erkekti (%41.6). Şikayetlerin ortanca başlama yaşı 5 (min-maks: 2-8) yıl olarak saptandı. Hastaların ortanca tanı alma yaşı 6 (min-maks: 4-9) yıldır. 64 (%63.4) hastada ailede AAA öyküsü, 62'sinde (%61.4) akraba evliliği öyküsü vardı. AAA atağı sırasında en sık görülen bulgu hastaların 96'sında (%95) saptanan ateşti. Bunu sırası ile hastaların 88'inde (%87.1) görülen karın ağrısı ve 71'inde (%70.3) artrit/artralji izledi. Çalışmaya alınan 101 hasta, mutasyonlarına göre 5 gruba ayrıldı. M694V homozigot olan 39 (%38.6), M694V heterozigot 34 (%33.7), M694V dışı iki mutasyon taşıyan 13 (%12.9), M694V dışında tek mutasyon olan (E148Q/-) 2 (%2), mutasyon saptanmayan 13 (%13) hasta olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların hastalık ağırlığı Pras hastalık ağırlık skoru ile belirlendi; buna göre hastalık ağırlığı hastaların 23'ünde (%22.8) hafif, 44'ünde (%43.6) orta, 34'ünde (%33.7) ağır şiddetli olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve mutasyon özellikleri ve dağılımı

	Hastalar (n=101)
Kız cinsiyet, n (%)	59 (58.4)
Şikayetlerin başlama yaşı (yıl); ortanca (min-maks)	5 (2-8)
Tanı yaşı (yıl); ortanca (min-maks)	6 (4-9)
Şikâyet başlama-Tanı konulma süresi (yıl); ortanca (min-maks)	1 (0-2)
Ataktaki yakınma	
Ateş, n (%)	96 (95)
Karın ağrısı, n (%)	88 (87.1)
Göğüs ağrısı, n (%)	33 (32.7)
Erizipel benzeri eritem, n (%)	16 (15.8)
Artrit/artralji, n (%)	71 (70.3)
Atak sıklığı (sayı/yıl); ortanca (min-maks)	12 (11.5-24)
Atak süresi (saat); ortanca (min-maks)	72 (48-96)
Ağırlık skoru (Pras)	
Hafif, n (%)	23 (22.8)
Orta, n (%)	44 (43.6)
Ağır, n (%)	34 (33.7)
Aile öyküsü, n (%)	64 (63.4)
Akraba evliliği, n (%)	62 (61.4)
Mutasyon varlığı, n (%)	88 (87.1)
Mutasyonlar	
M694V homozigot, n (%)	39 (38.6)
M694V heterozigot, n (%)	34 (33.7)
M694V dışı/M694V dışı, n (%)	13 (12.9)
M694V dışı/normal, n (%)	2 (2)

Hastalar şikâyetlerinin başlama zamanlarından tanı aldıkları zamana göre üç ana gruba ayrıldı. 41 hastada tanı gecikmesi <1 yıl, 40 hastada <1-3 yıl, 20 hastada tanı gecikmesi >3 yıldır. Tanı gecikmesine göre gruplandırılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Tanı gecikmesi >3

yıl olan hastaların şikâyetlerinin başlama yaşının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha küçük olduğu saptandı ($p<0.001$). Pras ağırlık skorlamasına göre hafif hastalık ile tanı gecikmesinin >3 yıl olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0.026$).

Tablo 2: Tanı gecikme süresine göre demografik, klinik ve mutasyon özellikleri ve dağılımı

	<1 yıl (n=41)	1-3 yıl (n=40)	>3 yıl (n=20)	p değeri
Kız cinsiyet, n (%)	22 (53.7)	25 (62.5)	12 (60)	0.713
Şikâyetlerin başlama yaşı (yıl); ortanca (Min-Maks)	6 (3.5-9)	5 (2-8)	1.5 (1-3.8)*	<0.001
Tanı yaşı (yıl); ortanca (Min-Maks)	6 (3.5-9)	6.5 (3.3-9)	7 (5-9)	0.497
Ataktaki yakınma				
Ateş, n (%)	39 (95.1)	39 (97.5)	18 (90)	0.451
Karın ağrısı, n (%)	37 (90.2)	34 (85)	17 (85)	0.742
Göğüs ağrısı, n (%)	12 (29.3)	14 (35)	7 (35)	0.834
Erizipel benzeri eritem, n (%)	10 (24.4)	3 (7.5)	3 (15)	0.114
Artrit/artralji, n (%)	28 (68.3)	28 (70)	15 (75)	0.864
Atak sıklığı (sayı/yıl); ortanca (Min-Maks)	12 (9.5-24)	12 (10-24)	12 (12-24)	0.825
Atak süresi (saat); ortanca (Min- Maks)	60 (48-72)	72 (48-96)	72 (48-72)	0.200
Ağırlık Skoru (Pras)				
Hafif, n (%)	6 (14.6)	8 (20)	9 (45) *	0.026
Orta, n (%)	17 (41.5)	22 (55)	5 (25)	
Ağır, n (%)	18 (43.9)	20 (25)	6 (30)	
Aile öyküsü, n (%)	25 (61)	25 (62.5)	14 (70)	0.782
Akraba evliliği, n (%)	26 (63.4)	24 (60)	12 (60)	0.942
Mutasyon varlığı, n (%)	37 (90.2)	33 (82.5)	18 (90)	0.531
Mutasyonlar				0.270
M694V homozigot, n (%)	22 (53.7)	13 (32.5)	4 (20)	
M694V heterozigot, n (%)	11 (26.8)	14 (35)	9 (45)	
M694V dışı/M694V dışı, n (%)	4 (9.8)	5 (12.5)	4 (20)	
E148Q/-, n (%)	0 (0)	1 (2.5)	1 (5)	

TARTIŞMA

AAA, dünyada en yaygın görülen kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. Sık görüldüğü toplumlarda doktorların hastalık hakkındaki farkındalığının yüksek olması tanı konulmasının gecikmesini önleyebilmektedir. Bu çalışmada hastalık farkındalığı dışında tanı gecikmesinde rol oynayabilecek faktörler araştırılmış ve şikâyetlerin başlama yaşının ve hastalık ağırlığının önemi ortaya konulmuştur.

AAA atakları genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve hastaların %80-90'ı 20 yaşından önce semptomatik hale gelir. 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada tanı yaşı 16.4 ± 11.5 yıl, tanı gecikme süresi 6.9 ± 7.6 yıl olarak saptanmıştır, hastalık hakkındaki farkındalığın artması ile tanıda gecikme yıllar geçtikçe azalmıştır (9). Barut ve ark.ları şikâyetlerin başlama yaşının 4.07 yıl ve tanıya kadar geçen sürenin 2.5 yıl olduğunu göstermiştir (10). Çalışmamızda hastaların atakları ne kadar erken başlarsa tanı gecikmesinin o kadar fazla olduğu gösterilmiştir. Özellikle süt çocukluğu döneminde atakları başlayan hastalarda tanı gecikmesinin belirgin olduğu saptanmıştır. Bu dönemde çocuklar diğer yaş gruplarına göre daha fazla enfeksiyon ajanına maruz kalmaktadır, rutin aşı şemasındaki aşılara ait ateş gibi komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. AAA ataklarına ait bulguların bu gibi durumlara atfedilmesi tanıda gecikmeye yol açabilmektedir. Ailede AAA öyküsü olan hastaların ebeveynleri erken yaşta ortaya çıkabilecek ataklar konusunda daha duyarlı olsa da ataklar tekrarlayıcı özellik kazanana kadar ilk ateş ataklarının AAA'yı akla getirmesi kolay olmamaktadır.

AAA esas olarak kısa süreli tekrarlayan peritonit atakları, plörit, artrit, döküntü ve genellikle eşlik eden ateş ile karakterizedir. AAA atağının tipi, sıklığı, yaş grubuna, coğrafi bölgeye ve etnik popülasyona göre çalışmalar arasında farklılık gösterir. Bununla birlikte, ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplardaki hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın

belirtilerdir (11). AAA ile ilişkili ateş genellikle aniden başlar, saatler içinde yükselir ve birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir (12). Ateş tek başına ortaya çıkabilir veya diğer AAA belirtilerine eşlik edebilir (12,13). Çalışmamızda AAA atağı sırasında en sık görülen bulgu hastaların %95'inde saptanan ateşti. Ancak hastaların atak sırasındaki ateş ve/veya diğer bulguları ile tanı gecikme süresi arasında ilişki gösterilemedi. Barut ve ark. AAA tanısı konulan 708 hastadan; %40.7'sinde artrit saptadılar. İlginç bir şekilde, bu hastaların %5.5'unda ateş ve serözit olmaksızın sadece tekrarlayan artrit ataklarından sonra AAA tanısı aldığını saptadılar. Artrit olan hastaların bulgularının başlama yaşı, ateş ve serözit ile başlayanlara göre daha ileriydi (5.2 ± 3.7 'ye karşı 4.8 ± 3.4 yıl); yine tanı koyma yaşının da (8.1 ± 4 'e karşı 7.3 ± 3.8 yıl) benzer şekilde daha ileri olduğu gösterdiler (10). Çalışma grubumuzda ise artrit dahil diğer bulgularla ile tanı gecikmesi arasında ilişki saptanmadı. Hastaların bulguları ile tanı konulma arasındaki sürenin ilişkisinin gösterilememesi çalışmamıza dahil edilen yaş grupları arasındaki farklılıklara ve hasta sayısının göreceli olarak azlığına bağlanabilir. Sık görülen ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit gibi klinik bulguların dışında hastalığın vaskülopatik doğası ve sistemik inflamatuvar etkisi retinada vasküler, maküler ve koroid kalınlıklarında değişikliklere neden olabilmektedir (14). Kardiyovasküler tutulum hastalığın önemli komplikasyonlarından biridir. Uzun süreli inflamasyon, özellikle tedavi edilmeyen veya dirençli vakalarda amiloidoz gelişimine neden olmakta ve bu da atriyal fibrozise ve atriyal ileti süresinin ve atriyal miyokardın refrakter süresinin bozulmasına neden olabilmektedir. Battal ve ark.larının yaptığı bir çalışmada subklinik kardiyovasküler komplikasyonların çocukluk döneminde saptanabildiği ve atriyal gecikmesi olan hastaların yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (15).

Doğu Akdeniz'de MEFV mutasyonlarının dağılımı oldukça benzerdir. M694V; Türk, Ermeni, Arap ve

Yahudi toplumlarındaki en yaygın mutasyondur. AAA'daki klinik değişkenlik, kısmen genetik heterojenite ile açıklanabilir (16). Çoğu uzman, M694V mutasyonu olan hastalarda eklem ataklarının daha yaygın ve hastalığın daha şiddetli ve AA amiloidozis riskinin daha yüksek olduğu konusunda hemfikirdir (16). Başka bir tartışma alanı da E148Q varyantıdır. MEFV geninde en sık görülen dizi değişikliklerinden olan E148Q, genel popülasyonda yaygın bir varyanttır; ancak, E148Q'nun patojenik rolü hala belirsizdir. Ben-Chetrit ve ark. çalışmasında, E148Q mutasyonunun sıklığını hem hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde ve asemptomatik akrabalarında benzer bulmuşlardır (17). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ekson 10 mutasyonlu hastalara kıyasla E148Q için homozigot olan hastalarda hastalığın daha az şiddetli olduğu, hastalığın daha geç başladığı ve kolşisine tamamen yanıt veren hastaların oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (18). Battal ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen varyant M694V ve takiben E14Q olduğu ve E148Q allelinin diğer Akdeniz bölgesinde yapılan diğer çalışmalardan daha fazla saptandığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda her ne kadar mutasyonlarla tanı gecikmesi arasında ilişki saptamasak da M694V homozigot mutasyonların ağır hastalıkla ilişkili olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda tanı gecikmesinin daha az olabileceği düşünülebilir.

Pras'a göre yapılan hastalık ağırlık skorlamasında hastalığın başlangıç yaşı, ayda geçirilen atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidozis varlığı, kolşisin dozu değerlendirilmektedir. Bunun sonucuna göre hastalar hafif, orta ve ağır şeklinde gruplandırılmaktadır (7). Çalışmamızda hafif hastalık olanlarda tanı gecikmesinin daha fazla olduğu gösterildi. Ağırlık skorlamasında yer alan ve hastanın aldığı puanı arttıran erken hastalık başlangıç yaşı, atak sayısının fazla olması, artrit atağının olması hastanın hastaneye başvurusunun süresini etkileyen ve tekrarlar şeklinde olması da klinisyeni hastalık yönünden uyaran

bulgulardır. Yaşar Bilge ve ark. hastalığın ağırlığının erken başlangıçlı hastalıkla ilişkili ve erken hastaneye başvuru ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (20). AAA tanısıyla izlediği 2246 hastasını kapsayan çalışmasında, %72.7'sinin ≤ 20 yaşında (Grup 1) ve geri kalanın 20 yaşın üzerinde (Grup 2) olduğunu ve Grup 1'de tanı gecikmesinin daha uzun ve Grup 1'de ateş, peritonit, plörit, erizipel benzeri eritem, artrit, ailede AAA öyküsü ve amiloidozisin daha sık olduğunu göstermiştir. Homozigot ve heterozigot M694V mutasyonları, Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de anlamlı derecede yüksek ve heterozigot E148Q mutasyonu anlamlı derecede düşük bulunmuştur (21). Tüm bunların ışığında hastalık ağırlığı arttıkça, hastalık semptomlarının daha erken başlaması ve tanı süresinin kısalması beklenebilecek bir sonuçtur. Bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması sınırlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, AAA'dan sorumlu mutasyona uğramış protein tanımlanmış ve tanı kriterleri belirlenmiş olsa da hala otoinflamatuvar hastalıkların prototipi olan bu hastalığın tanısının konulmasında gecikmeler olmaktadır. Çalışmamızda gösterildiği gibi hastalığa ait bulgular hafif hastalıkla uyumluysa ve süt çocukluğu döneminde başlarsa tanı koymada gecikme daha belirgin olmaktadır. Erken çocukluk döneminde ateş ve karın ağrısı bulguları olan çocuklarda yakınmalar ataklar şeklinde tekrarladığı takdirde hastalığın akılda tutulması önemlidir.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: EÇ, ZET, FA, BA; Analiz-yorum: EÇ, ZET, FA, MS, BA; Veri sağlama: EÇ, ZET, FA, MTT, BA; Yazım: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA; Gözden geçirme ve düzeltme: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA;

Onaylama: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih:02.06.2021, karar no: E2-21-530.

KAYNAKLAR

1. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
2. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-9.
3. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):254-60.
4. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-13.
5. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;23(8):253.
6. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-8.
7. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216-9.
8. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Eurofever Project. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):662-7.
9. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
10. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):67-74.
11. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37Suppl 121(6):18-22.
12. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, De Koning HD, Traidl Hoffmann C, Feist E et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy.* 2013 68(3):285-96.
13. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2594-604.
14. Battal F, Aylanc H, Yildirim S, Ekim Y, Silan F, Ozdemir O. Macular and choroidal thickness of children with Familial Mediterranean Fever gene mutation. *Fam Pract Palliat Care.* 2018;3(1):23-7.
15. Battal F, Binnetoglu FK, Aylanc H, Yildirim S, Kaymaz N, Ozdemir O. Delayed time of atrial conduction in children with Familial Mediterranean Fever. *Fam Pract Palliat Care.* 2021;6(2):92-7.
16. Giancane G, Ter Haar N, Wulffraat N, Vastert B, Barron K, Hentgen V et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635-41.
17. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-6.

18. Topaloglu R, Batu ED, Yildiz C, Korkmaz E, Ozen S, Besbas N et al. Familial Mediterranean fever patients homozygous for E148Q variant may have milder disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(10):1857-62.
19. Battal F , Silan F , Topalođlu N , Aylanç H , Yıldırım Ş, Binnetođlu FK et al. The *MEFV* gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet.* 2017;19(2):23-8.
20. Yasar Bilge NŞ, Bodakçi E, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Comparison of clinical features in FMF patients according to severity scores: An analysis with the ISSF scoring system. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(2):68-70.
21. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2018 (4);21:880-4.

BEHÇET SENDROMU BULGULARI İLE MEVSİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

The Relationship Between Behçet's Syndrome Findings and Seasons

Melih PAMUKCU¹ , Rabia AYDOĞAN BAYKARA² , Tuğba İZCİ DURAN³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

²Turgut Özal Üniversitesi, Malatya EAH., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon B.D., MALATYA, TÜRKİYE

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Romatoloji B.D., SAMSUN, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmekte olan bir hastalıktır ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve belirtilerinin şiddetlenmesinin mevsimsel ilişki gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulumlar ile bu tutulumların mevsimsel ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Onsekiz yaşından büyük ve sistemik tutulumu olan 77 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Behçet sendromu ve sistem tutulum tarihi bilgileri, C-reaktif protein değeri, eritrosit sedimentasyon hızı, hemogloblin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, albümin, kreatinin değerleri kaydedildi. Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulum kaydına ulaşılan hastaların tutulum paternleri, artrit, üveit, derin ven trombozu, üveit + derin ven trombozu, nörobeçet ve enterobeçet olarak gruplara ayrıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 41.6±9.8 yıl iken, 31 (%40) hasta kadındı. Paterji testi pozitifliği 38 (%49) hastada saptandı. Behçet sendromu sistem tutulumlarının dağılımı incelendiğinde 7 hastada artrit, 36 hastada üveit, 8 hastada derin ven trombozu, 14 hastada üveit ve derin ven trombozu birlikte mevcutken, 10 hastada nörobeçet ve 2 hastada enterobeçet mevcuttu. Behçet sendromu tutulumlarının tanı tarihlerinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde üveit, derin ven trombozu ve bu iki tutulumun birlikte görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sonbahar ve kış mevsimlerine göre daha yüksek oranda tanı aldığı görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Behçet sendromunun sistemik etkilerinin tanı alma dönemlerinin, diğer bir deyişle aktivasyon dönemlerinin mevsimlerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı. Bu ilişkinin diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi Behçet sendromunun da etiyolojisinde yer alan genetik yatkınlığa eşlik eden çevresel faktör etkisi nedeniyle olduğunu düşündürmektedir ve hastaların takibinde bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu, mevsimler, üveit, venöz tromboz

ABSTRACT

Objective: Behçet's syndrome is a common disease in our country and it is thought that there may be a seasonal relationship with the exacerbation of all complications and symptoms of this disease. The aim of this study is to examine the seasonal relationship of systemic involvement in Behçet's syndrome.

Material and Methods: Seventy-seven patients older than 18 years old with systemic involvement were included in this retrospective study. Age, gender, history of Behçet's syndrome and system involvement, C-reactive protein value, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, leukocyte, thrombocyte, neutrophil, lymphocyte, albumin, and creatinine values were recorded. The involvement patterns of patients with systemic involvement record due to Behçet's disease were divided into groups as arthritis, uveitis, deep vein thrombosis, uveitis+ deep vein thrombosis, neurobehçet and enterobeçet.

Results: While the mean age of the patients was 41.6±9.8 years, 31 (40%) of them were female. Pathergy test positivity was found in 38 (49%) patients. When the distribution of Behçet's syndrome system involvement was examined, 7 patients had arthritis, 36 patients had uveitis, 8 patients had deep vein thrombosis, 14 patients had uveitis and deep vein thrombosis, 10 patients had neurobehçet and 2 patients had enterobeçet. When the distribution of diagnosis dates of Behçet's syndrome involvement by seasons was examined, it was seen that patients with uveitis, deep vein thrombosis and with both involvements were diagnosed at a higher rate in spring and summer than in autumn and winter ($p<0.05$).

Conclusion: It was determined that the diagnosis periods of the systemic effects of Behçet's syndrome, in other words, the activation periods were related to the seasons. This relationship is thought to be due to the environmental factor effect accompanying the genetic predisposition in Behçet's syndrome etiology as in other autoimmune inflammatory diseases, and this relationship should be considered in the follow-up of patients.

Keywords: Behçet's syndrome, seasons, uveitis, venous thrombosis



Yazışma Adresi / Correspondence:
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Romatoloji B.D., SAMSUN, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 533 4914400
Geliş Tarihi / Received: 21.04.2021

Dr. Tuğba İZCİ DURAN
E-posta / E-mail: drtugbaizciduran@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2021

GİRİŞ

Behçet sendromu, tekrarlayan oral ve genital ülserlere, sinovite, üveite, kutanöz püstüler vaskülit ve meningoensefalite neden olabilen multisistemik inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır (1). Genetik, enfeksiyon, immün kompleksler ve çevresel faktörleri de içine alan birtakım hipotezler oluşturulmuşsa da Behçet sendromunun sebebi ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (2-5). Teşhis 12 aylık dönemde en az 3 kez tekrarlayan oral aftöz ülserler ile birlikte genital ülserler, oküler tutulum, cilt lezyonları veya pozitif paterji testinden herhangi ikisinin bulunması ile konulur (6). Genetik yatkınlığı olan hastalarda enfeksiyon ajanları, güneş ışığı, yağış durumu gibi çevresel faktörler Behçet sendromunun ortaya çıkmasında ve/veya hastalığın aktive olarak komplikasyonların gelişmesinde etkili olabilir. Maruz kalınan bu çevresel faktörler mevsimlere göre değişkenlik göstermektedirler. Jae Hee Cheon ve arkadaşlarının Behçet sendromunun intestinal tutulumunu ve bu tutulumun mevsimsel özelliklere göre atak sıklığını inceledikleri bir çalışmada, hastaların en fazla ilkbahar ve sonbahar mevsiminde, özellikle mayıs ve eylül aylarında aktive olduğunu bildirdiler (7). Pek çok otoimmün hastalıkta, hastalığın epidemiyolojisinde ve patogenezinde mevsimsel etkileri açıklayabilmek için araştırmalar yapılmıştır. Önceki çalışmalarda sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıkların aktivasyonlarına mevsimlerin etkisi araştırılmıştır (8-10).

Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmekte olan bir hastalıktır ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve belirtilerinin şiddetlenmesi ile mevsimsel ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulumlar ile bu tutulumların mevsimsel ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğe başvuran ve Behçet sendromu sınıflandırma kriterlerine (6) göre tanı almış, 18 yaşından büyük ve sistemik tutulumu olan 77 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri; 18 yaş altı, gebelik, emzirme, malign hastalık hikayesi, diğer kronik inflamatuvar hastalık hikayesi, aktif hepatit, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, trombofili hikayesi, santral sinir sistemi tutulumu yapan nörolojik hastalıklar olarak belirlendi. Komplikasyon gelişimi açısından hastaların hastane başvuruları incelendi. Daha önce Behçet sendromuna bağlı tutulum şüphesi ile tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastane kayıtları üzerinden hastaların yaşı, cinsiyeti, Behçet sendromu ve sistem tutulumu tarihi bilgileri, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, albümin, kreatinin değerleri kaydedildi. Bununla birlikte ek hastalık hikayesi, kullanılan ilaçlar, alışkanlıklar (sigara, alkol vb.), aile hikayesi ve sistemik muayene bulguları da anamnezlerden elde edildi. Hastane sisteminde paterji testi sonucu bulunanların sonuçları kaydedildi.

Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulum kaydına ulaşılan hastaların tutulum paternleri artrit, üveit, derin ven trombozu (DVT), üveit+DVT, nörobeçet ve enterobeçet olarak gruplara ayrıldı. Mukokutanöz bulgular Behçet sendromu tanısı için majör tanı kriteri olduğu için ayrı bir sınıf olarak değerlendirmeye alınmadı.

Dünyanın birçok yerinde yıl, belirli hava koşulları (sıcaklık, atmosfer basıncı, nem ve yağış) ve gün ışığı saatleri ile karakterize edilen üçer aylık dört mevsime (kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar) bölünmüştür (11).

Mevsim sınıflaması Türkiye'nin sıcaklık ve iklim koşullarına uygun olarak belirlendi. Mart, nisan, mayıs ayları ilkbahar; haziran, temmuz, ağustos ayları yaz; eylül, ekim, kasım ayları sonbahar ve aralık, ocak, şubat ayları kış olarak kaydedildi. Hastanın Behçet sendromuna bağlı gelişen sistemik tutulumunun tanı tarihi temel alınarak uygun olan mevsim ile eşleştirildi.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı (Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 17.02.2021, sayı no: 2021/75).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik veriler frekans (yüzde), sayı ve ortalama±standart sapma veya median (min-maks) olarak gösterildi. Numerik değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testiyle değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma örnekleminin yaş dağılımına baktığımızda; ortalama yaş 41.6 ± 9.8 yıl idi. Cinsiyet dağılımında 31 (%40) hasta kadın cinsiyette idi. Paterji testi pozitifliği 38 (%49) hastada saptandı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13.3 ± 1.7 g/dL, trombosit değeri ise $280 \pm 68 \times 10^3/\text{mL}$ idi. İnflamasyon göstergesi olarak kabul edilen CRP değeri ise 4.1 ($1.3-8.7$) mg/L ve ESH 10 ($5-18$) mm/saat idi (Tablo 1).

Behçet sendromu sistem tutulumlarının dağılımı incelendiğinde 7 hastada artrit, 36 hastada üveit, 8 hastada DVT, 14 hastada üveit ve DVT birlikte mevcuttken, 10 hastada nörobeçet ve 2 hastada enterobehçet bulunmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 1: Behçet hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Hasta grubu (n=77)
Yaş (yıl, ortalama±standart sapma)	41.6 ± 9.8
Kadın cinsiyet (n, %)	31 (%40)
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 1.7
Lökosit ($10^3/\text{mL}$)	7.9 ± 1.9
Trombosit ($10^3/\text{mL}$)	280 ± 68
Nötrofil ($10^3/\text{mL}$)	4.8 ± 1.6
Lenfosit ($10^3/\text{mL}$)	2.2 ± 0.7
Eritrosit sediment. hızı (mm/saat)	10 (5-18)
C-reaktif protein (mg/L)	4.1 (1.3-8.7)
Albümin (g/dL)	4.5 (4.2-4.7)
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.2
Paterji pozitifliği (n, %)	38 (%49)

Behçet sendromu tutulumlarının tanı tarihlerinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde üveit, DVT ve bu iki tutulumun birlikte görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sonbahar ve kış mevsimlerine göre daha yüksek oranda tanı aldığı görüldü. Üveit tanısı alan 36 hastanın 22'si (%61.1) ilkbahar mevsiminde, 8'i (%22.2) yaz mevsiminde, 4'ü (%11.1) kış ve 2'si (%5.6) sonbahar mevsiminde tanı almıştı. DVT+üveit tanıları bulunan 14 hastanın 6'sı (%42.9) yaz mevsiminde, 4'ü (%28.6) ilkbahar mevsiminde, 2'ser (%14.3) hasta da sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı almıştı. Nörobeçet tanılı 10 hastanın 4'ü (%40) ilkbahar mevsiminde tanı alırken, 2'ser (%20) hasta da yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı almıştı. Artrit tanısı alan 7 hastanın 5'i (%71.4) ilkbahar mevsiminde, 2'si (%28.6) de yaz mevsiminde tanı almıştı. Enterobehçet tanılı iki hasta mevcuttu ve bu hastalar kış mevsiminde tanı almıştı (Tablo 2).

Behçet sendromunun sistemik tutulumlarının tanı alma tarihleri mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptanmış olup ($p=0.046$), hasta sayısının az olması, sistemik tutulum sınıfının fazla

olması ve komplikasyonların DVT-üveit grubunda olduğu gibi eş zamanlı olarak ortaya çıkabilmesi nedeniyle her bir komplikasyonun mevsimlerle olan ilişkisi ayrı ayrı incelenememiştir.

Tablo 2: Behçet sendromu ile mevsimsel ilişki

	Mevsim				p
	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	
Artrit (n=7)	0	5 (%71.4)	2 (%28.6)	0	0.046
Üveit (n =36)	4 (% 11.1)	22 (%61.1)	8 (%22.2)	2 (%5.6)	
DVT (n =8)	0	6 (%75)	2 (%25)	0	
DVT-Üveit (n =14)	2 (% 14.3)	4 (%28.6)	6 (%42.9)	2 (% 14.3)	
Nörobeçet (n =10)	2 (%20)	4 (%40)	2 (%20)	2 (%20)	
Enterobehçet (n =2)	2 (%100)	0	0	0	

DVT: Derin ven trombozu

TARTIŞMA

Behçet sendromu morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Multisistemik tutulumla gidebilmekte ve etiyojisinde çevresel faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Romatolojik hastalıkların etiyojisini araştırmaya yönelik olarak yapılan çalışmaların bir kısmında bu hastalıkların mevsimlerle olan ilişkileri de incelenmiştir. Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve hastalığın belirtilerinin şiddetlenmesi ile mevsimsel ilişkiyi inceleyen bir çalışma literatürde henüz bulunmamıştır. Bu çalışmada hastaların artrit, üveit, DVT, DVT+üveit, nörobeçet ve enterobehçet tutulumları değerlendirildi ve Behçet sendromunun bu sistemik tutulumlarının tanı alma tarihleri mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptandı.

Sıcaklık ve nem gibi hava koşullarının özellikle eklemeleri etkileyen bazı romatizmal rahatsızlıkların belirtilerini etkileyebileceğine inanılmaktadır. SLE aktivitesi üzerindeki mevsimsel etkiye ilişkin önceki

çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir; bazıları yalnızca yaz aylarında ışığa duyarlı kızarıklıkların artmış bir insidansı olduğunu öne sürmekteyken (12, 13), diğerleri ise kış ve ilkbaharda daha fazla eklem ağrısı olduğunu bildirmiştir (14-16). Başka bir çalışmada sınıf V lupus nefriti hastalığının kış ve ilkbahar aylarında anlamlı derecede daha yüksek prevalansa sahip olduğu belirtilmiştir (8). SLE tanısı konulan 2102 hastanın dahil edildiği bir çalışmada fotosensitivite, eklem tutulumu ve hastalık aktivite skorları ilkbahar ve yaz aylarında yüksek saptanırken, renal aktivitede yaz aylarında yılın diğer dönemlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır (10). RA başlangıcının kış aylarında daha yaygın olduğu ve havanın RA aktivitesi üzerindeki etkisine sıcaklık, nem, atmosferik basınç gibi çeşitli faktörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (17-21), ancak bu faktörlerin bir kısmı halen tartışmalıdır (22, 23). Başka bir RA çalışmasında ağrının sıcaklık ve buhar basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (14, 16). Artrit semptomları kış veya ilkbaharda başlayan erken RA'lı hastaların 6 ay sonra daha fazla radyografik eklem hasarı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (24). Kas-iskelet

sistemi ağrısı olan hastaların semptomlarının kışın daha kötü olduğuna da yaygın olarak inanılmaktadır. Japonya'da 280 RA hastasının %63'ünün kış ve ilkbahar aylarında mevsimsel kötüleşmeyi fark ettiğini bildirmişlerdir (25). Akut gut ataklarının insidansının ise ilkbaharda en yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Diğer taraftan Pierre-Marie Duret ve arkadaşlarının yakın tarihte primer Sjögren sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, halsizlik, ağrı ve kuruluk semptomlarında mevsimsel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığı bildirilmiştir (27). Psöriatik artritli hastalarda da mevsimlerle ilişki gösterilememiştir (28).

Mevsimsel değişimin Behçet Sendromu üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler azdır. Behçet hastalarının hava/mevsim ile ilişkili semptomlarını analiz eden 5 çalışma belirledik (7, 14, 29-31). Krause ve arkadaşları sonbahar ve/veya ilkbaharda kötüleştiği bildirilen eklem semptomları dışında, Behçet hastalarının hava koşulları ile hastalık şiddeti arasında ve oral ülser alevlenmeleri ile hava/mevsim arasında bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (14). Kore'den yapılan diğer 2 çalışmada, Behçet sendromu semptomlarının şiddetlenme miktarında mevsimsel farklılıklar bulduklarını belirtirken, bu çalışmada semptomlar net bir şekilde açıklanmamıştır (29, 30). Türkiye'de yapılan çalışmaya 90 oral aftı olan Behçet sendromu hastası dahil edilmiş; kış ve sonbaharda oral ülser alevlenmesinde artış olduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışmada ise nörobeçet, üveit, DVT, üveit+DVT ve artrit görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde daha sık tanı aldığı görüldü. Behçet sendromunun intestinal tutulumunu ve bu tutulumun mevsimsel özelliklere göre atak sıklığını inceleyen Jae Hee Cheon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların en fazla ilkbahar ve sonbahar mevsiminde, özellikle mayıs ve eylül aylarında aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir (7). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda enterobehçet tanısı almış olan iki hastanın da kış mevsiminde tanı aldığı görüldü. Behçet sendromu patogenezi tam olarak tanımlanamasa da, genetik, immünolojik ve çevresel

faktörlerin neden olduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (32) ve çevresel faktörler Behçet semptomlarının alevlenmesinde iyi bilinen bir nedendir (33). Genetik olarak duyarlı hastalarda, bulaşıcı mikroorganizmalar, güneş ışığı ve yağış gibi belirli çevresel faktörler Behçet sendromunun gelişmesine ve komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir. Bu çevresel faktörlere maruz kalma da mevsime göre değişmektedir.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle komplikasyon gelişen hasta örneklemini az sayıda hastadan oluşmaktaydı. Hastaların tanı tarihleri sistem üzerinden kaydedilmiş olup, tanıdaki muhtemel gecikmeleri saptamak mümkün olmamıştır. Bununla birlikte komplikasyon gelişiminin ilk tanı tarihi esas alınmış olup sonraki alevlenmeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bulguların saptandığı dönemde sıcaklık, barometrik basınç ve bağıl nem dikkate alınmamıştır. Alevlenmelerin takibi için prospektif takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Behçet sendromunun organ tutulumu gelişmesi hastalığın aktivasyon göstergesi kabul edilmektedir. Bu çalışmada, Behçet sendromunun sistemik etkilerinin tanı alma dönemlerinin, diğer bir deyişle aktivasyon dönemlerinin mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptadık. Bu ilişkinin diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi Behçet sendromunun da etiyolojisinde yer alan genetik yatkınlığa eşlik eden çevresel faktör etkisi nedeniyle olduğunu düşünülmüştür ve hastaların takibinde bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle tüm sistem tutulumlarını ayrı ayrı değerlendiremedik ancak yeterli hasta sayısı ile prospektif çalışmalar yapılması önemli katkılar sağlayacaktır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 17.02.2021, sayı no: 2021/75.

KAYNAKLAR

1. Uzkeser H, Haliloglu S, Cayir Y, Bilen N, Karaaslan Y, Kosar A, et al. Is mean platelet volume a new activity criteria in Behçet's disease? Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(7):836-9.
2. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003;60(9):1903-22.
3. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med. 2012;41(8):577-83.
4. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. Thromb Res. 2002;105(2):125-33.
5. Uzkeser H, Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Uyanik MH. Antistreptolysin O levels in patients with Behçet's disease. Eurasian J Med. 2011;43(3):169-72.
6. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80.
7. Lee JH, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Seasonal variation in flares of intestinal Behçet's disease. Dig Dis Sci. 2015;60(11):3373-8.
8. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV. Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring. J Rheumatol. 2005;32(6):1053-7.
9. Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1,424 patients. J Rheumatol. 2001;28(8):1900-9.
10. Duarte-García A, Fang H, To CH, Magder LS, Petri M. Seasonal variation in the activity of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2012;39(7):1392-8.
11. Alpert P, Osetinsky I, Ziv B, Shafir H. A new seasons definition based on classified daily synoptic systems: an example for the eastern Mediterranean. International Journal of Climatology. 2004;24(8):1013-21.
12. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysesbeek AJ. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol. 1997;36(4):449-52.
13. Haga HJ, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L. Seasonal variations in activity of systemic lupus erythematosus in a subarctic region. Lupus. 1999;8(4):269-73.
14. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behçet's disease. Scand J Rheumatol. 1997;26(6):435-9.
15. Szeto CC, Mok HY, Chow KM, Lee TC, Leung JY, Li EK et al. Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong. J Rheumatol. 2008;35(6):1031-7.
16. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. Br Med J. 1973;2(5858):96-100.
17. Smedslund G, Hagen KB. Does rain really cause pain? A systematic review of the associations between weather factors and severity of pain in people with rheumatoid arthritis. Eur J Pain. 2011;15(1):5-10.

18. Smedslund G, Mowinckel P, Heiberg T, Kvien TK, Hagen KB. Does the weather really matter? A cohort study of influences of weather and solar conditions on daily variations of joint pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1243-7.
19. Savage EM, McCormick D, McDonald S, Moore O, Stevenson M, Cairns AP. Does rheumatoid arthritis disease activity correlate with weather conditions? *Rheumatol Int.* 2015;35(5):887-90.
20. Abasolo L, Tobías A, Leon L, Carmona L, Fernandez-Rueda JL, Rodriguez AB et al. Weather conditions may worsen symptoms in rheumatoid arthritis patients: the possible effect of temperature. *Reumatol Clin.* 2013;9(4):226-8.
21. Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R et al. Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85376.
22. Cay HF, Sezer I, Firat MZ, Kaçar C. Which is the dominant factor for perception of rheumatic pain: meteorology or psychology? *Rheumatol Int.* 2011;31(3):377-85.
23. Jena AB, Olenski AR, Molitor D, Miller N. Association between rainfall and diagnoses of joint or back pain: retrospective claims analysis. *Bmj.* 2017;359:j5326.
24. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daurès JP et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1251-6.
25. Sadamoto K, Ogawa T, Ogura T, Saito E. Season and activity of rheumatoid arthritis in Japan. *APLAR Journal of Rheumatology.* 2007;10(1):29-31.
26. Schlesinger N. Acute gouty arthritis is seasonal: possible clues to understanding the pathogenesis of gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(4):240-2.
27. Duret PM, Meyer N, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Seror R, Le-Guern V et al. Seasonal effect on fatigue, pain and dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):39.
28. Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(10):1440-7.
29. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):428-36.
30. Kim HJ, Bang D, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH et al. Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J.* 1988;29(1):72-8.
31. Cansu D, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Is there any relationship between season/weather and oral ulcer in Behçet's disease? *Eur J Rheumatol.* 2014;1(3):89-91.
32. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;4(1):10-20.
33. Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and microorganisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):389-406.

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANDAN İZOLE EDİLEN ÖRNEKLERDE KOLİSTİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Colistin Sensitivity in Samples Isolated From Blood in Intensive Care Units

Dilek KOCABAŞ¹ , Nurhayat ÖZBEK² , Nurten Nur AYDIN³ , Firdevs AKSOY^{1,4} 
Esra ÖZKAYA⁵ , Gürdal YILMAZ^{1,4} , İftihar KÖKSAL⁶ 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, SB Enstitüsü, Hastane Enfeksiyonlarının Kontrolü A.D., TRABZON, TÜRKİYE

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya A.D., TRABZON, TÜRKİYE

³Erzurum Bölge EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., ERZURUM, TÜRKİYE

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

⁶Acıbadem Sağlık Grubu, Atakent Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Özellikle yoğun bakım ünitelerinde mortalite ile sonuçlanan enfeksiyonlara neden olan çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın sebep olduğu enfeksiyonlarda kolistin sıklıkla kullanılmaktadır. Etkenlerin antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye hatta hastane içinde farklı üniteler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç oranlarının yıllara göre dağılımını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2013-Ekim 2019 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan kan ve kateter kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç profili değerlendirildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri; hasta dosyaları, enfeksiyon kontrol komite verileri ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyon formlarından elde edildi.

Bulgular: Tekrarlayan üremeler çıkarıldıktan sonra izole edilen 1469 örneğin 555'i değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya dâhil edilen 555 örnek, 389 hastadan izole edildi, üremelerin %66.7'si *A. baumannii* ve %33.3'ü *P. aeruginosa* idi. Beş yüz elli beş üremenin 18'i kolistin dirençli olup, tüm yoğun bakım ünitelerinde kolistin direnç oranı %3.2 idi. Kolistin direnç oranları nöroşirurji, iç hastalıkları, anesteziyoloji ve reanimasyon ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinde sırasıyla; %6.3, %5.2, %2.6, %1.9 iken göğüs yoğun bakım ünitesinde hiç direnç saptanmadı. Yıllara göre her iki suşun da direnç oranının giderek arttığı, *A. baumannii*'de direnç oranının *P. aeruginosa*'dan daha yüksek olduğu görüldü. Kolistin dirençli üremesi olan hastalar arasında mortalite oranı %77.8, genel mortalite oranıysa %3.6 olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda yıllar içinde kolistin direnç oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. Ayrıca dirençli olan üremelerin mortaliteyi de artırdığı görüldüğünden; uygunsuz ve gereksiz kolistin kullanımının engellenmesi, dirence yol açan faktörlerin belirlenmesi, her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini ve antimikrobiyal duyarlılık profilini takip ederek tedavi protokolleri oluşturması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Direnç, kan kültürü, kolistin, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: Colistin is frequently used in infections caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, which cause infections resulting in mortality, especially in intensive care units. In our study, it was aimed to reveal the distribution of colistin resistance rates according to years in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains.

Material and Methods: Colistin resistance profile was evaluated in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains isolated from blood and catheter cultures from patients hospitalized in intensive care units at Karadeniz Technical University Health Research and Application Center between January 2013 and October 2019. Demographic, clinical, and laboratory features of the patients; patient files, infection control committee data, and infectious diseases and clinical microbiology consultation forms were obtained.

Results: After removing the replications, 555 of the 1469 isolated samples were evaluated. The 555 samples included in this study were isolated from 389 patients, 66.7% of the growths were *A. baumannii* and 33.3% were *P. aeruginosa*. Colistin resistance rates in neurosurgery, internal diseases, anesthesiology and reanimation, neurology intensive care units, respectively; 6.3%, 5.2%, 2.6%, 1.9%, while no resistance was detected in the chest intensive care unit. In all intensive care units, the colistin-resistance rate was 3.2%. While the resistance rate increased gradually over the years, it was higher in *A. baumannii* than in *P. aeruginosa*. Among patients with colistin-resistant growth, the mortality rate was 77.8% and the overall mortality rate was 3.6%.

Conclusion: Colistin resistance rate increase is noted in our study over the years. In addition, since resistant breedings are seen to increase mortality, it is thought that to prevent inappropriate and unnecessary use of colistin, to determine the factors that cause resistance, each center should establish treatment protocols by following their epidemiological data and antibiotic susceptibility profile.

Keywords: Resistance, blood culture, colistin, intensive care unit,

*Çalışma daha önce Uluslararası 5. Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumunda, 9.01.2020 tarihinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur



Yazışma Adresi / Correspondence:
KTÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 462 3775663
Geliş Tarihi / Received: 22.02.2021

Dr. Firdevs AKSOY

KTÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: faslanaksoy@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2021

GİRİŞ

Hastane popülasyonu ile karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında komorbid hastalıkların fazla olması, uzun süreli kateterlerin varlığı, immunsupresif hastalar, sıklıkla uygulanan invaziv işlemler gibi faktörler nedeniyle sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) ve dirençli mikroorganizmalar ile sıklıkla karşılaşmaktadır (1). *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalar ile sıklıkla karşılaşmakta ve bu dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zor olup artan morbidite, mortalite ve maliyetlerle ilişkilendirilmektedir (2). Çok ilaca direnç (ÇİD) geliştiren ve SBİE etkeni bakteriler ESKAPE olarak adlandırılan *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. mikroorganizmalarını içermektedir. Bunlar antimikrobiallerin tedavi etkinliğinden kaçarak hastada morbidite ve mortaliteye neden olabilen, yüksek tedavi maliyetleri nedeni ile ekonomik yük getiren etkenlerdir (3,4). ÇİD ve ciddi enfeksiyonların kökeninde bulunan bakterilerin ortaya çıkışı ve yayılması şu anda büyük endişe kaynağıdır. Giderek artan sayıda rapor edilen ve yaygın olarak tanımlanan ÇİD ve hatta tüm ilaca (pan drug) dirençli bakteriler arasında non-fermentatif Gram-negatif patojenler *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* önemli bir yer tutmaktadır. Bu bakteriyel türler, ilave iç direnç mekanizmaları sayesinde çok ilaca dirençli hale gelirler. YBÜ’de yatan bağımsızlığı zayıflamış hastalardan sıklıkla izole edilirler ve sınırlı terapötik seçeneklerden dolayı mortalite ile sonuçlanabilecek SBİE’lerden sorumludurlar (5,6).

P. aeruginosa, kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları dâhil olmak üzere sağlıkla ilişkili birçok enfeksiyona neden olurken, ÇİD *P. aeruginosa* Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezinin (CDC) ciddi tehdit oluşturan mikroorganizmaları içinde yer alır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. ise acil

tehdit oluşturan mikroorganizmalar arasındadır ve yüzeyle uzun süre hayatta kalabilirken, neredeyse tüm karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları, yakın zamanda bir sağlık kuruluşunda bakım gören hastalarda ortaya çıkabilmektedir (7).

ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi yüksek dirençli bakterilerin yayılmasıyla, kolistin son seçenek olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. ÇİD bakterilerde kolistin direncinin ortaya çıkması ise önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (6,8,9).

Etkenlerin antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye ve aynı hastanede farklı üniteler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda bu sebeple erişkin YBÜ’lerindeki kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında kolistin direnç oranlarının yıllara göre değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

KDE’lerde etken olarak sıklıkla karşılaşılan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında son yıllarda antimikrobiallere artan dirençten dolayı giderek kullanımı artan kolistin direnç profilini belirlemek için çalışmada, Ocak 2013-Ekim 2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde YBÜ’lerinde yatan hastalardan, santral venöz, periferik venöz ve arteriyel ve santral kateterlerden alınan kan örneklerinden izole edilen suşlardaki antimikrobiyal duyarlılık oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 3. basamak YBÜ’lerinde yatan hastalardan izole edilen kan ve kateterden alınan kültürler dâhil edildi. Anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, nöroşirürji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları YBÜ’lerinde yatan hastalardan izole edilen üremeler değerlendirildi. Bu üniteler genel YBÜ özelliği taşımaktadır. Aynı hastaya ait birden çok kan örneğinde tekrarlayan üremeler dışlanırken, aynı hastadan izole edilen, tedavi edildikten sonra ve en az 14 gün arayla

tekrarlayıp tedavi verilen üremeler farklı epizod kabul edilerek çalışmaya dâhil edildi.

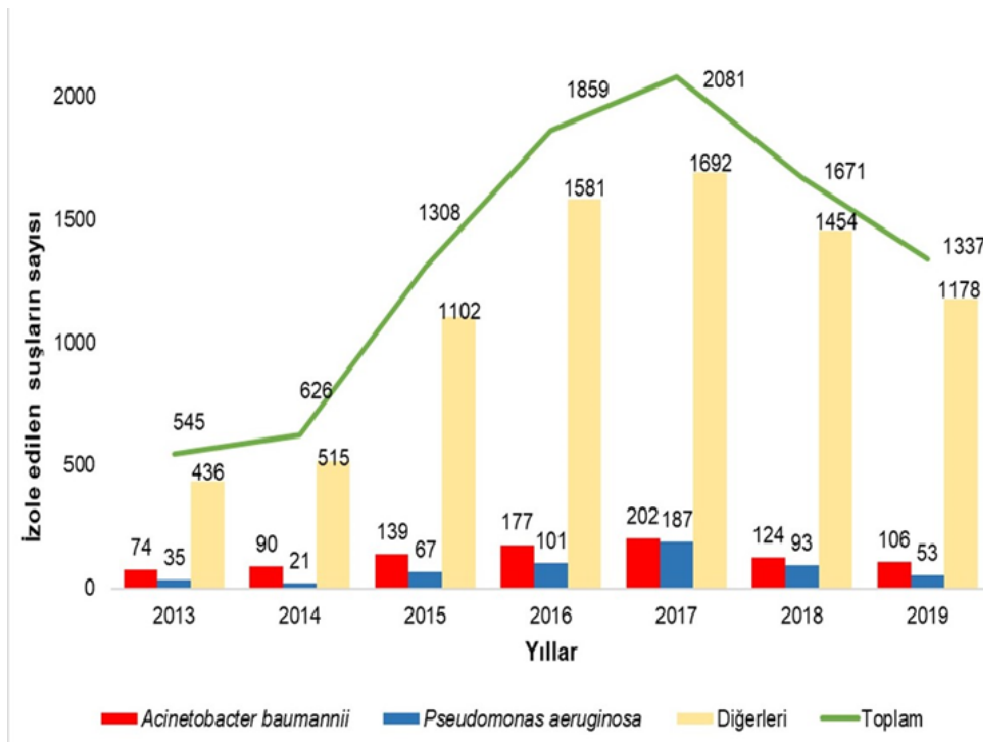
Laboratuvara gelen kan ve kateterden alınan kültürler otomatize sistem ile (BACTEC, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) inkübasyona bırakıldıktan sonra örneklerden pozitif uyarı verenler konvansiyonel yöntemlerle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak belirlendiğinde, tür düzeyinde doğrulama MALDI-TOF MS (Microflex™, Bruker, Almanya) ile sağlandı. Tüm izolatların kolistin duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılarak, duyarlılıklar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre; kolistin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) $>2\mu\text{g/mL}$ dirençli, MİK $\leq 2\mu\text{g/mL}$ duyarlı olarak kabul edildi (10).

Hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirmede; hasta dosyaları, enfeksiyon kontrol komite verileri ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyon formları kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için SPSS

23 programı (KTÜ lisanslı) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar yüzde (%), ortalama, standart sapma ve sayı (n) olarak verildi. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 09.07.2020, sayı no: 2020/76) onay alınmıştır.

BULGULAR

YBÜ'lerinde kateter ve kan materyallerinden izole edilen toplam 9427 üreme mevcuttu. Bunların 1469'u *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* idi. İzole edilen suşların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. İzole edilen toplam 1469 *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşundan, kolistin mikrodilüsyon değerlerine ulaşamayan ve tekrarlayan üremeler çıkarıldıktan sonra 555'i değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya dâhil edilen 555 örnek, 389 hastadan izole edilmiş olup, hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 20.0 yıl iken bu hastaların %55.8'i (217/389) erkek, %44.2'si (172/389) kadındı.



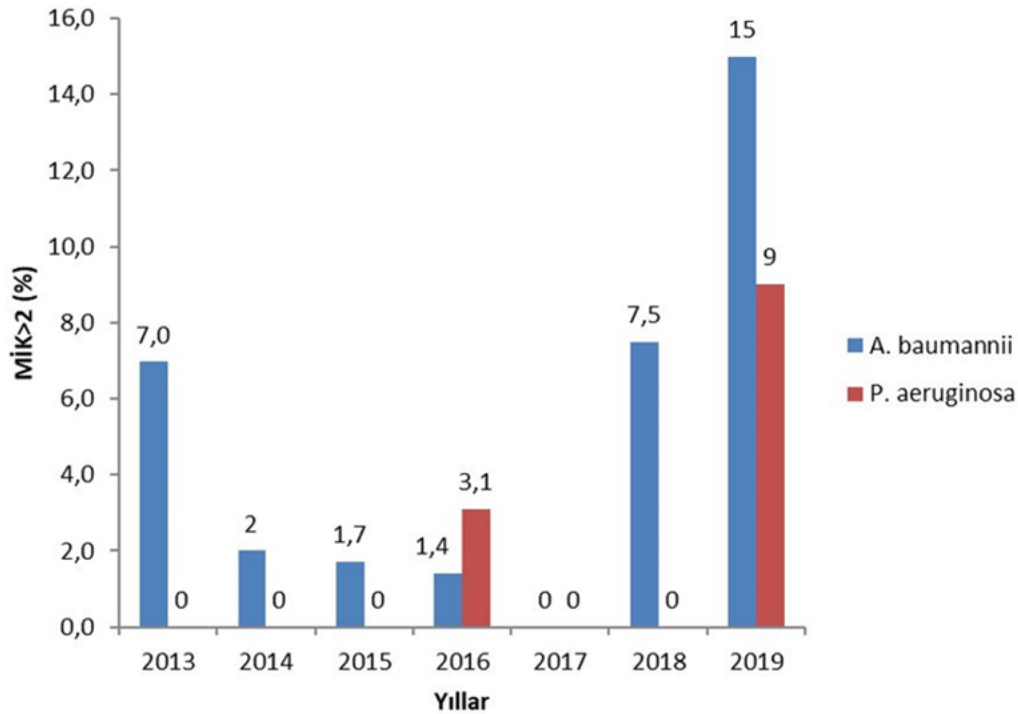
Şekil 1: Yoğun bakım ünitelerinde kan ve kateter kültürlerinden izole edilen suşların yıllara göre dağılımı

Değerlendirmeye alınan kan ve kateterden alınan kültürler incelendiğinde üremelerin %66.7'sinden (n=370) *A. baumannii* ve %33.3'ünden (n=185) *P. aeruginosa* izole edildi. Çalışmada anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, nöroşirurji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları YBÜ'lerinde yatan hastalardan izole edilen üremeler değerlendirildi. İzole edilen örneklerin YBÜ'leri arasındaki dağılımı incelendiğinde ise *A. baumannii*; %49.7'u (184) anesteziyoloji ve reanimasyon, %2'si (75) nöroloji, %1.7'si (64) nöroşirurji, %0.8'si (31) iç hastalıkları ve %0.4'ü (16) göğüs hastalıkları YBÜ'sinden izole edildi. *P. aeruginosa* ise; %45.4'ü (84) anesteziyoloji ve reanimasyon, %17.3'ü (32) nöroloji, %17.3'ü (32) nöroşirurji, %14.5'i (27) iç hastalıkları, %5.4'ü (10) göğüs hastalıkları YBÜ'sinden izole edildi.

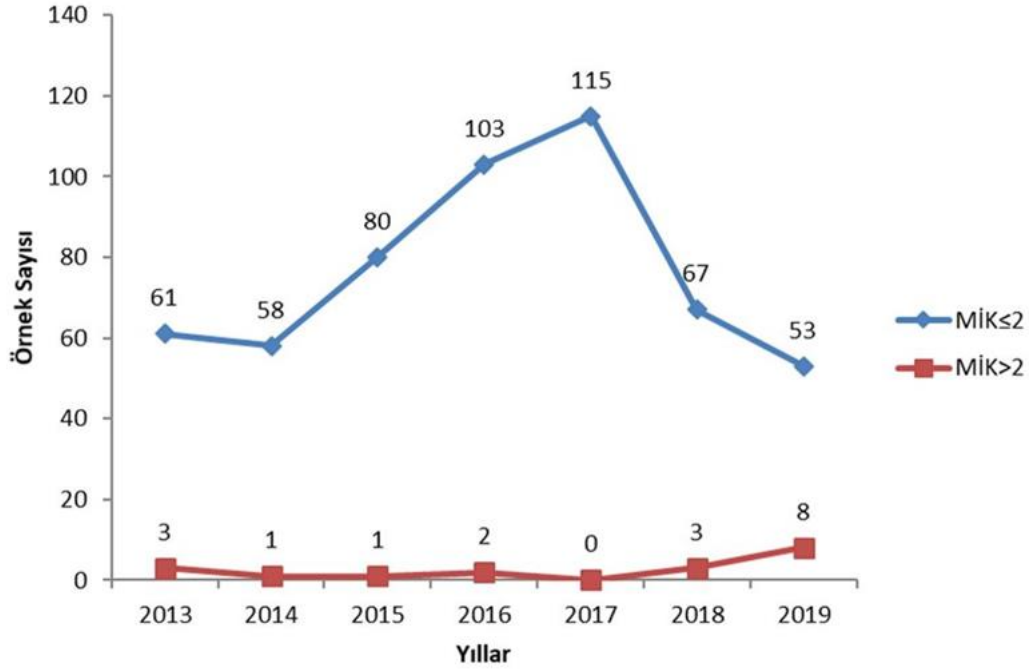
İzole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç profiline bakıldığında 555 üremenin 18'inin dirençli olduğu ve tüm YBÜ'lerinde kolistin

direnç oranının %3.2 (n=18/555) olduğu görüldü. İzole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının YBÜ'lerinin kendi içinde direnç profili açısından değerlendirildiğinde ise kolistin direnç oranı nöroşirurji YBÜ'nde %6.3 (n=6/96), iç hastalıkları YBÜ'nde %5.2 (n=3/58), anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'nde %2.6 (n=7/268) ve nöroloji YBÜ'nde %1.9 (n=2/107) iken göğüs YBÜ'nde hiç direnç (n=0/26) saptanmadı.

Çalışmamızda yıllar içinde her iki suşun da direnç oranının giderek arttığı, *A. baumannii*'de (%4.7) direnç oranının *P. aeruginosa*'dan (%1.7) daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 2,3). *A. baumannii*'de kolistin direnç oranının 2019'da 2018'in 2 katına çıktığı, *P. aeruginosa*'da ise 7 yıl içinde yine 2019'da en yüksek dirence sahip olduğu görüldü. 389 hastanın 18'i (%4.6) dirençli üremeye sahip olup, hastaların 14'ü exitus oldu. Dirençli üremesi olan hastalar arasında mortalite oranı %77.8 (14/18), genel mortalite oranı ise %3.6 (14/389) olarak saptandı.



Şekil 2: Yıllara göre kan ve kateter kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların kolistin direnç oranları



Şekil 3: Yıllara göre kan ve kateter kültürlerinde kolistin MİK değerleri

TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç, sağlık alanında küresel olarak ciddi bir tehdit oluşturmakta ve artan sayıda enfeksiyonlara karşı tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (11). Kolistin YBÜ hastalarının çoğunluğu için tek terapötik seçenek olmaya devam etmekte (12) ve son yıllarda ÇİD Gram-negatif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kolistin giderek daha fazla kullanılmaktadır (13). Ne yazık ki, bu patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için kolistinin artan orandaki kullanımı, kolistine de direnç gelişmesine yol açmaktadır (14).

Yolbaş ve arkadaşlarının çalışmasında, 82 (%30.4) kadın ve 188 (%69.6) erkek hasta olmak üzere izole edilen toplam 270 *A. baumannii* suşu vardı (15). Demirdal ve arkadaşlarının *P. aeruginosa* direnç profilinin değerlendirildiği çalışmasında, örneklerin 695'inin (%65.8) erkek, 361'inin (%34.2) kadın hastalardan izole edildiği görülmektedir (16). Bhatia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 104 *A. baumannii* örneğinin 58'ini (%55.7) erkek, 46'sını (%44.2) kadın

hastalardan izole ederken (17), Song ve arkadaşlarının *A. baumannii*'nin etken olduğu KDE'leri değerlendirdikleri çalışmalarında 15 (%53.6) kadın, 13 (%46.4) erkek hasta olmak üzere toplam 28 hasta değerlendirmeye alındı (18). Çalışmamızda 555 *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* örneğinin 315'i (%56.8) erkek, 240'ı (%43.2) kadın hastadan izole edildi. Yolbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların yaş ortalaması 28.2 ± 26.3 olarak belirtirken (15), Bhatia ve arkadaşları 51.95 ± 16.8 yıl (17). Song ve arkadaşları ise yaş ortalamasını 60.3 ± 16.8 yıl olarak belirtti (18). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 63.3 ± 20.9 yıl olarak belirlendi. Çalışmalarda kolistin direncinin yaş ve cinsiyet açısından ilişkisini değerlendiren bir veriye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda kolistin direnci görülen hastaların yaş ortalaması 57.9 ± 15.7 yıl olup, erkeklerde direnç oranı (%66.7) daha fazlaydı.

Ülkemizden Ergönül ve arkadaşlarının 7 farklı coğrafi bölgeden, 17 üçüncü basamak hastanede yaptığı Gram-negatiflerin etken olduğu SBİ-KDE için antimikrobiyal direnç prevalansı ve fatalitenin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, vakaların %31'inden *A. baumannii*,

%9'undan *P. aeruginosa* izole edildiği görülmektedir (19). Uzun ve arkadaşlarının iki periyottan oluşan, YBÜ'lerinde kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de direnç oranlarını değerlendirdikleri retrospektif çalışmada ilk periyotta 84 (%36) *P. aeruginosa* ve 152 (%64) *A. baumannii*, ikinci periyotta ise 73 (%31) *P. aeruginosa*, 161 (%69) *A. baumannii* suşunun izole edildiğini bildirmektedir (20,21). Müderris ve arkadaşlarının son 5 yılda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda antimikrobiyal duyarlılık paternlerini değerlendirdikleri çalışmasında, YBÜ'lerinde ilk sırada %9 oranla *A. baumannii*'nin, %2.8 oranla ise *P. aeruginosa*'nın izole edildiği görülmektedir (22). Uğur ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının 3 yıllık direnç profilini değerlendirdiği çalışmasında, kan kültürlerinden izole edilen örneklerin 129'unun *A. baumannii*, 53'ünün *P. aeruginosa* olarak tespit edildiği belirtilmektedir. (23). Şirin ve arkadaşlarının 2011-2014 yılları arasında YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerini belirlediği bir çalışmada, kan kültürlerinden sırasıyla 65 ve 167 suş izole edildiği görülmektedir (24). Wattal C ve arkadaşlarının çalışmasında Yeni Delhi'deki üçüncü basamak bir merkezdeki YBÜ hastalarında kan kültürlerinden izole edilen yaygın mikroorganizmalar ve antimikrobiyal dirençleri analiz edildiğinde, %49'unu Gram-negatif bakteriler oluştururken bunlarda da en yaygın olarak 2. sırada *Acinetobacter* spp. görülmektedir (12). Tsitsopoulos ve arkadaşları Yunanistan'da yapılan bir çalışmalarında SBİ-KDE hastalarından izole edilen Gram-negatif bakterilerin sıklıkla *K. pneumoniae* ve onu takip eden *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olduğunu (25), Polemis ve arkadaşlarının 8 yıllık süreçte KDE'lerde antimikrobiyal direnci değerlendirdikleri bir çalışmada, YBÜ'lerinden izole edilen suşların %28'inin (4404) *A. baumannii*, %17'sinin (2678) *P. aeruginosa* olduğunu

bildirmektedirler (26). Mohammadtaheri ve arkadaşları İran'da YBÜ'lerinde kan kültüründen izole edilen suşlar içinde %26.7 (8/30) *A. baumannii*, %20 (6/30) *P. aeruginosa* olduğu bildirilmektedir (27). Fas'ta El Kettani ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde 2402 kan kültüründen izole edilen suşları değerlendirdikleri çalışmalarında, suşların %9.2'sini *A. baumannii*'nin oluşturduğu görülmektedir (28). Çalışmamızda, YBÜ'lerinde kan kültürlerinden izole edilmiş 370 (%66.7) *A. baumannii* ve 185 (%33.3) *P. aeruginosa* suşu belirlendi. Çalışmamızda YBÜ'lerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın tüm mikroorganizmalar içinde belirgin bir yere sahip olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalarda da benzer bir şekilde YBÜ'lerinden izole edilen Gram-negatif mikroorganizmalar arasında *A. baumannii* ilk sıralarda yer almakta iken *P. aeruginosa* daha az sıklıkla izole edilmektedir.

Çalışmaların çoğunda *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının YBÜ arasında sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'lerinden izole edildiği görülmektedir. Şirin ve arkadaşlarının çalışmalarında *P. aeruginosa*'yı %65.8 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'nden izole ederken, onu %15.2 ile nöroloji YBÜ izlemektedir. *A. baumannii*'de ise %59.5 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ ilk sırada iken onu %18.7 ile dâhiliye YBÜ izlemekte idi (24). Demirdal ve arkadaşlarının *P. aeruginosa* suşlarında direnç profilini değerlendirdikleri çalışmasında örneklerin en sık anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden (n=577), 2. sırada da nöroloji YBÜ'sinden (n=220) izole edildiğini belirtmektedir (16). Güven ve arkadaşlarının çalışmalarında *A. baumannii*'nin sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği (%87.4) ve onu da nöroloji-nöroşirurji YBÜ'nün takip ettiği görülmektedir (29). Uğur ve arkadaşlarının çalışmasında ise *P. aeruginosa* suşlarının %39'unun genel YBÜ'sinden, %26'sının anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği, diğer YBÜ'lerinin onları takip ettiği, *A. baumannii* suşlarının

ise %37'sinin genel YBÜ'den, %17'sinin anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği görülmektedir (23). Çalışmamızda ise *A. baumannii* %49.7 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edilirken %2 ile 2. sırada nöroloji YBÜ'sinden izole edildi. *P. aeruginosa* %45.4 anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildi. Onu da %17.3'lük değer ile hem nöroloji hem de nöroşirurji YBÜ'leri takip etti. Çalışmamızda literatürle benzer bir şekilde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının daha sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği görülmektedir.

Ülkemizde yapılan Altunok ve arkadaşlarının YBÜ'nden izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirildiği çalışmada, 2008-2012 yılları arasında kolistin direncine rastlanmamakta ve ÇİD *Acinetobacter* spp. için giderek azalan ilaç tedavisi seçenekleri arasında kolistin etkin olan antimikrobisellerin başında yer aldığı vurgulanmaktadır (30). Uzun ve arkadaşlarının iki periyottan oluşan (2010-2011) çalışmada YBÜ kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de kolistin direncine rastlamadıkları belirtilmektedir (20,21). Şirin ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde 2012-2015 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaları değerlendirdikleri çalışmada 108 *A. baumannii* ve 40 *P. aeruginosa* suşunda kolistin direncine rastlamadıklarını belirtmektedir (31). Küçükateş ve arkadaşları ise 2013-2014 yılları arasında değerlendirdikleri bir çalışmada 6 *Acinetobacter* spp. ve 11 *Pseudomonas* spp. suşunda kolistin direncine rastlanmadığını belirtmektedir (32). Ergönül ve arkadaşlarının 2013 yılının verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında antimikrobisellere en fazla direnç *A. baumannii*'de görülürken, kolistin direncinin %6 olarak tespit edildiği görülmektedir (19). Aydın ve arkadaşlarının 2014-2015 yıllarını değerlendirdikleri çok merkezli ulusal bir çalışmada, Gram-negatiflerin etken olduğu SBİ-KDE'lerinde antimikrobiyal direnç

oranları en yüksek *A. baumannii*'de görülürken kolistin direncinin %2.1 (9/437) olduğu, *P. aeruginosa*' da ise kolistin direncinin %8.8 (18/205) olduğu görülmektedir (33). Müderris ve arkadaşlarının 2013-2017 yılları arasında değerlendirdikleri 5 yıllık çalışmalarında, kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar içinde *A. baumannii*'de kolistin direncinin 2014'ten sonra artış gösterdiği, en yüksek dirence 2016'da sahip olduğu (%4.8) ve tüm yıllarda direncin %2.3 (12/518) olduğu belirtilmektedir. *P. aeruginosa*'da ise kolistin direnci görülmemektedir (22). Bhatia ve arkadaşları ise 8 *A. baumannii*'de kolistin direnci saptamamışlardır (17). Tsitsopoulos ve arkadaşları 2003-2012 yılları arasında *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının dâhil olduğu hiçbir Gram-negatif bakteride kolistin direncinin görülmediğini belirtmektedir (25). Papatnakos ve arkadaşlarının çalışmada, 2017-2019 yıllarının verileri değerlendirildiğinde, YBÜ'nde KDE etkeni *A. baumannii*'de kolistin dirençli %41.9 (13/31) suş tespit edildiği görülmektedir (34). Mantzarlis ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında YBÜ'lerinde yaptıkları bir çalışmada, KDE gelişen, *A. Baumannii* ile enfekte 33 hastada kolistin direncini %42.4 (14/33) olarak belirtmektedir (35). Yeni Delhi'deki üçüncü basamak bir merkezde Wattal ve arkadaşlarının 2008-2011 yılları arasında kapsayan çalışmalarında *Acinetobacter* spp.'de %0.5'lik kolistin direnci gözlenirken, *P. aeruginosa*'da dirence rastlanmamaktadır (12). El Kettani ve arkadaşlarının çalışmada 2010-2014 yılları arasında *A. baumannii*'de kolistin direnci %1 olarak belirtilmektedir (28). Juhász ve arkadaşlarının Macaristan'da iki farklı dönemde (2010-2011 ve 2016) kan kültürü izolatları arasında kolistin direncinin yaygınlığını ortaya koyan retrospektif çalışmalarında *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* arasında kolistin direnci prevalansının sırasıyla %1.3 ve %2.6 olarak tespit edildiği görülmektedir (36). Çalışmamızda ise yıllar içinde *A. baumannii*'de kolistin direncinin değişkenlik göstermesi ile birlikte 2019 yılında artmış (%15) olduğu, *P.*

aeruginosa'da ise yıllar içinde sadece 2016'da %3.1'lik direnç görülürken, 2019 yılında %9'luk direnç görüldüğü bunlar dışında ise diğer yıllarda dirence rastlanmadığı görülmektedir. Tüm YBÜ'lerinde toplam kolistin direnci %3.2 (18/555) olarak saptandı. Son yıllarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de gelişen direnç artışı ve çok ilaca direnç geliştirmeleri nedeniyle kolistin son seçenek olarak daha fazla kullanılmaya başlandı (8,9). *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajan olarak görülen kolistine yüksek olmayan direnç görülmekle birlikte yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde genel olarak kolistin direncinin 2013-2014 yıllarından itibaren artış göstermeye başladığı görülmektedir. Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak 2013 yılından itibaren kolistin direncindeki değişimde 2013'deki orana göre 2014-2015 yıllarında bir azalma varken, özellikle 2018-2019 yıllarında direncin artarak devam ettiği görülmektedir (Şekil 2).

Sonuç olarak; çalışmamızda kolistin direnci çok yüksek olmamasına rağmen son yıllarda gittikçe artan oranda direnç gelişimi dikkati çekmektedir. Özellikle *A. baumannii*'de bu direncin daha fazla olduğunu saptadık. Kolistin dirençli olan üremelerin mortaliteyi de artırdığı göz önünde bulundurularak; dirence yol açan faktörlerin önceden belirlenmesi ve bunlara yönelik etkin enfeksiyon kontrol programları oluşturulması, uygunsuz ve gereksiz kolistin kullanımının engellenmesine yönelik akılcı antimikrobiyal kullanım politikaları geliştirilmesi, her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini ve antimikrobiyal duyarlılık profilini takip ederek tedavi protokolleri oluşturması gerektiği düşünülmektedir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir: FA, DK; Analiz: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Veri sağlama: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Yazım: FA,

DK; Düzeltme: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Onay: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 09.07.2020, sayı no:2020/76.

KAYNAKLAR

1. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrák V, Kalenic S, Kurcz A et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):91-100.
2. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):443-8.
3. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):297-308.
4. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol.* 2019;10:539.
5. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(6):568-85.
6. Lescat M, Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Performances of the rapid polymyxin *Acinetobacter* and *Pseudomonas* tests for colistin susceptibility testing. *Microb Drug Resist.* 2019;25(4):520-3.
7. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention

- (CDC). Accessed date: 5 January 2020: <https://www.cdc.gov/drugresistance/Biggest-Threats.html>
8. The detection and reporting of colistin resistance, 2018. World Health Organization (WHO). Accessed date: 5 January 2020: <http://apps.who.int/iris>.
 9. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003;37(11):e154-60.
 10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Accessed date: 5 January 2020: <http://www.eucast.org>.
 11. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2) 159-77.
 12. Watal C, Raveendran R, Goel N, Oberoi JK, Rao BK. Ecology of blood stream infection and antibiotic resistance in intensive care unit at a tertiary care hospital in North India. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(3):245-51.
 13. Karaïskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(1):59-71.
 14. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2070-4.
 15. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ et al. Antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains in a university hospital. *J Clin Exp Invest*. 2013;4(3):318-21.
 16. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(3):108-12.
 17. Bhatia A, Kalra J, Kohli S, Kakati B, Kaushik R. Antibiotic resistance pattern in intensive care unit of a tertiary care teaching hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;7(5):906-11.
 18. Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Heo JY, Noh JY, Kim WJ. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol*. 2011;60:605-11.
 19. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381-5.
 20. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları; *ANKEM Derg*. 2012;26(2):55-60.
 21. Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, İ MŞ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2014;71(1):1-8.
 22. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S et al. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(3): 231-42.
 23. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas*

- aeruginosa suşlarının üç yıllık direnç profili. Türk Yoğun Bakım Dergisi. 2019;17(3):130-7.
24. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Karaca-Derici Y, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P. The change of antibiotic resistance profiles over the years in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care units. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):279-85.
25. Tsitsopoulos PP, Iosifidis E, Antachopoulos C, Anestis DM, Karantani E, Karyoti A et al. Nosocomial bloodstream infections in neurosurgery: a 10-year analysis in a center with high antimicrobial drug-resistance prevalence. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(9):1647-54.
26. Polemis M, Tryfinopoulou K, Giakkoupi P; WHONET-Greece study group, Vatopoulos A. Eight-year trends in the relative isolation frequency and antimicrobial susceptibility among bloodstream isolates from Greek hospitals: data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance- WHONET-Greece, 2010 to 2017. *Euro Surveill*. 2020;25(34):1900516.
27. Mohammadtaheri Z, Pourpaki M, Mohammadi F, Namdar R, Maşjedi MR. Surveillance of antimicrobial susceptibility among bacterial isolates from intensive care unit patients of a tertiary-care university hospital in Iran: 2006-2009. *Chemotherapy*. 2010;56(6):478-84.
28. El Kettani A, Maaloum F, Diawara I, Katfy K, Harrar N, Zerouali K et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in intensive care units of Ibn Rochd University Hospital, Casablanca. *Iran J Microbiol*. 2017;9(6):318-23.
29. Güven T, Yılmaz G, Güner H, Kalem A, Eser F, Taşyaran M. Increasing resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii*: are we going to be defeated?. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(1):73-8.
30. Altunok ES, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*. 2014;28(1):1-7.
31. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(4):269-78.
32. Kucukates E, Gultekin N. Antimicrobial susceptibility and microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized patients in intensive care units. *Haseki Tıp Bülteni-Medical Bulletin of Haseki*. 2016;54:97-102.
33. Aydın M, Ergönül Ö, Azap A, Bilgin H, Aydın G, Çavuş SA et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2018;98(3):260-3.
34. Papathanakos G, Andrianopoulos I, Papathanasiou A, Priavali E, Koulenti D, Koulouras V. Colistin-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Bacteremia: A Serious Threat for Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2020;8(2):287.
35. Mantzarlis K, Makris D, Zakyntinos E. Risk factors for the first episode of *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin infection and outcome in critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2020;69(1):35-40.
36. Juhász E, Iván M, Pintér E, Pongrácz J, Kristóf K. Colistin resistance among blood culture isolates at a tertiary care centre in Hungary. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:167-70.

ÖZEL ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ TANILANMA SÜRECİ

Diagnosis Process of Specific Learning Disability

Kürşat ÖĞÜLMÜŞ¹ 

¹Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Özel Eğitim Bölümü, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı özel öğrenme güçlüğü olan çocukların tanılama sürecinin çocuk ve ergen psikiyatristleri görüşlerine göre değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma nitel araştırma yöntemlerine dayalı bir fenomenoloji çalışmasıdır. Araştırmada veri eldesi yarı yapılandırılmış görüşme tekniği ile sağlanmıştır. Araştırmanın katılımcı grubunu toplam 17 çocuk ve ergen psikiyatristi oluşturmaktadır.

Bulgular: Araştırma bulguları değerlendirme, sorunlar ve öneriler başlıkları altında toplanmıştır. Değerlendirme ile ilgili bulgularda tanılamanın nasıl gerçekleştiğine ilişkin en fazla kodlanan madde “klinik görüşme/muayene” olurken, tanılama sürecinde kullanılan ölçme araçlarına ilişkin en fazla kodlanan maddeler “WISC-R” ve “Özel Öğrenme Güçlüğü Bataryası” olmuştur. Tanılama sürecinde ortaya çıkan sorunlara ilişkin en fazla kodlanan maddeler ise “öykü almada güçlük”, “dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile sık birliktelik gösterdiği için belirtilerin karışması” ve “öğretmenlerden bilgi alınamaması” şeklindedir. Öneriler ile ilgili doktorların ailelerden beklentilerine ilişkin kodlanan maddeler “açık ve net bir şekilde çocuğun yaşadığı güçlükleri anlatma” ve “düzenli takip ve sıkı gözlem yapmaları” olmuştur.

Sonuç: Özel öğrenme güçlüğü tanılama sürecinde çoğunlukla klinik görüşmeye dayalı karar verildiği, bu süreçte risk grubundaki çocukla ilgili öykü almada güçlük yaşandığı, bu nedenle aileler ve öğretmenlerden daha kapsamlı bilgiye gereksinim duyulduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda aileler ve öğretmenlerin, özel öğrenme güçlüğü tıbbi tanılama sürecindeki rol ve sorumlulukları hakkında bilgilendirilmeleri, araştırmacıların farklı gereksinim gruplarının tıbbi tanılama sürecini ele almaları ve özel öğrenme güçlüğü tanılama sürecinde kullanılacak farklı ölçme araçlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapmaları ve son olarak hastanelerde görev alan psikologların nicelik yönünden artırılması önerileri geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Özel öğrenme güçlüğü, tıbbi tanılama, özel eğitim, çocuk ve ergen psikiyatristi

ABSTRACT

Objective: This study was carried out to evaluate the diagnosis process of children with specific learning disabilities according to the views of child and adolescent psychiatrists.

Material and Methods: This study is a phenomenology study based on qualitative research methods. Data collection in the research was carried out by semi-structured interview technique. The participant group of the study consisted of 17 child and adolescent psychiatrists.

Results: Research findings were gathered under the headings of evaluation, problems and suggestions. In the evaluation findings, the most coded item regarding how the diagnosis made was "clinical interview", while the most coded items regarding the measurement tools used in the diagnosis process were "WISC-R" and "Specific Learning Disability Battery". The most frequently coded items regarding the problems occurring in the diagnosis process are "difficulty in taking anamnesis", "symptoms being confused because it is frequently associated with attention deficit hyperactivity disorder" and "not being able to get information from the teacher". The items coded regarding the expectations of the doctors from the families are "explaining the difficulties clearly experienced by the child" and "regular follow-up and close observation".

Conclusion: It was concluded that the decision was made mostly based on clinical interview in the diagnosis process of specific learning disabilities, and there was difficulty in taking the story of the child, therefore, more comprehensive information was needed from families and teachers. In line with the findings, following recommendations have been developed; families and teachers should be informed about the roles and responsibilities in diagnosis process of specific learning disabilities, researchers should work on the development of different measurement tools that can be used in the diagnosis of specific learning disabilities, and finally, the number of psychologists working in hospitals should be increased.

Keywords: Specific learning disability, diagnosis, special education, child and adolescent psychiatrist



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Özel Eğitim Bölümü, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 507 9877713
Geliş Tarihi / Received: 22.06.2021

Dr. Kürşat ÖĞÜLMÜŞ
E-posta / E-mail: kursatogulmus@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2021

GİRİŞ

Özel Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) son zamanlarda özel eğitim alanında farkına varma ve tıbbi tanılama sürecindeki gelişmelerle birlikte adından daha çok söz edilen, aileler ve alan uzmanlarının üzerinde çok durduğu yaygın görülen gereksinim gruplarından biridir. Aynı zamanda ÖÖG kendi içinde büyük ölçüde heterojen bir grubu temsil etmektedir. ÖÖG, bireyin özellikle okuma, yazma ve matematik gibi akademik alanlarda bulunduğu yaş ve zekâ düzeyine göre beklenenden anlamlı düzeyde düşük performans göstermesi ile ortaya çıkan bir güçlük olarak tanımlanmaktadır (1). ÖÖG olan çocukların yetenek ve başarıları arasındaki tutarsızlıklar genellikle ilkokuldan itibaren ortaya çıkmaktadır (2). Bu tutarsızlıklar çocukların öğrenme ile ilgili beceriler, dil ve iletişim becerileri, bilişsel beceriler, sosyo-duygusal beceriler ve psikomotor becerilerde yaşadıkları güçlüklerden ortaya çıkmaktadır (3). Ortaya çıkan bu tutarsızlıklar ve güçlüklerin yanında ÖÖG'ye eşlik eden bazı tanılar bulunmaktadır. Bunların başında DEHB gelmektedir. Hatta bazı durumlarda DEHB ÖÖG'yi maskeleyebilmekte ya da tam tersi bir durum ortaya çıkabilmektedir (4). Bu durum da tanı sürecinde tanıları ayırt etmede ya da eşlik eden tanıyı belirlemede zorluklar yaşanmasına sebep olabilmektedir. Çoğu durumda bu iki tanı grubu özellikle gizli yetersizlikler şeklinde görüldüğü için tanılama ve ayırt etme güç olabilmektedir.

Türkiye'de tanılama süreciyle ilgili yasa ve yönetmelikler incelendiğinde, ÖÖG olan çocukların tanılanmasında diğer yetersizlik gruplarında takip edilen adımlarla aynı adımların izlendiği görülmektedir. ÖÖG olan çocukların tanılanmasında devlet ve araştırma hastanelerinde görev yapan çocuk ve ergen psikiyatristleri birinci derecede sorumludur. Bu süreç 2019 yılından itibaren Çocuklar için Özel Gereksinim Değerlendirmesi (ÇÖZGER) hakkındaki yönetmelik çerçevesinde yürütülmektedir. ÇÖZGER raporunun düzenlendiği sağlık kurulunda çocuk sağlığı ve

hastalıkları, göz, kulak burun boğaz, çocuk cerrahisi, çocuk nörolojisi, çocuk ve ergen ruh sağlığı, fiziksel tıp ve rehabilitasyon ile ortopedi ve travmatoloji gibi farklı alanlardan en az altı uzman yer almaktadır. Tıbbi tanıdan sonra, eğitsel tanı için rehberlik ve araştırma merkezlerinde (RAM) eğitsel tanılama ve değerlendirme işlemi yapılmaktadır. Bu süreçte doğru tanılama hem ÖÖG olan bireylere hem de yetersizliği olan tüm bireylere sağlanacak özel eğitim hizmetlerinin niteliği açısından son derece önemlidir.

Konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; doğrudan ÖÖG eğitsel tanılanma sürecini ele alan çalışmalar (5,6) bulunmaktadır. Ancak tıbbi tanılama sürecine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum mevcut çalışmanın çıkış noktası olmuştur. Tıbbi tanılama sürecinde karşılaşılan sorunların belirlenmesinin hem aile ve öğretmenlere hem ilgili alanyazında çalışan akademisyenlere hem de politika belirleyicilere sorunların çözülmesinde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu amaç doğrultusunda çalışmada tıbbi tanılama süreci; değerlendirme, sorunlar ve öneriler bağlamında incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Modeli

Bu çalışma nitel araştırma yöntemlerine dayalı bir fenomenoloji çalışmasıdır. Nitel araştırma, insanların ve oluşturdukları kültürlerin ayrıntılı ve derinlemesine bir şekilde anlatılmasını ve insanların gerçeklere ve olaylara yüklediği anlamın ortaya çıkarılmasını sağlayan çeşitli yöntem ve tekniklere dayalı bir yöntemdir (7). Nitel araştırma desenlerinden olan fenomenoloji; gerçekliğin kişiden kişiye değiştiğini savunmaktadır. Fenomenolojik araştırmalar bireylerin olaylar, olgular ya da kavramlarla ilgili deneyimlemelerinin ne anlama geldiği ile ilgilenir. Fenomenolojik araştırmalarda, araştırmacılar belirledikleri konu hakkında katılımcıların deneyimleri hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır (8). Bu amaç doğrultusunda

mevcut çalışmada veri toplama aracı olarak yarı yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılmıştır.

Katılımcılar

Çalışmada yer alan katılımcıların belirlenmesinde amaçlı örneklem çeşitlerinden ölçüt örnekleme tekniği kullanılmıştır. Ölçüt örnekleme, önceden belirlenmiş belirli kriterleri karşılayan bireylerin bir çalışmaya dahil edilmesidir (9). Çalışmanın ölçütü çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında uzman olmak ve ÖÖG tıbbi değerlendirme sürecinde görev almış olmaktır. Bu kapsamda araştırmanın katılımcı grubunu 17 çocuk ve ergen psikiyatristi oluşturmaktadır. Katılımcı grubunda yer alan doktorların demografik bilgileri yaş aralığı olarak incelendiğinde üç kişinin 25-30 yaş aralığında; 13 kişinin 31-36 yaş aralığında; bir kişinin ise 37-42 yaş aralığında bulunduğu görülmektedir. Mesleki deneyimlerine bakıldığında ise üç kişinin 1-5 yıl arası; 13 kişinin 6-10 yıl arası; bir kişinin de 11-15 yıl arası mesleki tecrübesinin bulunduğu görülmüştür. Katılımcılar cinsiyet değişkenine göre incelendiğinde ise 11 doktorun kadın altı doktorun ise erkek olduğu görülmektedir.

Verilerin Toplanması

Çalışmadaki veriler yarı yapılandırılmış görüşmeler aracılığıyla toplanmıştır. Görüşme soruları oluşturulurken öncelikle alanyazındaki kaynaklar taranmıştır. Daha sonra iki çocuk ve ergen psikiyatristi ile ön görüşme gerçekleştirilmiştir. Soruların kapsam geçerliliğini sağlamak için özel eğitim alanında doktora yapmış üç öğretim üyesinden uzman görüşü alınmıştır. Görüşme formunun ilk bölümde demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, mesleki deneyim vb.) ikinci bölümde ise ÖÖG tanılama sürecine yönelik sorular bulunmaktadır. Çalışma gönüllülük ilkesine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Görüşmeler yüz yüze ve kayıt altına alınarak yapılmıştır. Daha sonra kayıtlar yazılı hale getirilmiştir.

Verilerin Analizi

Çalışmada toplanan verilere içerik analizi yapılmıştır. İçerik analizi, belirli kavram ve konular çerçevesinde benzer verilerin toplanması ve bu konuların okuyucuların anlayabileceği şekilde yorumlanmasına dayanan bir analiz türüdür (9). İçerik analizinde güvenilirlik, uyuşum yüzdesi formülü ile hesaplanmıştır. Uyuşum yüzdesi, güvenilirlik olarak görüş birliğinin toplam görüş birliği ve görüş ayrılığına bölünerek yüzle çarpılması ile hesaplanmıştır. Bu araştırmanın uyuşum yüzdesi ise %94,2 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada, geçerliğin sağlanması adına bazı önlemler alınmıştır. Görüşme soruları hazırlanırken alan uzmanı ve aynı zamanda nitel araştırma konusunda deneyimli özel eğitim doktora derecesine sahip üç uzmandan görüş alınmıştır. Katılımcılarla gerçekleştirilen tüm yarı yapılandırılmış görüşmeler kayıt altına alınmış ve herhangi bir değişiklik yapılmaksızın dökümleri yapılmıştır. Yapılan dökümler başka bir araştırmacı tarafından da dinlenilerek kontrol edilmiştir. Analizlerle birlikte oluşturulan temalar, kodlar ve kayıtlar iki farklı uzman tarafından kontrol edilerek araştırmacı çeşitlemesi yapılmıştır. Ayrıca elde edilen verilere ilişkin sunulan bulgularda herhangi bir değişiklik yapılmadan katılımcı ifadelerinden kesitlere yer verilmiştir.

Bu çalışma için etik komite uygunluk onayı Kırıkkale Üniversitesi Sosyal ve Beşerî Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (Tarih: 18.05.2021, sayı no: 5) alınmıştır.

BULGULAR

Bu bölümde çocuk ve ergen psikiyatristleri ile yapılan görüşmeler sonucunda elde edilen verilere dayalı olarak oluşturulan temalara ve alt temalara yer verilmiştir. Verilen yanıtlar değerlendirme, sorunlar ve öneriler şeklinde ele alınmıştır.

1. Değerlendirme

Tablo 1: ÖÖG olan bireylerin nasıl tanılandığına ilişkin kodlanan maddeler

Maddeler	f	%
Klinik görüşme-muayene (D1, D3, D4, D5, D7, D8, D10, D11, D13, D15, D16, D17)	12	70
Akademik becerilerin test edilmesi (D4, D5, D7, D11, D12, D14, D16)	7	41
Öğretmenden bilgi alma (D4, D7, D14, D15, D16, D17)	6	35
Aileden bilgi alma (D7, D9, D11, D12, D13, D15)	6	35
ÖÖG Bataryası'nın uygulanması (Psikolog) (D2, D3, D5, D9)	4	23
Klinik değerlendirme ölçekleri (D2, D7, D16)	3	18
DSM-5 tanı kriterleri (D4, D6)	2	12
WISC-R Testi (D4, D5)	2	12
Portfolyo incelemesi (D5)	1	6
Bilgi formu (D17)	1	6

ÖÖG olan bireylerin nasıl tanılandığına ilişkin katılımcılar 10 farklı madde kodlamışlardır. Bu kategoride en fazla kodlanan madde klinik görüşme ve muayene (f:12) iken daha sonra bu maddeyi sırasıyla akademik becerilerin test edilmesi (f:7), öğretmenden bilgi alma (f:6), aileden bilgi alma (f:6), ÖÖG Bataryası'nın uygulanması (f:4), DSM-5 tanı kriterleri (f:2), klinik değerlendirme ölçekleri (f:2), WISC-R Testi (f:2), portfolyo incelemesi (f:1) ve bilgi formu (f:1) maddeleri takip etmektedir. Katılımcıların kendi ifadelerinden bazı kesitler aşağıda yer almaktadır:

“Başvuran çocuk ve ergenlerle öğrenme bozukluğunu değerlendirmek amacı ile yapılan görüşme yanında ebeveynlerden alınan anamnez ve çocuğu tanıyan bir öğretmenin değerlendirilmelerine ek olarak bazı psikometrik testlerden yararlanabiliyorum.” (D16)

“Psikiyatrik muayene, psikometrik test, aileden bilgi alma, öğretmenle görüşme, akademik becerilerin test edilmesi” (D7)

Tablo 2: Tanılama sürecinde hangi ölçme araçlarının kullandığına ilişkin kodlanan maddeler

Maddeler	f	%
WISC-R (D3, D4, D5, D7, D8, D9, D12, D15, D16, D17)	10	59
ÖÖG Bataryası (D2, D3, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D16)	10	59
WISC-IV (D7, D9, D10, D11)	4	24
Turgay DEHB ölçeği (D4, D7, D15)	3	18
Test kullanmıyorum (D13, D14)	2	12
Okuma-yazma çalışması yapıyorum (D4)	1	6
Çocuk Davranışı Kontrol Listesi (CBCL) (D7)	1	6

Defterlerini inceliyorum (D4)

1

6

Katılımcılar tanılama sürecinde hangi ölçme araçlarını kullandıklarına ilişkin sekiz farklı madde kodlamıştır. Bu kategoride en fazla kodlanan maddeler WISC-R (f:10) ve ÖÖG Bataryası (f:10) iken daha sonrası sırasıyla bu maddeleri WISC-IV (f:4), Turgay DEHB ölçeği (f:3), test kullanmıyorum (f:2), okuma-yazma çalışması yapıyorum (f:1), Çocuk Davranışı Kontrol Listesi (CBCL) (f:1) ve defterlerini inceliyorum (f:1) maddeleri takip etmektedir. Katılımcıların kendi ifadelerinden bazı kesitler aşağıda yer almaktadır;

“Öğrenme bozukluğu değerlendirme formu, Turgay DEHB değerlendirme formu, Öğretmen bilgi formu, ayrıca zekâ kapasitesini sözel performans test puanları için WISC-R zekâ testini kullanıyorum” (D15)

“Klinik muayene, DSM 5 kriterleri, WISC-R testi, defterlerin incelenmesi, okuma yazma çalışması yapılması, öğretmenden alınan bilgilendirici yazı, ÖÖG belirti tarama ölçeği, Turgay Ölçeği kullanıyorum” (D4)

2. Sorunlar

Tablo 3: ÖÖG tanılama sürecinde karşılaşılan sorunlara ilişkin kodlanan maddeler

Maddeler	f	%
Öykü almada güçlük (D8, D14, D16)	3	17
DEHB ile sık birliktelik gösterdiği için belirtilerin karışması (D2, D11, D15)	3	17
Öğretmenden bilgi alnamaması (D4, D7, D16)	3	17
Ailenin gizleme eğilimi (D13, D14)	2	11
Dışlayıcı faktörlerin karıştırıcı etkisini kestiremememe (D9, D15)	2	11
Eğitim-öğretimin yeterli olmaması (D5, D17)	2	11
Yapılandırılmış kısıtlı araç (D1, D7)	2	11
Eşlik eden psikiyatrik ya da sosyal sorunlar (D4)	1	5
Heterojen bir yapıya sahip olması (D2)	1	5
Okula erken başlama (D3)	1	5
Pandemi nedeniyle okul devamsızlığı (D3)	1	5
Psikososyal yoksunluk (D5)	1	5
ÖÖG mi ihmal mi ayırt etmenin güç olması (D5)	1	5
Ailelerin tanıya yönelik ön yargıları (D6)	1	5
Psikolog bulunmaması (D6)	1	5
Özel eğitim uzmanı bulmakta zorluk çekilmesi (D9)	1	5

ÖÖG tanılama sürecinde katılımcılar tarafından karşılaşılan sorunlara ilişkin 16 farklı madde kodlanmıştır. Bu kategoride en fazla kodlanan maddeler öykü almada güçlük (f:3), DEHB ile sık birliktelik gösterdiği için belirtilerin karışması (f:3) ve

öğretmenden bilgi alnamaması (f:3) iken daha sonrası sırasıyla bu maddeleri ailenin gizleme eğilimi (f:2), dışlayıcı faktörlerin karıştırıcı etkisini kestiremememe (f:2), eğitim ve öğretimin yeterli olmaması (f:2), yapılandırılmış kısıtlı araç (f:2), eşlik eden psikiyatrik

ya da sosyal sorunlar (f:1), heterojen bir yapıya sahip olması (f:1), okula erken başlama (f:1), pandemi nedeniyle okul devamsızlığı (f:1), psikososyal yoksunluk (f:1), ÖÖG mi ihmal mi ayırt etmenin güç olması (f:1), ailelerin tanıya yönelik ön yargıları (f:1), psikolog bulunmaması (f:1) ve özel eğitim uzmanı bulmakta zorluk çekilmesi (f:1) maddeleri takip etmektedir. Katılımcıların kendi ifadelerinden bazı kesitler aşağıda yer almaktadır:

“Okuldan bilgi kısıtlı olabiliyor, ortaokul lise çağına yönelik ÖÖG bataryası geçerli değil, 1.sınıfın ilk ayında şüphe ile gelenler takibe gelmiyor” (D7)

“DEHB ile sık birlikteliği ve ayırıcı tanısı, çocukların aile tarafından birebir desteklenmemesi gibi öğrenmeyi yavaşlatan çevresel faktörlerin karıştırıcı etkisi çok fazla bulunmakta” (D15)

3. Öneriler

Tablo 4: Katılımcıların ÖÖG riski ile kendilerine başvuran ailelerden tanılama sürecindeki beklentilerine ilişkin kodlanan maddeler

Maddeler	f	%
Açık ve net bir şekilde çocuğun yaşadığı güçlükleri anlatmaları (D2, D3, D13, D16)	4	23
Düzenli takip ve sıkı gözlem yapmaları (D7, D8, D9, D16)	4	23
Konuyla ilgili bilgi sahibi olmaları (D6, D17)	2	12
Okuma ile ilgili takip verisi ve yazı örnekleri (D1)	1	6
Tedaviye tam uyum (D4)	1	6
Çocukla ilgili öğretmen-portfolyo ve bilgilerin getirilmesi (D10)	1	6
Raporu zamanında almaları (D12)	1	6
Eğitim sürecinin takibini yapmaları (D15)	1	6

Katılımcılar ÖÖG riski ile kendilerine başvuran ailelerden tanılama sürecindeki beklentilerine ilişkin sekiz farklı madde kodlanmıştır. Bu kategoride en fazla kodlanan maddeler açık ve net bir şekilde çocuğun yaşadığı güçlükleri anlatmaları (f:4) ve düzenli takip ve sıkı gözlem yapmaları (f:4) iken daha sonrası sırasıyla bu maddeleri konu ile ilgili bilgi sahibi olmaları (f:2), okuma ile ilgili takip verisi ve yazı örnekleri (f:1), tedaviye tam uyum (f:1), çocukla ilgili öğretmen-portfolyo ve bilgilerin getirilmesi (f:1), raporu zamanında almaları (f:1) ve eğitim sürecinin takibini yapmaları (f:1) maddeleri takip etmektedir.

Katılımcıların kendi ifadelerinden bazı kesitler aşağıda yer almaktadır:

“Karşılaştıkları zorlukları açık ve net bir şekilde anlatmaları, öğretmenin onlarla paylaştığı şeyleri bize iletmeleri (çocuğun ders durumu ile ilgili), kendi akıllarındaki belirsiz şeyleri doğrudan sormaları” (D2)

“Çocuğun gelişim dönemlerine hâkim olmaları, okulda neler öğrendiğini evde ders sırasında neler yaptıklarını bilmeleri, öğretmenle iletişim halinde olmaları, çocuğun ders dışı sosyal ilişkilerini gözlemleyebilmeleri” (D7)

Tablo 5: Katılımcıların ÖÖG tanısı koydukları çocukların ailelerine ne tür yönlendirmeler yaptıklarına ilişkin kodlanan maddeler

Maddeler	f	%
Uygun eğitime yönlendirme (Özel eğitim) (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17)	16	94
Eş tanı varsa tedavisinin yapılması (D2, D4, D5, D7, D11)	5	29
ÖÖG hakkında bilgilendirme (D2, D6, D16)	3	17
Psikoeğitim (D4, D7, D10)	3	17

Katılımcılar ÖÖG tanısı koydukları çocukların ailelerine ne tür yönlendirmeler yaptıklarına ilişkin dört farklı madde kodlamıştır. Bu kategoride en fazla kodlanan madde uygun eğitime yönlendirme (özel eğitim) (f:16) iken daha sonrası sırasıyla eş tanı varsa tedavisinin yapılması (f:5), ÖÖG hakkında bilgilendirme (f:3) ve psiko-eğitim (f:3) maddeleri takip etmektedir. Katılımcıların kendi ifadelerinden bazı kesitler aşağıda yer almaktadır:

“Özel eğitim öğretmenine yönlendiriyorum. Sağlık kurulu, RAM sürecine yönlendiriyorum. Komorbid durum var ise psikiyatrik tedavi ekliyorum. Medikal tedavi ve/veya psikoterapiye yönlendiriyorum.” (D11)

“İsterlerse ÇÖZGER çıkartıyorum, evde yapacakları çalışmalar için broşürler veriyorum, özel eğitime göndermeye gönülsüz olsalar bile mutlaka aile dışındaki bir profesyonelden birebir destek almaları gerektiğini belirtip düzenli takibe alıyorum.” (D3)

TARTIŞMA

Bu çalışma, ÖÖG olan bireyleri tanılama işlemini gerçekleştiren çocuk ve ergen psikiyatristlerinin tanılama süreci ile ilgili görüşlerini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme başlığındaki bulgular incelendiğinde klinik görüşmenin ön plana çıktığı görülmektedir. Alanyazında bu bulguyu destekler nitelikte ÖÖG tanı sürecinde klinik görüşmenin önemini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (10,11). Ayrıca, akademik becerilerinin

test edilmesinin, ÖÖG tanılama sürecinde önemli olduğu görülmektedir. ÖÖG olan bireylerin tanılanmasında akademik becerilerinin değerlendirilmesi de sıklıkla başvurulan yöntemler arasındadır (12). Bu konuda geliştirilmiş bazı standart testler bulunmaktadır. Bazen süreçte informal testlerin de kullanıldığı görülmektedir (13). Tanılama sürecinde çoklu veri kaynağından bilgi toplama olarak değerlendirilen bireyin yakın çevresindeki kişilerden veriler toplanabilmektedir. Bu aşamada çocuk ve ergen psikiyatristlerinin aileden ve öğretmenden bilgi aldıkları görülmektedir. Bu durum değerlendirilen çocuk hakkında daha doğru karar verebilmek için önerilmektedir (14).

Tanılama sırasında klinik ortamda çeşitli testler yapılmaktadır. Bu testlerden birisi Öğrenme Güçlüğü Bataryası'dır. ÖÖG bataryasının içinde yer alan testlere bakıldığında okuma, yazma, matematik, saat çizme, sağ-sol ayırt etme ve lateralizasyon çalışmaları bulunmaktadır (15). Klinik değerlendirmelerde bazen çocukların portfolyo çalışmaları hem ÖÖG hem de psikolojik belirtilere ilişkin veriler sağlamaktadır. Bu yüzden portfolyo değerlendirmeleri klinik değerlendirilmeler de önerilmektedir (16). Ayrıca, veri toplama sürecinde değerlendirilen birey hakkında bilgi formlarının kullanımı, veri kaynaklarının çoğalması yönünden avantaj sağlayabilir. Alanyazında genellikle klinik değerlendirme bilgi formlarının kullanıldığı da belirtilmektedir (17).

Tanılama sürecinde veri kaynaklarını arttırma ve çoklu değerlendirme araçlarının uygulanması maddelerinin kodlandığı görülmektedir. Kodlanan bu maddelere göre tanılama sürecinde tek bir yöntemle göre karar verilmediği söylenebilir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda ÖÖG tanılama sürecinde kapsamlı değerlendirme yapılması ve tek tip değerlendirme aracı ile tanı konulmaması önerilmektedir (18). Tanılama sürecinde kullanılan değerlendirme araçlarının çoğunlukla zekâ testleri olduğu görülmektedir. Son zamanlarda uluslararası alanyazında WISC-V ve WISC-IV zekâ testleri daha yaygın iken (19) Türkiye’de daha çok WISC-R testinin daha yaygın kullanıldığı görülmektedir (20). Gerektiğinde DEHB ile ilgili değerlendirme araçlarının da kullanılması tanılama sürecine yönelik detaylı bilgiler verecektir. Çünkü ÖÖG’ye en çok eşlik eden tanı DEHB’dir (21). Nitekim mevcut çalışmada da bazı katılımcılar tarafından DEHB ile ilgili değerlendirme araçlarının ek olarak kullanıldığı ifade edilmiştir.

Tanılama sürecindeki yaşanan problemlere ilişkin olarak aileden öykü almada güçlük, öğretmenden bilgi alınamaması, ailenin gizleme eğilimi gibi sorunlar bilgi almada karşılaşılan güçlükler olarak ifade edilmiştir. Bunlara ek olarak, ÖÖG’nin geniş bir yelpazeye sahip olması, heterojen bir grup oluşturması ve ÖÖG ile birlikte görülen tanılarının belirtilerinin birbirine yakın olması gibi durumların tanılamada güçlüklerin yaşanmasına neden olduğu görülmektedir. ÖÖG tanılama sürecinde, belirtilerin DEHB ile sık birliktelik göstermesi, her iki durumun birbirini maskeleyebilmesi tanılamasının netleşmesinde zorluk yaşanmasına sebep olmaktadır. Benzer şekilde ilgili alanyazında ÖÖG ile DEHB’nin bazı belirtilerinin örtüştüğü ifade edilmektedir (22). Bu tarz zorlukların ÖÖG tanılama sürecini karmaşık hale getirdiği ifade edilmektedir (23). Öte yandan dışlayıcı faktörlerin karıştırıcı etkisinin bulunması ve tanıya eşlik eden psikiyatrik ya da sosyal sorunların var olması, bireyin ÖÖG olup olmadığının ayırt edilmesi açısından tanı sürecini zorlaştıran

faktörler olarak düşünülebilir. Bu konuda dışlayıcı faktörlerin karıştırıcı etkisi ve özellikle duygusal ve davranışsal zorlukların tanılama sürecini etkilemekte olduğu belirtilmektedir (24). Bu etkiler genellikle öğrenmeyi etkileyebilecek unsurlar olarak ta açıklanabilir. Ayrıca tanı koyma sürecindeki öğrenmeyi etkileyen unsurları arttırdığı içinde tanının netliği daha da zorlaşmaktadır. Tanı sürecini zorlaştıran durumlardan biri de klinikte psikolog yetersizliği yani ekip olarak değerlendirme yapamamanın oluşturduğu güçlükler olarak açıklanabilir. Tanılama ve müdahalelerin bir ekip ya da takım şeklinde yürütülmesi önerilmektedir (25).

Çocuk ve ergen psikiyatristlerinin ailelerden beklentileri çocuklarının durumundan haberdar olmaları ve onlar hakkında iyi gözlem yapmalarınıdır. Çocuk ve ergen psikiyatristleri ailelerden çocuklarının yaşadıklarını açık ve net bir şekilde klinikte kendileriyle paylaşmalarını beklemektedirler. Bunun için ailenin çocuğunu iyi tanıması, aile içi iletişimin iyi olması (26) ve ailelerin tanıya karşı olumsuz tutum içerisinde olmaması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada ailelerin ÖÖG hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları vurgulanırken ailelerin ÖÖG’ye ilişkin bilgi sahibi olmalarının çocuklarının yaşadıkları süreci anlamlandırmasına da katkı sağladığı ifade edilmektedir (27).

ÖÖG tanısı alan çocukların ailelerini gerekli ve uygun eğitime yönlendirmek doktorların öncelikli tavsiyeleri arasında yer almaktadır. Bu durum çocuk ve ergen psikiyatristlerinin uygun eğitime yönlendirme konusunda önemli rol oynadıklarını göstermektedir (28). Sonrasında çocuk bir eş tanıya sahip ise gerekli tedavinin yapılması için bu konuya öncelik verilmesi konusunda ailelerin bilgilendirildiği görülmüştür. Net bir tanının olması tedavi süreci ile beraber uygun özel eğitim müdahalelerinin de yapılmasında süreci daha verimli hale getirebilir (25). Doktorların gerektiğinde ailelere ÖÖG hakkında bilgilendirmelerde bulunduğu ve son olarak onları psiko-eğitime yönlendirdiği görülmüştür. Bilgilendirme ve yönlendirmenin hem

aileye hem de öğrenciye olumlu katkılar sağlayacağı belirtilmektedir (29). Özellikle okuma yazmanın başladığı ilkökul yılları kritik bir müdahale dönemidir. Bu yıllarda gerekli desteği alan öğrencilerin okuma ve yazma hatalarında azalmalar görülebilmektedir. Okuma ve yazma hatalarının azaltılmasının özellikle ilkökul yılları sonrası müdahalelerle daha zorlaştığı bilinmektedir (30).

Elde edilen bulgulara dayalı olarak aileler ve öğretmenler, ÖÖG tıbbi tanılamaya sürecindeki rol ve sorumlulukları hakkında bilgilendirilerek tıbbi tanı sürecinde görevli çocuk ve ergen psikiyatristleri ile daha nitelikli iş birliği kurmaları sağlanabilir. Araştırmacılara yönelik ise farklı gereksinim gruplarının tıbbi tanılamaya sürecini ele almaları önerilebilir. Ayrıca ÖÖG tanılamaya sürecinde kullanılabilecek farklı ölçme araçlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar da yürütülebilir. Son olarak politika belirleyicilere de tanılamaya sürecinde hastanelerde görev alan psikologların nicelik yönünden arttırılması önerilmektedir.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkı Oranı: Çalışmanın bütün süreçleri Kürşat Öğülmüş tarafından yürütülmüştür.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırma Etik Kurulu; tarih: 18.05.2021, sayı no: 05.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Washington, DC. American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Pierangelo R, Giuliani GA. Learning disabilities: A practical approach to foundations, assessment, diagnosis, and teaching. New York. Pearson, 2006.
3. Lerner J, Johns B. Learning disabilities and related mild disabilities. 11th ed. Belmont, CA. Wadsworth, Cengage Learning, 2009.
4. Driscoll K. When Learning disabilities mask ADHD. In: Schonwald A, ed. ADHD in Adolescents. 1st ed. Cham. Springer, 2020:101-7.
5. Kranzler JH, FloydRG, Benson N, Zaloski B, Thibodaux L. Classification agreement analysis of Cross-Battery Assessment in the identification of specific learning disorders in children and youth. International Journal of School & Educational Psychology. 2016;4(3):124-36.
6. Öğülmüş K, Açıköz MH, Okur M. Examining the diagnosis process of children with specific learning disabilities from the perspective of the family views. Route Educational & Social Science Journal. 2021; 8(7):201-18.
7. Merriam SB. Qualitative research and case study application in education. 2nd ed. San Francisco. Jossey-Bass, 1998.
8. Creswell JW. Araştırma Deseni: Nitel, Nicel ve Karma Yöntem Yaklaşımları. (Demir SB, çev. ed). Ankara. Eğiten Kitap, 2013.
9. Yıldırım A, Şimşek H. Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri. Ankara. Seçkin Yayıncılık, 2018.
10. Mapou RL. Adult Learning Disabilities and ADHD: Research-Informed Assessment. New York. Oxford University Press, 2008.
11. Tuckman A. Integrative Treatment for Adult ADHD: A Practical, Easy-to-Use Guide for Clinicians. Oakland, Calif. New Harbinger Publications, 2007.
12. Fletcher JM, Lyon GR, Fuchs LS, Barnes MA. Learning Disabilities: From Identification to Intervention. New York. Guilford Publications, 2018.

13. Keogh EHABK, Brown FR. Diagnosis and Management of Learning Disabilities: An Interdisciplinary/Lifespan Approach. Cham. Springer, 2013.
14. Kavale K, Fornes S, Bender M. Handbook of Learning Disabilities. 1th ed. San Diego. College Hill, 1987.
15. Turgut S, Erden G, Karakaş S. Özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) birlikteliği ve kontrol gruplarının ÖÖG bataryası ile belirlenen profilleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2010;17(1):13-25.
16. Vance HB. Psychological Assessment of Children: Best Practices for School and Clinical Settings. Hoboken, New Jersey. John Wiley & Sons Incorporated, 1998.
17. Wiger DE. The Clinical Documentation Sourcebook: The Complete Paperwork Resource for Your Mental Health Practice. Hoboken, New Jersey. John Wiley & Sons, 2010.
18. Karp RS. Library Services for Disabled Individuals. Boston. GK Hall, 1991.
19. Styck KM, Watkins MW. Structural validity of the WISC-IV for students with learning disabilities. Journal of Learning Disabilities. 2016;49(2):216-24.
20. Görgün B, Melekoğlu MA. Türkiye’de özel öğrenme güçlüğü alanında yapılan çalışmaların incelenmesi. Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2019;9(1):83-106.
21. Shaywitz BA, Fletcher JM, Shaywitz SE. Defining and classifying learning disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child Neurology. 1995;10(suppl1):50-7.
22. Mayes SD, Calhoun SL, Crowell EW. Learning disabilities and ADHD: Overlapping spectrum disorders. Journal of learning disabilities. 2000;33(5):417-24.
23. Guerriero TS, Houser MA, McGinley VA. The Special Educator’s Guide to Assessment: A Comprehensive Overview by Idea Disability Category. Thousand Oaks. Calif: Sage Publications, 2020.
24. Ollendick TH, Hersen ME. Handbook of Child and Adolescent Assessment. Boston. Allyn & Bacon, 1993.
25. Lerner JW. Learning Disabilities: Theories, Diagnosis, and Teaching Strategies. Boston. Houghton Mifflin Harcourt, 1993.
26. Banks CS, Feinberg S, Jordan BA, Deerr K., Langa M. Including Families of Children with Special Needs: A How-To-Do-It Manual for Librarians. Chicago. American Library Association, 2014.
27. Brock A, Shute R. Group coping skills program for parents of children with dyslexia and other learning disabilities. Australian Journal of Learning Difficulties. 2001;6(4):15-25.
28. McCaffrey E. The Maternal Experience in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. Clinical Psychology Dissertation. Philadelphia. Chestnut Hill College, 2011.
29. Carey WB, Crocker AC, Elias ER, Feldman HM, Coleman WL. Developmental-Behavioral Pediatrics E-Book. Amsterdam. Elsevier Health Sciences, 2009.
30. Handler SM, Fierson WM. Learning disabilities, dyslexia, and vision. Pediatrics. 2011;127(3):818-56.

ENDOKRİN BOZUCULAR: BİSFONEL-A'NIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Endocrine Disruptors: Effect of Bisphenol-A on Human Health

Fatih EKER¹ , Aşkın GÜNGÜNEŞ² , Şenay DURMAZ² , Üçler KISA³ 

¹Çanakkale Yenice Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ÇANAKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji B.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemlerini taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen, doğal olarak meydana gelen veya suni maddelerdir. Östrojenik özelliği ve östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle, bir endokrin bozucu kimyasal olan özellikle plastik sanayinde kullanılan Bisfenol-A'ya günlük yaşamımızda farkında bile olmadan maruz kalmaktayız. Bisfenol-A'nın insan sağlığı üzerindeki etkileri son günlerde gündemde olup kaygı verici düzeyde olumsuz etkiler keşfedilmiştir. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de kullanımına sınırlama getirilse bile bu pratikte pek de mümkün görülmemektedir. Bu derlemede Bisfenol-A'nın özellikle endokrin sistem insülin direnci, obezite, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, meme kanseri, abortus ve erken doğum gibi insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri üzerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Endocrine disruptors are naturally occurring or man-made substances that at certain doses can mimic or interfere with the endocrine systems. Bisphenol-A is an endocrine disruptor due to its estrogenic properties and effects on the estrogen receptor. We are exposed to Bisphenol-A, which is especially used in the plastics industry, in our daily lives without even being aware of it. The effects of Bisphenol-A on human health have been on the agenda recently, and worrying negative effects have been discovered. As in many countries, even if there is a restriction on its use in our country, this is not considered possible in practice. In this review, it is aimed to draw attention to the negative effects of Bisphenol-A on human health such as endocrine system insulin resistance, obesity, polycystic ovary syndrome, cardiovascular diseases, breast cancer, abortion and premature birth.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucular, bisfenol-A, insan sağlığı

Keywords: Endocrine disruptors, bisphenol-A, human health



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji D., Yahşıhan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 533 2418180

Geliş Tarihi / Received: 06.06.2021

Dr. Şenay DURMAZ

A.D., Endokrinoloji D., Yahşıhan, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: sarikan822@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2021

GİRİŞ

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemlerini taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen doğal olarak meydana gelen veya sentez yolu ile elde edilen suni maddelerdir. Bu maddeler insan ve hayvanlarda kanser, doğum kusurları, üreme, bağışıklık, gelişimsel bozukluklara ve diğer organ bozukluklarına neden olabilir (1).

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK) farklı özellikte bileşimleri içerirler. Endüstriyel çözücüler, yağlar ve yan ürünlerinden olan poliklorinli bifenil (PKB)'ler, polibrominli difenil (PBDB)'ler, dioksinler, plastiklerdeki Bisfenol A (BPA), fitalatlar, pestisidler, fungusidler ve farmasötikler [Dietilstilbestrol (DES)] endokrin bozucu kimyasallar içerisinde sınıflandırılırlar (2). İnsan ve hayvan besinlerinde doğal olarak bulunan fitoöstrojenler gibi bazı doğal maddeler de endokrin bozucu gibi davranabilmektedir (2). Endokrin bozucular etkilerini nükleer reseptörlerle, nükleer olmayan steroid hormon reseptörleriyle, non-steroid reseptörler veya karmaşık enzimatik yollarla göstermektedirler. Endokrin bozucu kimyasallar reseptörler aracılığıyla etki gösterebileceği gibi hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını artırıcı ya da azaltıcı şekilde etki gösterebilirler. Tüm bu etkilerin bir ya da birkaçı bir arada olabilmektedir (3). İnsanlarda endokrin bozucu kimyasalların vücutta hormon sistemini taklit ederek vücut gelişimini, doğurganlığını ve hücre metabolizmasını bozduğu bilinmektedir. Bundan dolayı sperm sayısında azalma, testis ve meme kanseri sıklığında artma, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumlarda artma, inmemiş testis ve hipospadias gibi sorunlarda artış bildirilmektedir (4). Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili fetal gelişim bozuklukları, prematürite, otizm, nörodavranışsal bozukluklar, alerjiler, konjenital anormallikler gibi bozuklukların EBK'lere doğum öncesi maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5). Endokrin bozucuların, yağdaki yüksek çözünürlükleri nedeniyle yağ dokusunda biriktiği gösterilmiştir. Endokrin bozucuların bazılarının

kullanım alanları açısından avantaj yaratması ve uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle kullanılmaktadır. Fakat bu maddeler basit şekilde metabolize edilemediği bilinmektedir ve hatta metabolize edildiklerinde açığa çıkan metabolitler de endokrin bozucu etkiyi artırabilir (6).

İlk araştırmalar daha çok östrojen benzeri etkileri olan kimyasallar üzerine olmuştur. Ancak bu kimyasalların sadece östrojenik aktivitesinin olmadığı ayrıca tüm endokrin hormonların aktivitelerini (östrojenler, androjenler, progesterinler, tiroid, hipotalamik ya da hipofizer dahil) taklit edebildiği veya karşıladığı düşünülmektedir. Daha önceleri bu konuyla ilgili endişeler sadece üreme sağlığı parametreleri ve potansiyel karsinogenik etkileri ile ilişkilirken; şimdilerde EBK'nin kardiyovasküler, diyabet gibi hastalıkların ve nöroendokrin sistemin de dahil olduğu çoklu organ sistemini ilgilendirmekte olduğu bilinmektedir (7).

1. Bisfenol-A

Bisfenoller iki adet hidroksifenil işlevsel grubu içeren kimyasal bileşiklerdir. Dodds ve Lawson tarafından 1930'lu yıllarda sentetik östrojen olarak üretilmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle kullanıma girmemiştir (8). DES, BPA'dan çok daha güçlü bir östrojen olmasına rağmen, iki kimyasal arasında birçok benzerlik vardır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, hamile kadınlar da dahil olmak üzere, 1938'den 1971'e kadar DES'e 5 ile 10 milyon insan maruz kalmıştır. DES kullanmış annelerin kızlarında artmış meme kanseri ve vajinal kanser riski olması ve DES'i alan annelerde meme kanseri insidansının artmış olması nedeniyle 1971'de piyasadan kaldırılmış ve artık ABD'de satılmamıştır (9).

BPA östrojenik özelliği ve östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle, "ksenoöstrojen" grubunda bulunur. BPA, hem östrojen reseptörü α (ER α), hem de östrojen reseptörü β (ER β)'ya bağlanır. Ancak ER β 'ye afinitesi ER α 'ya göre 10 kat daha fazladır. Bununla

birlikte BPA'nın bu reseptörlere afinitesi östrojenden ~10.000 kat daha azdır (10). Son dönemde tanımlanmış Estrogen-related receptor gamma (ERR) ligandı bilinmeyen ve direkt olarak östrojen bağlamayan nükleer reseptördür. Yağ dokusunda yer alan bu reseptöre BPA bağlanır (11).

BPA'nın birçok farklı toksik etkisinin de olabileceği bildirilmektedir. BPA dünyada ilk kez Kanada tarafından Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edildikten sonra birçok ülkede özellikle çocukların kullandığı biberon dahil tüm ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır (12). Ülkemizde ise, 2014 yılında yayımlanan, Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29) ile bebeklerin kullandığı polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde BPA'nın kullanılması yasaklanmıştır (13).

2. Bisfenol-A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA yüksek darbelerle karşı koyabilme özelliği, pürüzsüz, şeffaf ve yüksek ısılara dayanıklılık gibi özellikleri sebebiyle plastik sanayiinde kullanılmaya başlanmıştır (14). BPA katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkli ve kristal yapıdadır. Isıtılma, asidik ortam varlığı gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden BPA yiyecek ve içeceklere sızabilir (15).

3. Bisfenol-A Üretimi ve Ölçüm Yöntemleri

Küresel ihtiyacın giderek artması nedeniyle BPA üretiminin 2015 yılında 4 milyon tona ulaştığı bildirilmektedir (16). BPA üretiminin 2022'de 10.6 milyon tona ulaşması beklenmektedir (17). İnsan serumundaki konjuge BPA konsantrasyonlarını ölçmek için farklı analitik teknikler kullanılmıştır. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) gibi birçok analitik teknik, biyolojik numunelerdeki BPA ve diğer çevresel kimyasalların eser seviyelerini ölçmek için kullanılabilir (18).

BPA hamile kadınlar, insan amniyon sıvısı, yenidoğan kanı, plasenta, kordon kanı ve anne sütünde saptanmıştır (19). Çin'de yapılan bir çalışmada 900'ün üzerindeki insanda BPA seviyeleri çalışmaya katılanların %50'sinde ölçülmüştür. Tespit oranları erkeklerde, 40 yaşın altındaki kişilerde, daha fazla eğitim alan kişilerde ve sigara içen ve/veya alkol alan kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Maruz kalma yolları veya kaynakları bu popülasyonlar arasında farklılık gösterebilir (20). İnsan kan ölçümleri kullanılarak yapılan daha başka çalışmada Fransa'da rastgele toplanmış 207 bireyden alınan plazma numuneleri incelendiğinde (ortalama serum BPA konsantrasyonu 0.92 ng/ml), numunelerin %83'ünde saptanabilir BPA tespit edilmiştir (21). Plasenta dokusundaki konjuge olmayan BPA konsantrasyonlarını ölçen 37 kişi ile yapılan çalışmada tüm numunelerde BPA ortanca değeri 12.7 ng/g ve ortalama değeri 11.2 ng/g olarak saptanmıştır. Tüm numuneler incelendiğinde BPA seviyeleri 1.0 ile 104.9 ng/g doku arasında değişmiştir. Bu çalışma BPA'nın transplasental olarak embriyoya, fetal kompartmana transfer edildiğini göstermektedir. Bu çalışmalar, fetüsün BPA'ya sürekli maruz kaldığı fikrini desteklemektedir (21).

4. Tolere Edilebilir Günlük Alım

Tolere edilebilir günlük alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya referans doz insanlar için güvenli olduğu tahmin edilen doz TDI ile ifade edilmektedir (22). Bu değer bütün bir ömür boyu her gün farklı giriş yolları (gıda, içme suyu vb.) ile vücuda alınan ve sağlık riski oluşturmayan miktardır (23). ABD, EPA (Çevre Koruma Ajansı) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı) BPA'nın tolere edilebilir dozunu 10 ng/ml olduğunu bildirdi (24).

5. BPA Kullanım Alanları

Sentetik endokrin bozucular arasında bulunan BPA, en önemli sentetik maddeler arasında yer almaktadır. Bu derece yüksek miktarda üretiminin bulunması bu bileşiğin polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerinin

ve termal kağıtların yapımında genellikle sertlik-sağlamlık vermek amacıyla yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır (25). BPA'nın %70 dolaylarındaki kısmı polikarbonat yapımında, %25 civarı epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır. Geriye kalan %5'i ise günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kağıtları, boya, su, kola, meyve suyu, süt şişeleri ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır (26). Yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, konserve kutularının iç yüzeyleri, dış dolguları, içme suyu, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın saptandığı yerler olarak bilinmektedir (27). Genel olarak polyester üretimi, termal kâğıt üretimi, lastik ve poliamid sanayinde kullanımı %0,2–0.3 oranlarında değişmektedir. BPA gıda saklama poşetleri, iş güvenlik baretleri, kurşun geçirmez camların yüzeyine kaplanan filmler, yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler, otomotiv sanayisi, elektrik ve elektronik parça üretiminde de kullanılmaktadır (28).

6. BPA Maruziyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri

BPA maruziyetinin başlıca kaynağı gıda ürünleridir ve maruziyetin en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, BPA'nın polikarbonat bebek şişelerinden ve tekrar kullanılabilen polikarbonat su şişelerinden şişe içinde bulunan sıvılara geçtiğini göstermiştir (27). BPA ile temas açısından diğer etkenler değerlendirildiğinde BPA'nın buhar basıncının düşük olmasından dolayı, genel popülasyonun inhalasyon yoluyla BPA maruziyeti tüm BPA maruziyetlerinin çok az bir kısmını oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir (29). BPA'nın, fabrikalarda oluşan atık suyun içinde bulunabildiği ve bu nedenle BPA içeren atık suların ve su ortamının organizmalar için temas kaynağı olabildiği gösterilmiştir (30). İlginç bir veri olarak BPA'nın herhangi bir bozulma olmadan deniz suyunda nehir suyuna göre daha uzun süre kalabildiği, deniz suyunda kalma süresinin 30 gün

civarında olduğu ve bir deniz canlısında BPA temas ihtimalinin, tatlı su organizmasından daha yüksek olduğu da çalışmalarda bildirilmektedir (20).

BPA'nın gıdalara migrasyonu da çok önemlidir. Migrasyon, gıda maddesi ile ambalaj materyali arasındaki etkileşim ile meydana gelen kütle transferi olarak tanımlanmaktadır. Ambalaj materyalinden gıda maddesine monomerler, plastik katkı maddeleri ve oligomerler gibi pek çok madde migrasyonla geçebilmektedir (31). Bu madde geçişi, gıda ile ambalaj materyalinin temas yüzeyinin alanı, temas süresi, ambalaj materyalindeki migrant çeşidi, konsantrasyonu, ambalaj materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sıcaklık, gıda maddesinin agregat durumu, gıdanın yağlı, sulu, asitli olma gibi özellikleri ve ürünlerin migrantlara olan ilgisi gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (32). BPA migrasyonu polimerizasyonun tamamlanmaması veya polimerlerin kısmi hidrolizi sonucunda ambalajdan gıdaya gerçekleşmektedir (33). Konserve gıdalarda BPA migrasyonunu etkileyen ana faktör konserve edilme işleminde kullanılan ısıtma süresi ve sıcaklığıdır (34). BPA içeren kaplara mikrodalga ile pişirme gibi yüksek sıcaklık uygulamaları yapıldığında reçineler dekompozisyona uğramaktadırlar. Bunun sonucunda ambalajdan gıdaya bisfenollerin migrasyonu daha yoğun ve hızlı olmaktadır (35,37). Aynı zamanda BPA migrasyonu depolama süresinden de etkilenmektedir ve depolama sırasında gıdada BPA birikebilmektedir (36). Farklı ülkelerde değişik gıda maddelerini kapsayan BPA migrasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada epoksi bazlı ambalajlarda muhafaza edilen 107 bal örneğinde tespit edilemeyen düzey ile 33.3 ng/g arasında BPA bulduklarını bildirmişlerdir (38). Maragou ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada metal kutuda ambalajlanmış süt örneklerinde 1.7–15.2 ng/g arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir (39). Cao ve ark. metal kutuda muhafaza edilen bebek mamalarında 2.27-10.2 ng/g düzeylerinde BPA saptadıklarını bildirmişlerdir (40). Beijing (Çin)'de

yapılan bir çalışmada marketlerden temin edilen domuz, balık, tavşan, ördek ve tavuk etini kapsayan 27 et örneğinin 13 tanesinde 0.33-7.08 µg/kg oranlarında BPA saptandığını belirtmiştir (41). Cao ve ark. Kanada Ottawa'dan marketlerden temin ettikleri 72 adet meşrubatta BPA miktarlarını araştırmışlardır. Analize aldıkları 72 adet meşrubat örneğinin %69'unda 0.032-4.5 µg/L aralığında BPA saptadıklarını belirtmişlerdir (42).

Türkiye'de gıdalarda BPA miktarları ile ilgili çok kısıtlı çalışma yapılmıştır. Literatürde BPA türevli bir madde olan BPA diglisidiler (BADGE) ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Erkan ve ark. yaptıkları çalışmada Türkiye'deki marketlerden temin ettikleri farklı markalara ait balık örneklerinde BADGE miktarlarını araştırmışlardır (43). Çalışmada sardalya ve hamsi balıklarında yüksek miktarlarda BADGE saptadıklarını bildirmişlerdir. Ankara bölgesinde tüketime sunulan konserve ton balıklarında da BPA miktarlarını araştırmıştır. Bu çalışmada analize alınan 160 örneğin %24.8'inin Türk Gıda Kodeksi sınır değerinden (Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği, Tebliğ No: 2005/31, 0.6 mg/kg) yüksek olduğu belirtilmiştir (43).

BPA ile asıl temasın oral yoldan olması nedeniyle daha çok bu konuda yapılan çalışmalar mevcuttur. Okul çocuklarında ve daha küçük çocuklarda temasın %999'unun oral yolla gerçekleştiği bildirilmektedir (44). İnsanlarda oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilmektedir. BPA vücutta idrarda, kanda, yağ dokusunda, semende, anne sütünde, fetusta, plasentada, amniyotik sıvıda, kolostrumda, umbilikal kord kanında ve tükürükte de bulunabilmektedir (44).

BPA, oral yolla alındıktan sonra insan karaciğerinde en fazla CYP2C18 ve daha az oranda CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. BPA yağ dokusunda biriken lipofilik bir bileşiktir ancak karaciğerde metabolitlere dönüşür, BPA metabolitleri kandan 6 saatten kısa sürede renal yolla temizlenmektedir (45). Bu nedenle belli bir miktarın

üzerinde etkilenme olduğu ya da belli bir miktarın altında etkilenme olmadığını söylemek doğru olmamaktadır. BPA maruziyetinde daha çok uzun dönem düşük doza maruziyet bildirilmektedir.

Endokrin bozucu etkinin gerçekte serbest BPA ile oluştuğu, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir (46). Karbamazepin, naproksen ve salisilik asitin karaciğerde BPA glukronidasyonunu engelleyebileceğinden kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği gösterilmiştir (47).

BPA'ya maruz kalmak çevresel olarak indüklenen epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Metabolizmayı veya hormonal homeostazı etkileyen çevresel maruziyetler, mutlaka DNA mutasyonlarını tetiklememekte, ancak epigenetik düzenlemedeki bozukluklar nedeniyle gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. İn vitro ve in vivo modellerden birçok çalışma epigenetik modifikasyonlara çevresel toksik maddelere maruz kalmanın neden olduğunu ve gen ekspresyonunda yaşam boyunca sürebilecek değişimlere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nükleozomun yeniden düzenlenmesi ve protein sentezlemeyen RNA'lar aracılığı ile olur. Çevresel kirlenici olarak, BPA muhtemelen CpG (sitozin nükleotidinden sonra fosforlanmış Guanin nükleoitinin geldiği bölgelerin tekrarıyla oluşur) alanlarının metilasyonu yoluyla epigenetik mekanizmaları etkileyebilir. Ayrıca kromatin yapısını, transkripsiyon aktivasyonunu ve baskılanmasını değiştirerek histon modifikasyonunu da tetikleyebilir (48). İnsanlarda BPA düzeylerinin artması, çeşitli hastalıklar ve sağlık sorunları ile ilişkili bulunmuştur. Bugüne kadar, artan BPA maruziyeti ile ilişkili sağlık sorunları arasında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bozulmuş karaciğer enzimleri, kadınlarda tekrarlayan düşükler ve artan erken doğum sayıları bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda yüksek BPA seviyeleri, artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (48).

BPA'ya maruz kalmanın karmaşık mekanizmalarla insan üreme sağlığını etkileyebileceği görülmektedir. Erkeklerde azalmış semen kalitesi ve sperm DNA hasarının artmış BPA seviyeleri ile korelasyonu bildirilmiştir (19). Son zamanlardaki epidemiyolojik veriler, BPA maruziyetinin, cinsel istek azalması, erektil disfonksiyon, ejakülasyon güçlüğüne neden olduğu bildirilmiş, artmış BPA'ya maruz kalan erkek işçilerde cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış BPA düzeylerinin azalmış androstenedion, serbest testosteron, serbest androjen düzeyleri ve artmış seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Obezite ve PCOS tanısı konmuş kadınlar ile obezitesi olmayan sağlıklı kadınların serum BPA seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmış ve obez PCOS hastalarında BPA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuçta BPA'nın overlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir (50).

BPA'ya maruziyetin kilo değişikliklerine neden olduğuna dair ilk çalışmalar perinatal döneme aittir. Perinatal dönemde BPA uygulanan deney hayvanlarının yavrularında, zaman içerisinde kilo artışı gözlemlenmiştir (51). Oral veya intravenöz düşük doz BPA uygulanan erişkin farelerde, hiperinsulinizm ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Bu etkinin BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine sebep olabileceği gösterilmiştir (52). BPA'nın tiroid reseptörlerine bağlandığı ve tiroid fonksiyonları üzerinde hem agonistik hem de antagonistik etki gösterdiği gösterilmiştir (53). İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek ile gerçekleştirilen bir çalışmada idrar BPA düzeyleri ile serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri 15 arasında negatif ilişki saptanmıştır (54). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada da idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve total T4 düzeyleri

arasında yine negatif bir korelasyon saptanmıştır (55). BPA'nın da prolaktin salınımını arttırdığını, uterus, vajinal ve meme büyümesini uyardığı bildirilmiştir (49,55,56).

İn vitro raporlar, düşük BPA dozlarının, farelerde meme tümör büyümesini ve metastazını hızlandırabildiğini ve tümör agresifliğini uyarabildiğini göstermiştir (49). BPA'nın meme dokusunda iki tür etki ile kanser oluşturma riski yaratabileceği ileri sürülmektedir. Perinatal düşük doz BPA ile etkileşim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında yavaşlama olduğu gözlemlenmiştir. İkinci olarak, meme dokusunda direk morfolojik değişiklik yapmadan moleküler değişikliklere yol açabilmesidir (56). BPA maruziyeti ile kompleks endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser arasındaki ilişki olabileceği de bildirilmiştir (49). BPA kadınlarda serviks kanseri dahil olmak üzere tüm jinekolojik kanser riskinin artmasına neden olabilirken, serviks kanseri olan kadınların idrar örneklerinde BPA düzeylerinde artış saptanmıştır (55).

Sonuç olarak BPA'nın insan sağlığı üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için BPA'ya maruziyetin erken belirteçleri ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Çalışma hazırlanırken; makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanının bulunmadığını beyan ederiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: ŞD; analiz-yorum: ŞD; veri sağlama ve yazım: FE, ŞD, AG; gözden geçirme ve düzeltme: ÜK; onaylama: AG, ÜK.

Etik Kurul Onam: Gerekli değildir.

KAYNAKLAR

1. Kuzukiran O, Yurdakok-Dikmen B, Sevin S, Sireli UT, Iplikcioglu-Cil G, Filazi A. Determination of selected endocrine disruptors in organic, free-range,

- and battery-produced hen eggs and risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(35):35376-86.
2. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998;139(10):4252-63.
 3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
 4. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:179-86.
 5. Rouillon S, El Ouazzani H, Rabouan S, Migeot V, Albouy-Llaty M. Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: A qualitative and quantitative study on French women. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2231.
 6. Le Magueresse-Battistoni B. Adipose tissue and endocrine-disrupting chemicals: Does sex matter? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9403.
 7. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):346-53.
 8. Dodds E, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature.* 1936;137:996.
 9. Erler C, Novak J. Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs.* 2010;25(5):400-7.
 10. Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;142(1-2):203-14.
 11. Matsushima A, Teramoto T, Okada H, Liu X, Tokunaga T, Kakuta Y et al. ERR gamma tethers strongly bisphenol A and 4-alpha-cumylphenol in an induced-fit manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;373(3):408-13.
 12. Buka I, Osornio-Vargas A, Walker R. Canada declares bisphenol A a 'dangerous substance': Questioning the safety of plastics. *Paediatr Child Health.* 2009;14(1):11-3.
 13. Sur Ü, Oral D, Erkekoğlu P, Gümüşel BK. Bisfenol türüleri daha güvenli mi? Bisfenol F ve Bisfenol S'in toksik etkileri. *FABAD J Pharm Sci.* 2017;42(3):225-37.
 14. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95.
 15. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006;226(2-3):79-89.
 16. Matuszczak E, Komarowska MD, Debek W, Hermanowicz A. The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. *Int J Endocrinol.* 2019;4(10);2019:4068717.
 17. Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A: food exposure and impact on human health. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17(6):1503-17.
 18. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep.* 2017;(5):76-84.
 19. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):27-34.
 20. Basheer C, Lee HK, Tan KS. Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore. *Mar Pollut Bull.* 2004;48(11-12):1161-7.

21. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1055-70.
22. Vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology.* 2005;212(2-3):244-52.
23. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol A. *Environ Health Prev Med.* 2004;9(1):22-6.
24. Kang JH, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *J Food Prot.* 2003;66(8):1444-7.
25. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(4):386-402.
26. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere.* 1998;36(10):2149-73.
27. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett.* 2008;176(2):149-56.
28. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(10):3725-40.
29. Healy BF, English KR, Jagals P, Sly PD. Bisphenol A exposure pathways in early childhood: Reviewing the need for improved risk assessment models. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(6):544-56.
30. Körner W, Bolz U, Süssmuth W, Hiller G, Schuller W, Hanf V, Hagenmaier H. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. *Chemosphere.* 2000;40(9-11):1131-42.
31. Lau OW, Wong SK. Contamination in food from packaging material. *J Chromatogr A.* 2000;882(1-2):255-70.
32. Üçüncü M. Gıdaların Ambalajlanması. Bornova, İzmir. Ege Üniversitesi Yayınları, Ege Üniversitesi Basımevi, 2000.
33. Estévez-Alberola MC, Marco MP. Immunochemical determination of xenobiotics with endocrine disrupting effects. *Anal Bioanal Chem.* 2004;378(3):563-75.
34. Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam.* 2002;19(8):796-802.
35. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(5):339-47.
36. Munguia-Lopez EM, Soto-Valdez H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *J Agric Food Chem.* 2001;49(8):3666-71.
37. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci.* 2002;48(4):331-4.
38. Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishii T, Fukushima Y, Iwano H et al. Bisphenol a glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(1):55-9.
39. Maragou NC, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Determination of bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2006;1129(2):165-73.

40. Cao XL, Dufresne G, Belisle S, Clement G, Falicki M, Beraldin F et al. Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem.* 2008;56(17):7919-24.
41. Shao B, Han H, Li D, Ma Y, Xiaoming T, Yonging W. Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chemistry.* 2007;105(3):1236-41.
42. Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *J Agric Food Chem.* 2009;57(4):1307-11.
43. Er B, Sarımehtetoğlu B. Gıdalarda Bisfenol-A varlığının değerlendirilmesi. *Vet Hekim Der Derg.* 2011;82(1):69-74.
44. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):233-9.
45. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(10):1281-7.
46. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(2):69-146.
47. Verner MA, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica.* 2010;40(2):83-92.
48. Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI, Husseny AK, El-Hadary UG, Taha MM et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene.* 2018;647:235-43.
49. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014;64:83-90.
50. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004;51(2):165-9.
51. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):675-80.
52. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(12):1642-7.
53. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):178-98.
54. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol.* 2010;44(4):1458-63.
55. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):1396-402.
56. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* 2005;146(9):4138-47

ERRORS IN THE EMERGENCY ASSESSMENT OF PEDIATRIC HEAD TRAUMA DURING THE CORONAVIRUS PANDEMIC: A REPORT OF TWO CASES

Koronavirüs Pandemisi Sırasında Pediatrik Kafa Travmasının Acil Değerlendirmesindeki Hatalar: İki Vaka Sunumu

Engin YÜCEL¹ , Ali KÖKSAL² , Gökhan AKPINAR² , İsmail Semih KESKİL³ 

¹Republic of Turkey Ministry of Health Alanya ER Hospital, Department of Neurosurgery, ANTALYA, TÜRKİYE

²Bayındır Hospital, Department of Radiology, Söğütözü, ANKARA, TÜRKİYE

³Yüksek İhtisas University, Department of Electroneurophysiology, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

The coronavirus pandemic has posed a challenge to health-care workers, who are at high risk for exposure to the disease. However, they also face the risk of infection due to the presence of asymptomatic carriers. The aim of this study was to demonstrate the necessity of a standard radiography protocol for fracture surveillance and good history taking and physical and neurological examinations, especially in pediatric patients with minor head injuries and negative routine non-contrast computed tomography results. We think that abandoning radiography in minor head-injury assessments is not right at the moment. Head injuries can be safely managed using a combination of skull radiography and three-dimensional reconstruction and thin-slice bone-imaging window computed tomography.

Keywords: *Pediatric skull fracture, three-dimensional computed tomography, craniography, COVID-19 pandemic, emergency room*

Koronavirüs hastalığı salgını, hastalığa maruz kalma riski yüksek olan sağlık çalışanları için bir zorluk oluşturdu. Bununla birlikte, sağlık çalışanları semptomsuz taşıyıcıların varlığı nedeniyle enfeksiyon riskiyle de karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çalışmanın amacı, özellikle minör kafa travması ve negatif rutin kontrastsız bilgisayarlı tomografi sonuçları olan pediatrik hastalarda; ayrıntılı öykü alma, ayrıntılı fiziksel nörolojik muayeneler, kafatası kırığı tanısı koyma ve takibi için standart bir radyografi protokolünün gerekliliğini hatırlatmaktır. Hafif kafa travması değerlendirmelerinde radyografiyi terk etmenin şu anda doğru olmadığını düşünüyoruz. Kafa yaralanmalı hastaların yönetimi, kafatası konvansiyonel radyografisi, üç boyutlu rekonstrüksiyonu ve ince kesitli kemik görüntüleme pencereci bilgisayarlı tomografi kombinasyonu kullanılarak güvenli bir şekilde yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Çocuklarda kafa kırığı, üç boyutlu bilgisayarlı tomografi, kraniografi, COVID-19 pandemisi, acil servis*



Correspondence / Yazışma Adresi:
Republic of Turkey Ministry of Health Alanya ER Hospital, Department of Neurosurgery, ANTALYA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +90 533 7490595
Received / Geliş Tarihi: 20.03.2021

Dr. Engin YÜCEL
E-mail / E-posta: drengin2005@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 22.06.2021

INTRODUCTION

Although the number of patients admitted to emergency departments has significantly decreased during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, health-care workers tend to avoid conducting detailed examinations on patients because of the risk of contracting COVID-19 from asymptomatic carriers despite taking thorough personal protective measures (1-3). In fact, health workers are advised to get tested at regular intervals considering their potential as asymptomatic COVID-19 carriers (2,4). The COVID-19 pandemic outbreak has blindsided the world, forcing a change in many diagnostic and treatment algorithms (5). Under these conditions, most emergency physicians tend to initially send patients with skull traumas to undergo computed tomography (CT). Among the reasons for such a change, those frequently reported were the reluctance of health workers to have close physical contact with patients and the eagerness of patients and the persons accompanying them to leave the emergency ward as quickly as possible.

CASE REPORTS

Case 1. An 8-year-old boy was admitted to the emergency department 30 minutes after falling from a bicycle, with a GCS score of 15. He had no neurological deficit, a 2 cm parietal cephalic hematoma, and a simple skull fracture that was beyond the surgical margins (Fig. 1). The direct skull radiograph obtained as a legally mandated practice in our country revealed a comminuted fracture (Fig. 1). He underwent operation in accordance with the finding that the broken thin inner tabulae piece had pierced the dura, causing a cerebrospinal fluid leak. Three-dimensional reconstruction (3-D) images are always preferred in cases where further injuries are suspected (Fig. 1)

Case 2. A 12-year-old boy was admitted to the emergency department after falling down from a short height, with a GCS score of 15. He had no neurological

deficit but had a 6 cm bilateral cephalic hematoma. His CT scan showed no abnormalities (Fig. 2). However, the direct skull radiograph, obtained as a legally mandated practice in our country, showed a bilateral separated fracture (Fig. 2).

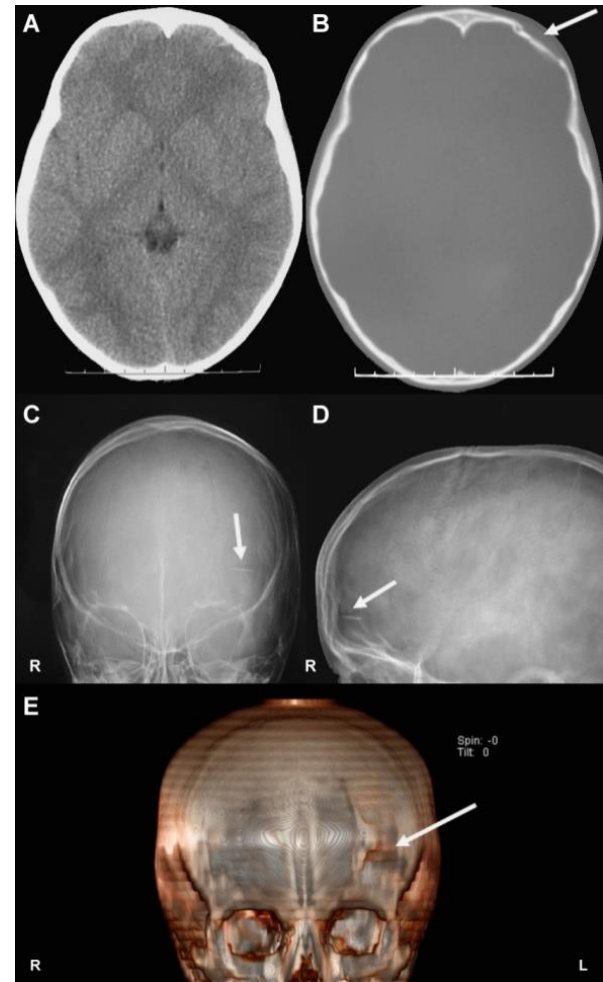


Fig. 1: Computed tomography (CT) scan of a simple skull fracture outside the surgical margin and skull radiograph showing the spiked bone piece of the fracture that is almost parallel to the CT slices. Three-dimensional reconstruction image.

DISCUSSION

The cases of low and moderate intensity head traumas could not be distinguished because of the reluctance of health workers to have close physical contact with the patients during the COVID-19 pandemic; the concern of patients and the persons accompanying them about

getting infected, which made them impatient to leave the emergency ward as quickly as possible; and the lack of complete anamnesis in the obtained medical histories. In addition, the cases were primarily evaluated on the basis of brain tomography findings against the possibility of an intracranial pathology. However, because all fall injuries are regarded as judicial cases and required craniography examination in our country, these examinations were indeed conducted after tomography. As a result, a fracture case, which could not be identified on the said CT image, was therefore diagnosed.

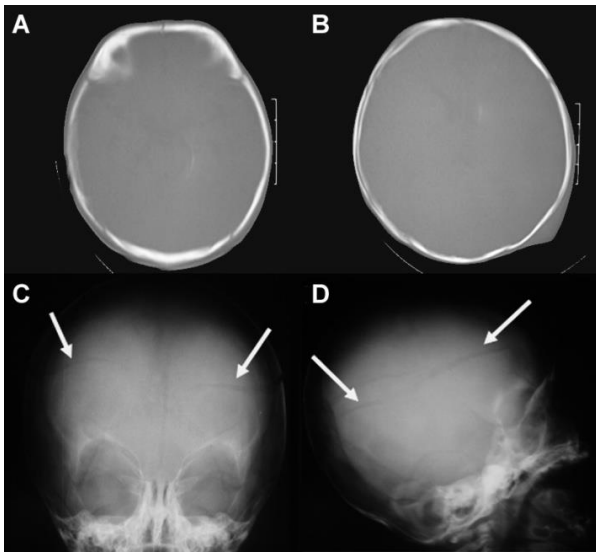


Fig. 2: Two most suspicious bone window computed tomography (CT) scan and skull radiograph showing the bilateral separated fracture that is almost parallel to the CT slices.

Our patients are MHT cases whose complicated fractures were not demonstrated on the CT scans, except for one patient who had a simple non operative fracture. It is a common issue that bony injuries parallel to the standard CT slices are not demonstrated on CT images; thus, three-dimensional images are always preferred in cases where further injuries are suspected. Our patient (Case 1) with a depressed fracture that lacerated the dura could develop a late sequela if it had remained undiagnosed. Considering the increased harmful effects

of radiation on children, the diagnosis must be concluded with the fewest possible number of radiological tests (6). Considering these two index cases, we believe that abandoning radiography in the MHT assessment is not advisable at the moment. Furthermore, head injuries have been shown recently to be safely managed using a combination of skull radiography and limited CT scanning (7).

CONCLUSION

Linear head fractures in children can be missed. Especially in the COVID pandemic, avoiding direct contact with patients and the tendency to allocate less time to patients due to contamination anxiety increased the risk of overlooking the diagnosis of pediatric head trauma. In pediatric patients with MHT, we draw attention to this situation and to the realization of the necessary measures that should be taken in the light of this information.

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

Researchers' Contribution Rate Statement: All authors made substantial contributions to the following: study design EY; data acquisition AK, analysis, and interpretation EY; manuscript preparation EY, and final manuscript approval İSK.

Support and Thanks: The study does not have any financial support. Thanks to Turkish Neurosurgical Society for their support.

Informed Volunteer / Consent Form: Surgical pre-intervention routine informed consent form taken.

REFERENCES

1. Butt AA, Azad AM, Kartha AB, Masoodi NA, Bertollini R, Abou-Samra AB. Volume and acuity of emergency department visits prior to and after COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(5):730-4.
2. Tan L, Kovoov JG, Williamson P, Tivey DR, Babidge WJ, Collinson TG et al. Personal protective equipment and evidence-based advice for surgical departments during COVID-19. *ANZ J Surg.* 2020;90(9):1566-72.
3. Atkinson P, French J, Lang E, McColl T, Mazurik L. Just the Facts: Protecting frontline clinicians during the COVID-19 pandemic. *CJEM.* 2020;22(4):435-9.
4. Treibel TA, Manisty C, Burton M, McKnight Á, Lambourne J, Augusto JB et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet.* 2020;395(10237):1608-10.
5. Babidge WJ, Tivey DR, Kovoov JG, Weidenbach K, Collinson TG, Hewett PJ et al. Surgery triage during the COVID-19 Pandemic. *ANZ J Surg.* 2020;90(9):1558-65.
6. Scaife ER, Rollins MD: Managing radiation risk in the evaluation of the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(4):252-6.
7. Macgregor DM, McKie L. CT or not CT-that is the question. Whether 'tis better to evaluate clinically and x ray than to undertake a CT head scan! *Emerg Med J.* 2005;22(8):541-3.

TEKRARLAYAN ATEŞ ATAKLARI: MİRİZZİ SENDROMU OLGU SUNUMU

Reccurent Fever Attacks: Mirizzi Syndrome A Case Report

Ayşegül TUNA¹ , Canver ÖNAL² , Okan ÇALIŞKAN¹ 

¹Kars Harakani Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE

²Kars Harakani Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Mirizzi sendromu safra kesesi taşına bağlı gelişen ve nadir görülen bir komplikasyondur. Mirizzi sendromu olan hastanın abdomen cerrahisi sırasında inflame kese ve kese kanalının yaralanma riski olduğu için preoperatif tanı konulması çok önemlidir. Ancak patognomonik görüntüsü olmadığı için, modern görüntüleme tekniklerine rağmen preoperatif tanı konulması zordur. Bu nedenle çoğu zaman intraoperatif tanı koyulur. Tedavisi cerrahidir. Bu yazıda titremeye yükselen ateş nedeniyle hastaneye başvuran 85 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur. Tekrarlayan ateş atakları nedeniyle hastaneye yatırılan hastanın, antibiyotik kullanımı sırasında ateş yüksekliğinin gelişmesi sonucu intravenöz kontrast madde verilerek çekilen magnetik rezonans görüntüleme sonrası hastaya Mirizzi sendromu tanısı konulmuş ve hasta tedavi edilmiştir.

Mirizzi syndrome is an unusual complication due to gallstones. Preoperative diagnosis is very important because there is a risk of injury to the inflamed gallbladder and gallbladder duct during surgical treatment of a patient with Mirizzi syndrome. However, preoperative diagnosis is difficult despite modern imaging techniques, since it does not have a pathognomonic image. For this reason, Mirizzi syndrome can often be diagnosed intraoperatively. The treatment is surgery. In this case report, an 85-year-old male patient who was admitted to the hospital due to fever rising with chills is presented. The patient was hospitalized for recurrent episodes of fever. As a result of the development of fever during antibiotic use, magnetic resonance imaging with intravenous contrast was obtained and the patient was diagnosed with Mirizzi syndrome and treated thereafter.

Anahtar Kelimeler: *Mirizzi sendromu, kolesistit, kolelitiazis*

Keywords: *Mirizzi syndrome, cholecystitis, cholelithiasis*



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kars Harakani Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 538 0270138
Geliş Tarihi / Received: 24.06.2021

Dr. Ayşegül TUNA

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: draaslan87@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 26.07.2021

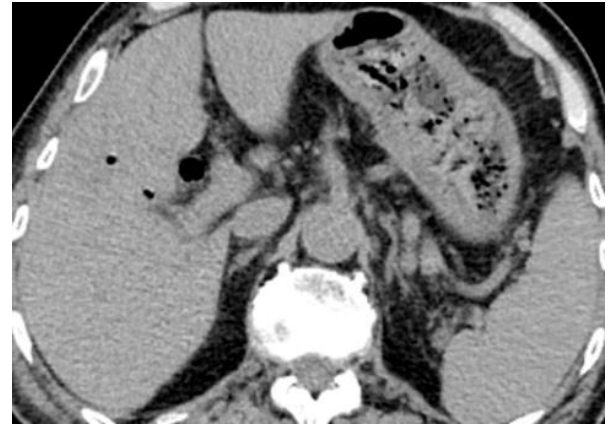
GİRİŞ

Mirizzi sendromu (MS) safra kesesi taşına bağlı olarak gelişen ve nadir görülen bir komplikasyondur. Kolelityazis hastalarının %1'inde görülür. MS safra kesesinin sistik kanalı veya infundubulumda gömülü bir taşın dıştan bası ile hepatik kanal obstrüksiyonuna sebep olmasıyla gelişen klinik tablodur (1-3). Oluşan basıya bağlı olarak kesenin tamamını kaplayacak genişlikte fistül açılabilir ve fistül boyutuna göre sınıflandırılması yapılır (4,5). Preoperatif tanı konulması cerrahi sırasında inflame kese duvarı ve kese kanalının yaralanma riskini azaltır (3). Tıkanma sarılığı ile karakterize klinikle takip edilen hastalara tanı modern görüntüleme tekniklerine rağmen çoğu zaman operasyon sırasında konulmakta veya safra kesesi duvarında kronik inflamasyona sekonder gelişen düzensizlikler nedeniyle nadir de olsa safra kesesi malignitesi ile karıştırılabilmektedir (1,6).

OLGU SUNUMU

Seksen beş yaşında erkek hasta titremeye yükselen ateş şikayetiyle enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğine başvurdu. Hastadan alınan anamnezde son iki yıldır aralıklı olarak şikayetlerinin tekrarladığı, bu şikayetlerle başvurduğu dış merkezde bir sene önce ERCP yapıldığı öğrenildi. Hastada titremeye yükselen ateş haricinde herhangi bir semptom yoktu. Fizik muayenesinde odağa yönlendirecek herhangi bir patoloji saptanmadı. Farenks doğaldı, menenjismus bulguları yoktu, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, batin muayenesi normaldi, defans, rebound, hassasiyet, Murphy bulgusu saptanmadı. Suprapubik hassasiyet ve kostovertebral açısı hassasiyeti yoktu. Vücudunda erizipel, selülit, döküntü saptanmadı. Ele gelen servikal, axiller, inguinal lenfadenopatisi yoktu. Hastanın laboratuvar testleri bakteriyel enfeksiyon ile uyumluydu (Beyaz küre sayısı 27.730 u/L, %92 nötrofil hakimiyeti mevcut, CRP: 228 mg/L, AST: 93 u/L, ALT: 71 u/L, Total bilirubin: 0.97

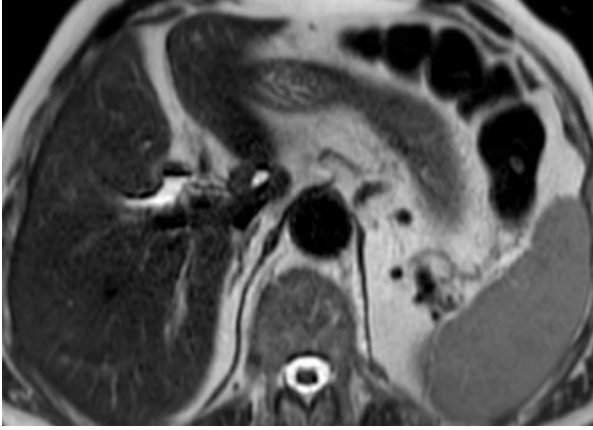
mg/dl, Direk bilirubin: 0.38mg/dl, Üre: 103.1 mg/dl, Kreatinin: 1.76 mg/dl). Ateş etyolojisi araştırmak için istenen abdomen ultrasonografisi sonucunda safra kesesi distandü, transvers çapı 40 mm, kese duvar kalınlığı 4 mm ölçüldü. Kesede kolestrol kristali ve safra çamuru izlendi. Hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografi sonucunda akciğerde patoloji saptanmamakla birlikte görüntüye giren üst batin kesitlerinde pneumobilia saptandı ancak geçirilmiş ERCP'ye sekonder olduğu düşünüldü. Başlanan meropenem tedavisi ile dramatik cevap alınan hastanın kan kültürlerinde GSBL olumsuz *E. coli* üremesi saptanması üzerine antimikrobiyal duyarlılığına göre tedavi deescale edilerek seftriakson tedavisine geçildi. Tedavinin 14. gününde hastada titremeye yükselen ateşin tekrarlaması ve laboratuvar bulgularında reenfeksiyon şüphesi (CRP: 103 mg/dl, Beyaz küre: 18000 u/L ve %88 nötrofil hakimiyeti) olması üzerine hastadan abdomen ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi istendi. Kliniği açıklayacak patoloji saptanmadı. Ancak tomografi görüntülerinde intrahepatik safra yollarında hava imajları fark edildi (Resim 1).



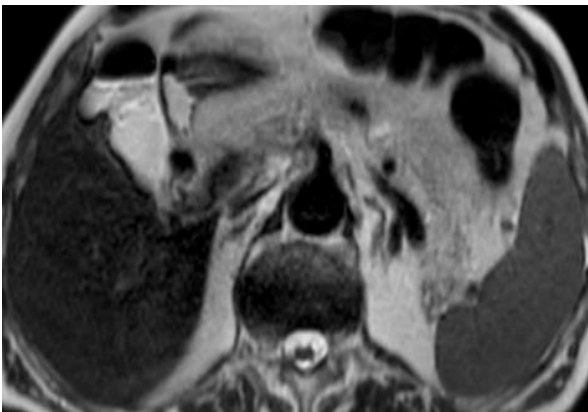
Resim 1: Abdominal Tomografide görülen intrahepatik kanallardaki hava imajları

Antibiyoterapinin 21. gününde çekilen intravenöz kontrastlı abdomen magnetik rezonans görüntüleme sonucunda safra kesesi sınırlarının düzensiz olması,

kese içerisinde kolonla benzer hava imajı, kese çevresinde inflame alan oluşu ve hastanın kliniği ile Mirizzi sendromu ön tanısı konuldu. Resim 2’de ana hepatik kanal ve koledokta hava, Resim 3’te kese duvarı düzensizliği, kese ve koledok içerisindeki hava görüntüsü ve muhtemel fistül alanı görülmektedir. Hasta laparoskopik işlem için cerrahiye devredildi. Hastaya yapılan laparoskopik cerrahi sonrası tip 2 Mirizzi sendromu tanısı konuldu. Geriye dönük yapılan incelemede tomografide kontrastsız çekildiği için içinde hava imajı olması nedeniyle kolon ile karışan safra kesesi ve muhtemel fistül hattı Resim 4’te gösterilmiştir.



Resim 2: Abdominal MR’da görülen ana hepatik kanal ve koledokta hava imajı



Resim 3: Abdominal MR’da görülen kese duvar düzensizliği, kese içerisinde hava, koledokta hava imajı ve muhtemel fistül alanı



Resim 4: Abdominal BT’de görülen safra kesesi

TARTIŞMA

MS 1948 yılında tanımlanan ve günümüzde 5 alt tip için ayrı tedavi seçeneği olan bir sendromdur. Akut kolesistit ile başlayan tabloda hepatik kanala bası sonucu tip 1 MS gelişir. Süreç kronikleştikçe safra kanalının aşınmasına bağlı olarak diğer tipler oluşur (5). MS’nun ayırıcı tanısında safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom, pankreas kanseri, sklerozan kolanjit veya metastatik hastalık gibi tıkanma sarılığı yapan nedenler düşünülmelidir (7,8). Bizim olgumuzda ise daha önce geçirdiği ERCP sonrası koledok ile duodenum arasına stent koyulmuş olması nedeniyle tıkanma sarılığı görülmemiştir.

Cerrahi öncesi tanı koyulması zordur. Özellikle ilk görüntüleme yöntemi olan ultrasonografide MS varlığı için patognomonik bulgu olmaması gözden kaçmasına sebep olabilir (9). Bizim olgumuzda da ultrasonografide safra çamuru görülmüştü ancak MS yönünden tanı koymaya yardımcı olmadı. Toraks tomografisinde de görülen pnömobilianın ERCP sonrasında görülebiliyor olması sebebiyle ayırıcı tanı yapılamadı. Ancak tomografi neoplastik lezyonları, lenfadenopatileri, hepatik infiltrasyonları ekarte edebildi (10). Magnetik rezonans görüntülemenin de MS tanısına yönlendirmesi açısından ERCP kadar başarılı sonuç verdiği bilinmektedir (1,11). Olgumuzda çekilen kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme sonucunda kese

içindeki hava imajı ile birlikte kese duvarının düzensizliği, çevre dokularda inflamasyona bağlı kirlenmelerin görülmesi sonucu hastada MS tanısı düşünülmüştür.

MS tedavisi cerrahidir. Fistül varlığına göre tamamen veya kısmen yapılacak olan kolesistektomi ile tedavi edilir (12). Bizim hastamızda da antibiyotik tedavisi kliniğin ve laboratuvar bulgularının düzelmesini sağlamış ancak küratif etkisi olmamıştır. Cerrahi sonrası hasta kür sağlamıştır.

Akut kolesistit ve ERCP hikayesi olan hastalarda tekrarlayan ve açıklanamayan ateş gelişmesi durumunda nadir görülen komplikasyonların da ayırıcı tanıya eklenmesi hastaların tanı ve tedavi yaklaşımında yol gösterici olmaktadır.

Çatışma Beyanı: Bu çalışma sırasında, herhangi bir ilaç, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma ile herhangi bir ticari firmadan maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Planlaması, analizi ve yazımı Ayşegül Tunaya ait olan bu çalışmanın ana fikri, verilerin sağlanması, gözden geçirme ve düzeltmelerin yapılması Canver Önal ve Okan Çalışkan tarafından yapılmış olup, herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onam Formu: Alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Safioleas M, Stamatakos M, Safioleas P, Smyrnis A, Revenas C, Safioleas C. Mirizzi Syndrome: an unexpected problem of cholelithiasis. Out experience with 27 cases. *Int Semin Surg Oncol.* 2008;5:12-17.
2. Alberti-Flor JJ, Iskandarani M, Jeffers L, Schiff ER. Mirizzi syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1985;80(10):822-3.
3. Ölmez A, Doğan R, Aydın C, Pişkin T, Kayaalp C. Mirizzi Sendromu Tip 2: Olgu Sunumu. *Dicle Tıp Dergisi.* 2009;36 (4):314-5.
4. Beltran MA, Csendes A, Cruces KS. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World J Surg.* 2008;32(10):2237-43.
5. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Nava O. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: a unifying classification. *Br J Surg.* 1989;76(11):1139-43.
6. Pemberton M, Wells AD. The Mirizzi Syndrome. *Postgrad Med J.* 1997;73(862):487-90
7. Beltran MA. Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol.* 2012;18(34):4639-50.
8. Lai EC, Lau WY. Mirizzi syndrome: history, present and future development. *ANZ J Surg.* 2006;76(4):251-7.
9. Becker CD, Hassler H, Terrier F. Preoperative diagnosis of the Mirizzi syndrome: limitations of sonography and computed tomography. *AJR.* 1984;143(3):591-6.
10. Reverdito R, Moricz AD, Campos TD, Pacheco AMJ, Silva RA. Mirizzi syndrome grades III and IV: surgical treatment. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(4):243-7.
11. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(4):e9691.
12. Baer HU, Matthews JB, Schweizer WP, Gertsch P, Blumgart LH. Management of the Mirizzi syndrome and the surgical implications of cholecystcholedochal fistula. *Br J Surg.* 1990; 77:743-5.