



**maltepe** üniversitesi  
istanbul  
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ



**maltepe** *tip dergisi*  
*maltepe* **medical journal**



# Determination of social support and hopefulness levels of liver transplant patients

## Karaciğer nakli olan hastaların sosyal destek ve umutsuzluk düzeylerinin belirlenmesi

<sup>1</sup>Rıza Demir, <sup>2</sup>Dilek Gunes

<sup>1</sup>Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Malatya, Turkey

<sup>2</sup>Firat University, Faculty of Health Sciences, Department of Surgical Nursing, Elazığ, Turkey

**Correspondence:** Dilek Gunes

Firat University, Faculty of Health Sciences, Campus 23100, Elazığ, Turkey

**e-mail:** dgunes23@yahoo.com

**ORCID ID:**

RD [0000-0002-7113-0780](https://orcid.org/0000-0002-7113-0780)

DG [0000-0003-2286-3387](https://orcid.org/0000-0003-2286-3387)

**Submitted Date:** 28 November 2022, **Accepted Date:** 22 March 2023

### SUMMARY

**Aim:** Physical and mental problems experienced in transplantations have negative effects on an individual's biological, psychological and social life. These transplantations often push transplant patients into hopefulness. This research was conducted with the aim of identifying the association between levels of social support and hopefulness in patients with liver transplants.

**Material and Methods:** This descriptive-type research was conducted at two different University Hospitals' Organ Transplant Services between January 2020-June 2021. The overall population of the research is all liver transplant patients of these centers. The sampling quantity for the research was identified as 165 patients as a result of a power analysis. The data was collected through face-to-face interviews with patients who had undergone liver transplants. The research data were collected using the Personal information form, Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS), and Beck Hopelessness Scale (BHS).

**Results:** The multidimensional perceived social support scale score averages of patients participating in the study were found to be 62.79±17.39, which is a social support scale score above medium value. The hopefulness average was found as 8.53±3.42. This is a moderate level of hopelessness score. It was determined that there is a significant negative correlation between social support and hopefulness ( $r=-0.437$   $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Patients' levels of hopefulness were found to decrease as their social support scores increased. Reducing levels of hopefulness can be achieved by increasing the social support that transplant patients receive.

**Keywords:** Hopefulness, liver transplant, nursing, social support

### ÖZET

**Amaç:** Nakillerde yaşanan bedensel, ruhsal sorunların bireyin biyolojik, psikolojik ve sosyal yaşamı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bu sıkıntılar nakil hastalarını çoğu zaman umutsuzluğa itmektedir. Bu araştırma, karaciğer nakli olan hastalarda sosyal destek ve umutsuzluk düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Materyal ve Metotlar:** Tanımlayıcı tipte yapılan bu araştırma iki farklı Üniversite Hastanesi Organ Nakli Servislerinde Ocak 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın evreni bu merkezlerde karaciğer nakli olan tüm hastalardır. Araştırmanın örneklemini yapılan güç analizi sonucunda 165 hasta olarak belirlenmiştir. Veriler, karaciğer nakli yapılmış hastalarla yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Araştırma verileri, Kişisel Bilgi Formu, Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ), Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUÖ), kullanılarak toplanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan hastaların çok boyutlu algılanan sosyal destek puan ortalamaları 62,79±17,39 olarak bulunmuştur, bu orta değer üstünde bir sosyal destek puanıdır. Umutsuzluk puan ortalamaları 8,53±3,42 bulunmuştur bu orta düzeyde bir umut puanıdır. Sosyal destek ile umutsuzluk arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0,437$   $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Hastaların sosyal destek puanları arttıkça umutsuzluk düzeylerinin azaldığı bulundu. Nakil hastalarının aldıkları sosyal destekleri artırılarak umutsuzluk düzeylerinin azaltılması sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hemşirelik, karaciğer nakli, sosyal destek, umutsuzluk

## INTRODUCTION

The liver transplant, which was performed firstly by Starzl, is highly vital for patients with the end-stage acute and chronic liver disease today. Transplantation is a treatment option with a high success rate (1,2). Thanks to surgical techniques developed in recent years, liver transplants are administered in many liver diseases, mainly Hepatitis-B and alcohol-related cirrhosis (2,3). Physical and mental problems cause negative effects on transplant patients' biological, psychological, social life. These are reasons that often drive transplant patients to hopefulness. One of the most important factors in the emergence of hopefulness is the lack of social support (4). Social support formed by the bonds established in social life is crucial in health problems. Social support is interpersonal solidarity expressed by caring, reassuring, and the personal value of an individual's self-esteem. Being truly connected by feelings of love, respect, confidence positively influences the behavior and perception of transplant patients. Social support reduces the effects of stressful events and hopefulness (4,5). The negative relationship between social support and hopelessness in the pre-operative, post-operative, and discharge period draws attention. Hopefulness levels appear to be decreasing as the social support that patients receive from their support system increases (6,7,8).

For social support carried out to reduce the hopefulness experienced by patients, the difficulties experienced by patients in this arduous process must first be identified. It must be decided what kind of social support to supply according to the patient's need. The effectiveness of this support can be measured by addressing patient hopefulness (8,9). Support systems give patients renewed hope for negative thoughts. Nurses who provide primary care to patients should also provide training to support systems of individuals to increase social support. Increasing social support scores in line with counseling and training, which nurses also provide, is the most effective way to minimize individuals' levels of hopefulness (7,8,9).

Our aim is to determine the levels of social support and hopefulness of liver transplant patients.

## MATERIAL AND METHODS

### 1. Research Design and Sampling

This descriptive research was conducted between January 2020 and June 2021 in Firat University Hospital and İnönü University Turgut Ozal Medical Center Organ Transplantation Services.

The overall population of the research was formed by all adult patients who had undergone a liver transplant in the Firat University Hospital and İnönü University Turgut Ozal Medical Center Organ Transplantation Services. In organ transplant centers, approximately 309 operations are performed in a year. As a result of the power analysis,

the sampling size of the research was determined as 165 patients at the two-way significance of  $p < 0.05$  level, 0.95 confidence interval, and 0.3 impact level. The samples were chosen by a random sampling method from the overall population.

The data was collected by the researcher from all adult patients who had undergone liver transplantation in the organ transplant centers of two different university hospitals with the technique of face-to-face interviews in patient rooms in the postoperative period. For the research, permission was obtained from both institutions. Criteria for inclusion in the research were being adult patients with no communication issues, no diagnosed psychological conditions, no postoperative complications developed, and voluntarily agreeing to participate in the study.

### 2. Data Collection Tools

The research data were collected using the Personal information form, Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS), Beck Hopelessness Scale (BHS).

#### Personal Information Form

Personal Information Form prepared by the researcher on the properties of the liver transplant patients who participated in the sample includes information such as age, gender, marital status, level of education, working status, where he lived, cause of transplant, and type of donor.

#### Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS)

The Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS) was developed by Zimet et al. (1988). This scale, whose validity and reliability in Turkish were studied by Eker and Arkar and reviewed by Gildiz, consisted of 12 items and 3 subgroups. Regarding the source of the support, these 3 groups consist of 4 items each (10,11,12). Sub-scale structure includes social support from a private person, family, and friends. Each item is rated using a 7-point Likert scale (1:absolutely no; 7:absolutely yes), and the subscale scores are obtained by adding the scores of the four items in each subscale, and the total score of the scale is obtained by adding all the subscale scores. The lowest score to be taken from the entire scale is 12 and the highest is 84. A high score from the scale indicates high social support received or perceived, while a low score indicates a lack of perceived support, lack of support, or deprivation. Validity and reliability studies report Cronbach alpha coefficients between 0.80 and 0.95 (11,12). In this study, the Cronbach alpha coefficient was found to be 0.94.

#### Beck Hopefulness Scale (BHS)

Beck Hopefulness Scale was developed by Beck et al. in 1974, validity and reliability studies in Turkish were made by Seber et al.; This scale, which was adapted by Durak et al. in 1994 through the small sample size, consists of 20 items aiming to determine the hopelessness level of

the individuals about the future (13,14,15). Individuals are asked to check "correct" for statements that sound appropriate to them and "wrong" for statements that do not suit them when answering BHS. There are 11 correct, 9 incorrect response keys in these statements. Items 1,3,7,11, and 18 of BHS explain the factor of "feelings and expectations about the future", and items 2,4,9,12,14,16,17 and 20 explain the factor of "motivation loss", and items 5,6,8,10,13,15 and 19 explain the "Hope" factor. The lowest score that could be taken from the entire scale is 0 and the highest is 20. The high score indicates that patients have an excess level of hopefulness, while the low score indicates that patients are hopeful. The Cronbach alpha reliability coefficient of the scale determined in the study of Durak (14,15) is 0.86. In this study, the Cronbach alpha coefficient was found to be 0.67.

### 3. The Analysis of Data

The data obtained in the study were analyzed using the Statistical Package for Social Science 22.00 (SPSS) software. While evaluating the research data, Pearson correlation analysis was used in addition to descriptive statistical methods (number, percentage, mean, standard deviation). The significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

### 4. Ethical Aspect of the Research

The ethics approval was obtained from the Ethics Committee of the Firat University (Approval no: 2020/01-8) to conduct the research. The Helsinki declaration was followed up at all stages of the research. Written and verbal consent were taken from the participants.

## RESULTS

The average age of patients, as noted in Table 1, was  $43.98 \pm 15.36$ , with the majority being women (55.8%), married (71.5%), secondary school graduates (41.8%), non-working (78.2%), and county residents (45.5%). The transplantation reasons of the patients involved in the study are of close value. The vast majority had alcohol-related liver disease/cirrhosis, with a rate of 27.3%. Transplants of patients who participated in the study were made from a live donor with a high rate of 91.5%.

Patients who participated in the study had a Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS) total score average of  $62.79 \pm 17.39$ , family sub-scale score average of  $5.76 \pm 2.05$ , friends sub-scale score average of  $5.14 \pm 1.63$ , and a special human sub-scale score average of  $4.89 \pm 1.85$  (Table 2).

The Beck Hopefulness Scale (BHS) total score average of patients participating in the study was  $8.53 \pm 3.42$ , the feelings and expectations about the future subscale (FES) average was  $0.38 \pm 0.23$  the loss of motivation subscale score average was  $0.40 \pm 0.28$ , the hope sub-scale score average was  $0.48 \pm 0.10$  (Table 2).

As a result of correlation analysis to determine the relationship between the Multidimensional Perceived Social Support Scale total score and the Beck Hopelessness Scale total score, a negative significant correlation between the scores was found ( $r = -0.437$ ;  $p = 0.001$ ) (Table 3). As the social support score increased, the hopefulness score was seen to decline.

**Table 1.** Sociodemographic and medical properties of patients (n=165)

Demographic properties	n	%
Age	$43.98 \pm 15.36$ ( $\bar{X} \pm SD$ )	
Gender	Woman	92 / 55.8
	Man	73 / 44.2
Marital Status	Married	118 / 71.5
	Single	47 / 28.5
Education Level	Primary school graduate	26 / 15.8
	Secondary school graduate	69 / 41.8
	High school graduate	36 / 21.8
	University graduate	15 / 9.1
Working Status	Working	19 / 11.5
	Not working	36 / 21.8
Where He/She Lives	Province	129 / 78.2
	County	69 / 41.8
	Town/village	75 / 45.5
Reason for Posting	Acute/Chronic liver failure	21 / 12.7
	Hepatitis B	44 / 26.7
	Hepatitis C	40 / 24.2
	Alcoholic liver disease/cirrhosis	36 / 21.8
Donor Type	Living Donor	45 / 27.3
	Cadaver Donor	151 / 91.5
		14 / 8.5

**Table 2.** Patients' Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSS) and Beck Hopefulness Scale (BHS) score averages (n=165)

	$\bar{X}\pm SD$	Lowest Score	Highest Score
Multidimensional Perceived Social Support Scale	62.79±17.39	12	84
Family Subscale	5.76±2,05	1.75	24.25
Friend Subscale	5.14±1,63	1,00	7.00
A Special Human Subscale	4.89±1,85	1,00	7.00
Beck Hopelessness Scale	8.53±3,42	0	20
Feelings and expectations about the future	0.38±0,23	0.00	0.80
The loss of motivation subscale	0.40±0,28	0.00	0.88
Hope Subscale	0.48±0,10	0.29	1.00

**Table 3.** Relationship between MPSS and BHS

		Multidimensional Perceived Social Support Scale	Family Sub-scale	Friend Subscale	A Special Human Subscale
Beck Hopefulness Scale	r	-0.437	-0.408	-0.380	-0.314
	p	0.001	0.001	0.001	0.001
	s	165	165	165	165
The feelings and expectations about the future	r	-0.344	-0.381	-0.288	-0.191
	p	0,001	0.001	0.001	0.014
	s	165	165	165	165
Loss of motivation sub-scale	r	-0.360	-0.319	-0.298	-0.292
	p	0,001	0.001	0.001	0.001
	s	165	165	165	165
Hope subscale	r	-0.388	-0.319	-0.406	-0.266
	p	0.001	0.001	0.001	0.001
	s	165	165	165	165

(r: Pearson Correlation Coefficient, n: Number of people, p: Significance value)

## DISCUSSION

The average score of the social support scale in our research is above medium value. The highest score of support systems was taken from family (Table 2). High social support scores of patients indicate the effectiveness of support systems. Zhao et al. (16) conducted a study on kidney transplant patients and noted that quality of life depends on social support, compliance behavior, time after transplantation, and education. They also found that social support for transplant patients had the most significant impact on quality of life. Garcia et al. (4) found a high average of social support received from the family in their study on liver transplant patients. The literature parallels our research findings, noting that the social support scores received from the family averaged higher (17,18,19,20). The reason why the average social support score from the family is high is that the family has an important place throughout our lives. Strengthening family ties in a negative situation and increasing domestic solidarity will increase social support. Patients who have undergone major surgery, such as liver transplants, receive more support from their families especially to cope with the negative effects of both physical and psychological changes caused by the surgery, suggesting that family support is important.

Transplant patients' hopefulness score averages in our research are 8.53±3.42 (Table 2), and patients have a moderate hope score. Demir et al. (21) conducted a study on patients with liver transplantation and found the mean hopelessness score of 10.19±3.81. The results of our research are similar to the study results in the literature (22,23). It is thought that the reason for this is the effect of the social support that individuals receive from their support systems on hopelessness. Support systems have a big role in reducing patients' levels of hopefulness. That's because when patients are pessimistic and hopeless, they cling to life again thanks to their family, friends, and a special person in their lives. These support systems give patients renewed hope for negative thoughts. Nurses who provide primary care to patients should also provide training to support systems of individuals to increase social support. Increasing social support scores in line with counseling and training, which nurses also provide, is the most effective way to minimize individuals' levels of hopefulness.

When the relationship between the patients' Multidimensional Perceived Social Support Scale and Beck Hopelessness Scale total scores was examined, a negative significant relationship was found between them (r=-0.437; p =0.001, Table 3). Accordingly, the total score of hopefulness decreases as the total score of

perceived social support increases. There are also studies in line with the results in the literature. Buursma et al. (24) found a negative significant relationship between social support and the level of hopefulness. Our research results are in line with the literature (25,26). Thanks to the social support patients receive from their support system, patients will move away from negative behavior, pessimism, and hopefulness. Therefore, the greater the levels of social support patients receive, the lower their levels of hopefulness will be. Nurses who care for transplant patients play a big role in increasing patients' social support levels by providing counseling for the support systems. Through this, patients are thought to be able to get more effective social support and reduce their levels of hopefulness. These research data can only be generalized to this group. This is the limitation of our research.

## CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Our research found a negative significant correlation between patients' social support and hopefulness scores. The level of hopefulness is diminishing as the perceived social support score increases. It is necessary to increase the effectiveness of the treatment process in patients who have had a liver transplant. It is proposed to plan and implement initiatives to increase social support by support systems so that there is no hopefulness in this process.

## Acknowledgments

The researchers express their sincere thanks to all patients who voluntarily agreed to participate in this study and contributed.

**Author Contributions:** Working Concept/Design: DG, RD, Data Collection: DG, RD, Data Analysis/Interpretation: DG, RD, Text Draft: DG, RD, Critical Review of Content: DG, RD, Final Approval and Responsibility: DG, RD, Material and technical support: DG, RD, Supervision: DG, RD

**Conflict of Interest:** The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

## REFERENCES

- Marroni CA, Fleck AM Jr, Fernandes SA, Galant LH, Mucenic M, Meine MHM, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2785-2805.
- Dew MA, Butt Z, Humar A, DiMartini AF. Long-Term Medical and Psychosocial Outcomes in Living Liver Donors. *Am J Transplant.* 2017;17:880-892.
- Butt Z, Dew MA, Liu Q, Simpson MA, Smith AR, Zee J, et al. Psychological Outcomes of Living Liver Donors From

a Multicenter Prospective Study: Results From the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study2 (A2ALL-2). *Am J Transplant.* 2017;17(5):1267-1277.

- Garcia CS, Lima AS, La-Rotta EIG, Boin IFSF. Social support for patients undergoing liver transplantation in a Public University Hospital. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):35.
- Nishikawa K, Hasegawa T, Usami A, Urawa A, Watanabe S, Mizuno S, et al. Pre-operative Assessment of Psychological Characteristics and Mood States in Living Donor Kidney and Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2016;48(4):1018-1021.
- Hasegawa T, Nishikawa K, Tamura Y, Oka T, Urawa A, Watanabe S, et al. Impacts of Interaction of Mental Condition and Quality of Life between Donors and Recipients at Decision-Making of Preemptive and Post-Dialysis Living-Donor Kidney Transplantation. *J Pers Med.* 2021;11(5):414.
- Ispir M, Cumhuri B, Sahin T, Otan E, Kayaalp C, Yilmaz S. Psychosocial Outcomes of Donors Whose Recipients Died After Living Donor Liver Transplantation. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(4):1200-1208.
- Thys K, Schwering KL, Siebelink M, Dobbels F, Borry P, Schotsmans P, et al. ELPAT Pediatric Organ Donation and Transplantation Working Group. Psychosocial impact of pediatric living-donor kidney and liver transplantation on recipients, donors, and the family: a systematic review. *Transpl Int.* 2015;28(3):270-280.
- Bener A, Alsulaiman R, Doodson L, Agathangelou T. Depression, Hopelessness and Social Support among Breast Cancer Patients: in Highly Endogamous Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(7):1889-1896.
- Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *Journal of personality assessment* 1988;52(1):30-41.
- Eker D, Arkar H. Factor Structure, Validity and Reliability of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *Turkish Journal of Psychology.* 1995;10(34):45-55.
- Eker D, Arkar H, Yaldız H. Factor Structure, Validity and Reliability of the Revised Form of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *Turkish Journal of Psychiatry.* 2001;12(1):17-25.
- Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol.* 1974;42(6):861-865.
- Seber G, Dilbaz N, Kaptanoğlu C. Umutsuzluk Ölçeği: Geçerlilik ve Güvenilirliği. 1993;1(3):139-142.
- Durak A, Palabıyıkoglu R. Beck Umutsuzluk Ölçeği Geçerlilik Çalışması. *Kriz Dergisi.* 1994;2(2):311-319.
- Zhao SM, Dong FF, Qiu HZ, Li D. Quality of Life, Adherence Behavior, and Social Support Among Renal Transplant Recipients in China: A Descriptive Correlational Study. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3329-3337.
- Dong Y, Li YJ, Zeng Z, Chen LP. Application of social support and psychological intervention in the nursing for heart transplant patients during the waiting period. *Chinese Nursing Research.* 2019;33(13):2217-2221.
- Liu SX, Sun Y, Du XP. Social support and life satisfaction

---

in the elderly: mediating role of the sense of meaning in life and physical and psychological health. *Chinese Journal of Clinical Psychology*. 2020;6:1265-1269.

19. Zeng XJ. Correlation between mental elasticity, self-efficacy and coping style of kidney transplant recipients and social support. *Nursing Journal of Chinese People's Liberation Army*. 2019;36(5):25-28.

20. Liu K, Jiang XL. A study on the relationship between psychological control sources of kidney transplant recipients and social support. *Chinese Nursing Research*. 2017;35:24529-24532.

21. Demir B, Demir İ. Effects of Illness Perception on Self-Care Agency and Hopelessness Levels in Liver Transplant Patients: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Clin Nurs Res*. 2022 Mar;31(3):473-480.

22. Annema C, Drent G, Roodbol PF, Metselaar HJ, Van Hoek B, Porte RJ, et al. A prospective cohort study on posttraumatic stress disorder in liver transplantation recipients before and after transplantation: Prevalence, symptom occurrence, and intrusive memories. *J Psychosom Res*. 2017;95:88-93.

23. Paslakis G, Beckmann M, Beckebaum S, Klein C, Gräf J, Erim Y. Posttraumatic Stress Disorder, Quality of Life, and the Subjective Experience in Liver Transplant Recipients. *Prog Transplant*. 2018;28(1):70-76.

24. Buursma MP, Tintle NL, Boven E, DeVon HA, Dunn SL. Lack of perceived social support in patients with ischemic heart disease is associated with hopelessness. *Arch Psychiatr Nurs*. 2020;34(2):14-16.

25. Somasundaram RO, Devamani KA. A Comparative Study on Resilience, Perceived Social Support and Hopelessness Among Cancer Patients Treated with Curative and Palliative Care. *Indian J Palliat Care*. 2016;22(2):135-140.

26. Krenzien F, Krezdorn N, Morgül MH, Wiltberger G, Atanasov G, Hau HM, et al. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol*. 2017;55(6):557-563.

# Migren hastalarında beyaz cevher lezyonları: Tek merkez deneyimi

## White matter lesions in migraine patients: A single center experience

Berin Gülatar Türkoğlu<sup>1</sup>, Tülin Tanrıdağ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Academic Hospital, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İletişim:** Berin Gülatar Türkoğlu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD, İstanbul, Türkiye

**e-mail:** berin.gulatar@marmara.edu.tr

**Gönderim Tarihi:** 06 Ocak 2023, **Kabul Tarihi:** 09 Ocak 2023

*Global Migraine & Pain Summit, 6th MENA Meeting, 2-4 November 2022, Antalya'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.*

**ORCID ID:**

BGT 0000-0001-7459-9608

TT 0000-0001-6716-7153

### ÖZET

**Amaç:** Migren, engelliliğe neden olabilen yaygın ve kompleks bir hastalıktır. Migren hastalarının beyin görüntüleme bulguları çoğu zaman normal olsa da beyaz cevher lezyonları tartışmalara yol açmaktadır. Migren özellikleri ve beyaz cevher lezyonları arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada migren hastalarının demografik özellikleri, baş ağrısı özellikleri ile beyaz cevher lezyonları arasındaki olası ilişkiyi incelemek istedik.

**Materyal ve Metotlar:** Ocak 2021 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında baş ağrısı polikliniğimize başvuran 18-55 yaşları arasında olan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastaların beyin magnetik rezonans görüntülemesinde beyaz cevher lezyonları bulunmaktaydı. Major sistemik ve nörolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Demografik veriler ve baş ağrısı özellikleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 25 kadın ve 4 erkek hasta bulunmaktaydı. Ortalama yaş 42,6 olarak hesaplandı. Auralı migreni olan hasta sayısı (n=5), kronik migreni olan hasta sayısı (n=4) olarak kaydedildi. Beyaz cevher lezyonları açısından auralı/aurasız migren veya epizodik/kronik migren alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,296, p=0,511).

**Sonuç:** Retrospektif bu çalışmamızda lezyon lokalizasyonları ile migren tipleri arasındaki ilişki açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, beyaz cevher lezyonları, migren

### SUMMARY

**Aim:** Migraine is a common neurological disorder which can lead to disability. Cranial imaging features of migraine patients are almost normal except controversial white matter lesions. Relationship between migraine features and white matter lesions have not been clearly revealed. The aim of this study is to assess demographic characteristics, headache features of migraine patients and possible relationship between white matter lesions.

**Material and Methods:** We included 29 migraine patients referred to our headache outpatient clinic between January 2021 and August 2022. They were 18 to 55 years of age and had white matter lesions in the magnetic resonance imaging. Patients who had major systemic and neurologic disorders were excluded. Demographic data and headache features were noted.

**Results:** There were 25 female and 4 male patients. The mean age was 42.6 years of age. It is noted that five patients had migraine with aura and four patients had chronic headache. The areas of white matter lesions were similar between the patients migraine with aura/ migraine without aura or chronic/episodic migraine (respectively, p=0.296, p=0.511).

**Conclusion:** In this retrospective study, there was no significant difference in the lesion locations according to the type of migraine.

**Keywords:** Headache, migraine, white matter lesions



## GİRİŞ

Migren, tüm dünyada en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olup Global Burden of Diseases 2019 çalışmasında dünyada engelliliğe neden olan hastalıklar içinde 2. sırada yer almaktadır. Kronik, kompleks fakat tedavi edilebilir bir hastalık olarak migrenin patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Orta şiddetli ve şiddetli ataklarla seyreden migrenin patofizyolojisinde olasılıkla trigeminovasküler sistem aktivasyonunun yattığı düşünülmektedir (1,2).

Migren hastalarının beyin görüntülemelerinin genellikle normal olduğu bilinmekle birlikte tartışmalı beyaz cevher lezyonları (BCL) izlenebilmektedir. BCL, yaş ilerledikçe artabilen, küçük damar hastalığına bağlı kronik iskemi ile ilişkili olduğu düşünülen lezyonlardır (3). BCL ile ilgili bazı çalışmalarda migren alt tipleri, hastalık süresi ve atak sıklığı ile ilişkili olabileceği belirtilse de hastalık patofizyolojisi ve migren alt tipleri ile ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır (4).

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda, beyaz cevher lezyonları olan migren hastalarının, demografik özellikleri ve migren alt tipleri ile BCL arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOTLAR

Çalışmamıza Ocak 2021 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında baş ağrısı polikliniğimize ayaktan başvuran 18-55 yaş aralığında 29 hasta dahil edildi. Tüm hastaların beyin magnetik rezonans görüntülemesinde beyaz cevher lezyonları bulunmakta olup majör sistemik ve/veya nörolojik hastalığı bulunanlar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik verileri, migren alt tipleri

(auralı/aurasız migren, epizodik/kronik migren) ve BCL lokalizasyonları (periventriküler, frontal, frontopariyetal, frontopariyetoooksipital) kaydedildi.

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı verilerin analizinde değerler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. İki ya da daha fazla değişkenin birbirinden bağımsız olup olmadığına ilişkin değerlendirme Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olup Marmara Üniversitesi'nden etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alınmıştır (Çalışmanın Etik Kurul Numarası: 12.2020.889).

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 25 kadın, 4 erkek hastanın yaş ortalaması 42,6 olarak hesaplandı. Auralı migreni olan 5 hasta olup, 4 hastanın da kronik migreni mevcuttu. Migren alt tipleri arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Bu sebeple, lezyon dağılımı açısından yaş faktörü nötralize edilmedi. Bütün hastaların periventriküler ve frontal alanda lezyonları izlenirken bir hastada sadece periventriküler alanda, diğer hastalarda ise frontopariyetal ve frontopariyetoooksipital alanlarda BCL izlenmekteydi. BCL lokalizasyonları ile migrenin auralı ya da aurasız olması arasında ve epizodik ya da kronik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (sırasıyla,  $p=0,296$ ,  $p=0,511$ ) Ayrıca BCL'nin frontal alanlarda daha sık olduğunu, pariyetal ve oksipital alanlarda giderek sıklığın azaldığı tespit edildi (frontal (n:25) > pariyetal (n:22) > oksipital (n:17), (Tablo 2 ve Tablo 3).

**Tablo 1.** Migren alt tiplerine göre yaş ortalamaları

Periyodisite	n	Ortalama	Standart deviyasyon	p	
Epizodik	25	42,32	0,996	0,737	
Kronik	4	44,25	0,974		
Aura	Var	5	44,6	1,066	0,556
	Yok	24	42,16	0,978	

**Tablo 2.** Aura ile lezyon lokalizasyonu ilişkisi

Lokalizasyon	Frontal	Frontopariyetal	Frontopariyetoooksipital
Aurasız	n:3 (%13)	n:3 (%13)	n:17 (%73.9)
Auralı	n:0 (%0)	n:2 (%40)	n:3 (%60)

Ki-kare testi,  $p=0.296$

**Tablo 3.** Periyodisite ve lezyon lokalizasyonu ilişkisi

Lokalizasyon	Frontal	Frontopariyetal	Frontopariyetookspital
Epizodik	n:3 (%12)	n:5 (%20)	n:17 (%68)
Kronik	n:0 (%0)	n:0 (%0)	n:3 (%100)

Ki-kare testi,  $p=0.511$

## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda migren hastalarında kesitsel olarak daha sık olduğu düşünülen (5) BCL'nin, başağrısı karakterleri ve migren alt tiplerine göre değişiklik gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık. Atakların iskemik ve nöroinflamatuvar mekanizmalarla geliştiği öne sürülen patoloji perspektifli bir çalışmada, auralı migreni olan ve atak sıklığı yüksek olan hastalarda ve 2018 yılında yapılan başka bir çalışmada da auralı migren ve şiddetli atakları olan hastalarda BCL'nin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (6,7). Tedaviye cevabın da değerlendirildiği 500 migrenli hastada yapılan kesitsel çalışmada ileri yaş, hastalık süresi uzun, atak şiddeti yüksek ve tedaviye cevapsız hastalarda BCL Scheltens skorlarının daha yüksek olduğu ayrıca, aura, kusma ve sersemliğin BCL için yordayıcı olduğu saptanmıştır (8).

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda hastaların atak şiddetlerinin ve hastalık süresinin yer almaması bu açıdan kısıtlılık yaratmaktadır. Fakat auralı migreni ya da kronik migreni olan hastalarımızda BCL'nin daha sık olduğu yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmadı. BCL yerleşimi ile ilgili Dobrynina ve ark'nın 92 migren hastasıyla yaptığı çalışmada lezyonların en sık frontal alanda izlendiği ve migren alt tipleri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur (9). BCL açısından risk faktörlerinin araştırıldığı daha önce bahsedilen bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (4). Bizim çalışmamızda BCL'nin literatürle uyumlu olarak frontal alanlarda daha sık olduğunu, pariyetal ve oksipital alanlarda giderek sıklığın azaldığı tespit edildi.

BCL lokalizasyonu ve migren alt tipleri ile ilişki açısından karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların atak sıklığı ve şiddetine ulaşamaması sebebiyle kısıtlılıkları bulunmaktadır. Geniş örneklem grubu ve BCL olmayan migren hastalarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: BGT, TT; Veri Toplama: BGT; Veri Analizi/Yorumlama: BGT; Yazı Taslağı: BGT; İçeriğin Eleştirel İncelemesi: BGT, TT; Son Onay ve Sorumluluk: BGT, TT; Süpervizyon: TT

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, et al. The international classification of headache disorders, (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
- Recober A. Pathophysiology of migraine. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2021;27(3):586-596.
- Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. Nature Reviews Neurology. 2015;11(3):157-165.
- Al-Hashel JY, Alroughani R, Gad K, Al-Sarraf L, Ahmed SF. Risk factors of white matter hyperintensities in migraine patients. BMC neurology. 2022;22(1):1-9.
- Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, et al. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. Neurology. 2013;81(15):1308-1313.
- Negm M, Housseini AM, Abdelfatah M, Asran A. Relation between migraine pattern and white matter hyperintensities in brain magnetic resonance imaging. The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery. 2018;54(1):1-8.
- Eikermann-Haerter K, Huang SY. White matter lesions in migraine. The American journal of pathology. 2021;191(11):1955-1962.
- Ahmed SR, Mohamed AAM, Salem HH, Helmy S, Moustafa RR, Borham SMF. Association of white matter hyperintensities with migraine phenotypes and response to treatment. Acta Neurologica Belgica. 2022:1-9.
- Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanova MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S, et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. Scientific Reports. 2021;11(1):1-9.

# Evaluation of the frequency of vitamin D deficiency and its relationship with disease involvement in patients with systemic sclerosis

## Sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığı ve hastalık tutulumları ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Kezban Armagan Alpturker<sup>1</sup>, Ozgul Soysal Gunduz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mengucek Gazi Training and Research Hospital, Departments Of Rheumatology, Erzincan, Turkey

<sup>2</sup>Celal Bayar University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Manisa, Turkey

**Correspondence:** Kezban Armagan Alpturker

Mengucek Gazi Training and Research Hospital, Departments Of Rheumatology, Erzincan, Turkey

**e-mail:** kezban887@gmail.com

**ORCID ID:**

KA 0000-0001-7380-6097

OSG 0000-0002-8149-9311

**Submitted Date:** 13 January 2023, **Accepted Date:** 01 March 2023

### SUMMARY

**Aim:** Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by vasculopathy, visceral and cutaneous fibrosis. Vitamin D has various functions in the immunological system and different studies have shown a potential role in triggering autoimmune diseases. Patients with systemic sclerosis may present with low serum vitamin D levels, but the relationship between low vitamin D levels and disease and clinical manifestations is still unclear. Our aim is to determine the frequency of vitamin D deficiency in patients with scleroderma and to analyze the relationship between vitamin D concentration and organ involvement in systemic sclerosis.

**Material and Methods:** This study retrospectively scanned the files of 54 patients with systemic sclerosis and compared them with the control group. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D were measured and the two groups and systemic sclerosis subgroups were compared. Systemic sclerosis subgroups were also analyzed for organ involvement.

**Results:** Fifty-four systemic sclerosis patients (49 females, mean age 53.25±10.77 years, and the median disease duration 8 (1-25) years) and 50 controls (45 females, mean age 51.02±9.14 years) were included. In the systemic sclerosis group, seven patients (12.9%) had severe vitamin D deficiency (<5 ng/ml) and 46 patients (85.1%) had vitamin D deficiency (20-5 ng/ml), while optimal vitamin D level was not found. There was a significant decrease in vitamin D in the patient group compared to the healthy control (p=0.001). There was no significant difference in the analysis of systemic sclerosis subgroups except for pulmonary involvement (p=0.019) and DLCO (p=0.023). The correlation between 25-hydroxyvitamin D concentration and age, acute phase reactants, autoantibody profile, degree of skin involvement, disease activity and respiratory tests, and vitamin D was not found.

**Conclusion:** Serum vitamin D concentrations of patients with systemic sclerosis were significantly lower than healthy controls. There was no significant correlation between skin involvement, disease activity, and 25-hydroxyvitamin D level.

**Keywords:** 25-hydroxyvitamin D, pulmonary involvement, skin involvement, systemic sclerosis

### ÖZET

**Amaç:** Sistemik skleroz, vaskülopati, visseral ve kutanöz fibrozis ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. D vitamini immünolojik sistemde çeşitli işlevleri vardır ve farklı çalışmalar otoimmün hastalıkları tetiklemede potansiyel bir rolü olduğunu göstermiştir. Sistemik sklerozlu hastalar düşük serum D vitamini seviyeleri ile başvurabilirler, ancak vitamin D düşüklüğü ile hastalık ve klinik belirti arasındaki ilişki hala belirsizdir. Amacımız, sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığını belirlemek ve D vitamini konsantrasyonu ile sistemik sklerozun organ tutulumu ile arasındaki ilişkileri analiz etmektir.

**Materyal ve Metotlar:** Bu çalışmada retrospektif olarak 54 Sistemik skleroz tanılı hastanın dosyası tarandı. Kontrol grubu olarak da metabolik kemik hastalığı ve romatolojik öyküsü bulunmayan 50 sağlıklı gönüllü alındı. D vitamini durumu, 25-hidroksivitamin D serum seviyeleri ölçülerek değerlendirildi. Skleroderma hastaları alt grupları ve organ tutulumu açısından veriler analiz edildi.

**Bulgular:** Elli dört sistemik skleroz hastası (49 kadın, ortalama yaş 53,25±10,77 yıl ve hastalık süresi 8 (1-25) yıl) ve 50 kontrol (45 kadın, ortalama yaş 51,02±9,14 yıl) dahil edildi. Sistemik skleroz grubunda ortalama D vitamini düzeyi 11,35±4,09 ng/dL idi. Yedi hastada (%12,9) ağır D vitamini eksikliği (<5 ng/ml) ve 46 hastada (%85,1) D vitamini eksikliği (20-5 ng/ml) varken optimal yeterli D vitamini düzeyi saptanmadı. Sağlıklı kontrolle kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak D vitamini düşüklüğü saptandı (p=0,001). Sistemik skleroz alt gruplarındaki analizde pulmoner tutulum (p=0,019) ve DLCO (p=0,023) dışında anlamlı fark yoktu. 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ile yaş, akut faz reaktanları, otoantikor profili, cilt tutulumunun derecesi, hastalık aktivitesi ve solunum testleri ile D vitamini arasındaki korelasyon bakıldı, anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Sistemik skleroz hastalarının serum D vitamini konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşüktü. Cilt tutulumu, hastalık aktivitesi ile 25-hidroksivitamin D düzeyi arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** 25-hidroksivitamin D, cilt tutulumu, pulmoner tutulum, sistemik skleroz

## INTRODUCTION

Although the etiology of Systemic Sclerosis (SSc) is not known exactly, it progresses with multi-organ involvement; it is a chronic disease characterized by vasculopathy, fibrosis and autoimmunity affecting the connective tissue (1).

It is manifested by clinical findings that occur with connective tissue accumulation and skin thickening (scleroderma) due to fibrosis, involvement of organs such as lung, gastrointestinal system (GIS), kidney and heart. Although the most common clinical finding is skin involvement, it can lead to serious loss of function due to the involvement of the internal organs (2,3).

Vitamin D is a vitamin that increases intestinal calcium absorption and has effects on bone storage and bone resorption (4). In recent years, a role of vitamin D as a regulator of the immune system has been proposed and its deficiency has been observed in many autoimmune diseases, including type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and systemic rheumatic disorders such as rheumatoid arthritis, SLE, and SSc (5). In some studies, the immunosuppressive effects of vitamin D are mainly by inhibiting T helper-1 (Th1) lymphocytes and proinflammatory cytokines such as Interleukin (IL)-6 and IL-17 and stimulating the production of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10). indicated is indicated. Therefore, vitamin D seems to play a protective role in the development of autoimmunity due to its immunomodulatory effects. In addition, vitamin D has antifibrotic properties. Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) is thought to have this property by inhibiting profibrotic skin and lung fibroblasts (6,7).

Many factors have been reported that may affect the onset and disease process of SSc, which has an autoimmune character; In recent studies, one of these factors is seen as low serum vitamin D level (8). Due to the immunomodulatory and antifibrotic effects of vitamin D, it is thought to be related to pathophysiological mechanisms such as active autoimmunity, peripheral vasculopathy and fibrosis that cause SSc (9). Vitamin D malabsorption can also lead to low 25 (OH) vitamin D levels. Therefore vitamin D levels are very common in SSc and inversely proportional to disease activity, and it is also reported to have a modulating feature on the disease (8,10).

Because of the very different clinical manifestations of the disease, low vitamin D levels in SSc may be associated with different systemic manifestations of the disease, SSc activity and severity, or disease subtype. For this purpose, we wanted to compare the difference in vitamin levels with the control group and also to evaluate a possible relationship between different clinical features in subtypes and organ involvement.

## MATERIAL AND METHODS

### **Patient and Control Group**

In this retrospective, cross-sectional study, 54 patients (49 female, 5 male) SSc patients who applied to our rheumatology outpatient clinics between May 2020 and May 2022 and 50 (45 females, 5 males) healthy control with similar demographic characteristics as the patient group was included. According to the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) 2013 criteria, the patients with a score of 9 and above were classified as SSc (11). Fifty healthy volunteers (45 females, 5 males) over 18 years of age, who had not had any systemic additional disease and had not received vitamin D replacement in the last 3 months, and who had a serum vitamin D test, who came to the Physical Medicine and Rehabilitation Algology outpatient clinic for any reason, were included. Patients who had a history of taking vitamin D supplements in the last 3 months and who had kidney failure, liver disease, or endocrinological disease that would affect vitamin D metabolism were excluded from the study. Two groups homogeneous in terms of age and gender were formed.

This study was carried out with the permission of Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Clinical Researches Ethics Committee (Date: 30.05.2022, Decision No. E-85252386-050.04.04-313927). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki. Necessary information about the scales to be applied, physical examination, blood sample was given to all patients, and a written consent form was obtained.

Patient files were reviewed retrospectively. Demographic information of the patients, other comorbidities, treatments they are receiving, physical examination findings between the specified dates, laboratory features such as complete blood count, parathormone (PTH), calcium, phosphorus, creatinine 25 (OH) vitamin D levels can be accessed via the computer system and taken from the records in the polyclinic file. Patients whose file information could not be accessed from the hospital registry system were excluded from the study.

### **Measurement of serum 25 (OH) vitamin D levels**

In the biochemistry laboratory of our hospital, 25 (OH) vitamin D levels in serum were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (25-Hydroxyvitamin D total ELISA test; ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens, Germany. 25 (OH) vitamin D level between 21 and 29 ng/ml "Vitamin D deficiency", between 5-20 ng/ml "Vitamin D deficiency", between <5 ng/ml "severe vitamin D deficiency",  $\geq 30$  ng/ml was defined as "adequate vitamin D level" (11).

Anti-nuclear antibodies (ANA) of the patients were examined by indirect fluorescent antibody (IFA) (hep-

2 cells) and other antibodies including anti-centromere antibodies, Anti-Scl 70 (Topoisomerase 1), Anti-centromere antibody (ACA), SSA/ Ro, SSB/La, anti-Sm-RNP were measured by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (ELISA method. ANA titer above 1/160 was considered significant.

Pulmonary involvement findings (ground glass, honeycomb image) were evaluated with high-resolution thin-section chest tomography (HRCT), and forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) were evaluated in pulmonary function test.

Skin thickness was assessed using the Modified Rodnan Skin Score (mRSS). In mRSS measurement, the whole skin area is divided into 17 different regions (fingers, hands, forearms, upper arms, face, chest, abdomen, upper legs, lower legs and feet) and the score of each area is calculated by manual palpation. Skin index finger on palpation gently squeezed or rolled between thumb and thumb. Scoring is done by giving a score between 0 and 3. The skin is scored as 0=Normal, 1=Mild thickening, 2=Moderate thickening and 3=Severe thickening according to the degree of thickness, and the maximum score is 51. The total skin score is obtained by summing the skin score of each region (12).

Disease activity was developed by the European Scleroderma Study Group (EScSG), in order to distinguish between active and inactive disease, a scoring system consisting of ten criteria and evaluated over 10 points, which is the total activity index, was determined. As determined initially, this weighted 10-point activity index records activity in individual organs or systems. In this study, activity scoring and EScSG were calculated by the activity measurement method. The patients with cut-off point  $\geq 2.5$  were accepted to have the active disease (13).

### Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 package program Continuous variables were expressed as mean $\pm$ sd and categorical variables as percentages Normal distribution of continuous variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov test Independent samples t-test or Mann Whitney test for continuous variables U-test was used appropriately Correlation between data was analyzed by Spearman and Pearson correlation analysis (r-value). Categorical variables of patients and healthy volunteers were chi-square ( $\chi^2$ ) test. The significance threshold was set at 0.05. Two-sided p-values are presented throughout.

### RESULTS

Fifty-four patients meeting ACR-EULAR 2013 classification criteria were included in the SSc group and 49 (88.9%) were female. The female gender was dominant in both groups. The mean age was 53.25 $\pm$ 10.77 (18-70) years in

the SSc group and the median diagnosis duration of the patients was calculated as 8 (1-25) years. The demographic findings of the patients, other comorbid chronic diseases, and other treatments they are receiving are presented in Table 1.

There was a significant difference between the groups in smoking status ( $p=0.001$ ), PTH level 84.48 $\pm$ 17.49 pg/mL ( $p=0.001$ ), CRP ( $p=0.010$ ), and ESH ( $p=0.009$ ) values (Table 1).

The 25 (OH) vitamin D levels in the group diagnosed with systemic scleroderma was 11.35 $\pm$ 4.09 ng/ml (2.5-71.90) and was significantly lower than the control group ( $p=0.001$ ).

In the scleroderma group, 7 patients (12.9%) had severe vitamin D deficiency ( $<5$  ng/ml), 46 patients (85.1%) had vitamin D deficiency (20-5 ng/ml), 1 patient (1.8%) had vitamin D deficiency (29-21 ng/ml) was detected. A comparison with the control group is given in Table 2.

Demographic and laboratory data of systemic sclerosis subgroups (limited and diffuse) are given in Table 3. There was a significant difference between the groups with regard to pulmonary involvement (ground glass changes) ( $p=0.019$ ).

When the antinuclear antibody staining pattern was examined, granular staining was observed more frequently in 21 patients (70%) in the dSSc group and in 17 patients (70.8%) in the ISSc group. The number of patients with positive anti-centromere antibodies was 20 (37.0%). Anti-Scl 70 antibody was positive in 24 (44.4%) patients. Considering the frequency of digital ulcers, it was found in 5 (16.6%) patients in the dSSc group. In the dSSc group, 16 (53.3%) patients had sclerodactyly, and 23 (76.6 %) patients in this group had ground glass changes on HRCT, and 7 (23.3%) patients had honeycombing.

Considering other accompanying systemic diseases and clinical conditions, 16 (29.6%) of the patients had hypertension, 14 (25.9%) had cardiovascular disease, 6 (11.1%) had hyperlipidemia and 8 (14.8%) had asthma.

Considering the treatments, calcium channel blocker in 40 patients (74%), bosentan in 4 patients (7.4%), sildenafil in 2 patients (3.7%), steroid in 20 patients (37%), immunosuppressive drug (azathioprine, mycophenolate mofetil, rituximab, and cyclophosphamide) in 27 patients (50%), were used.

When the laboratory data in the Systemic sclerosis group were analyzed in terms of the correlation between organ involvement and activities, no significant correlation was found ( $p>0.05$ , Table 4). Only, 25 (OH) vitamin D levels are inversely correlated with PTH ( $p=0.001$ , Table 4).

**Table 1.** Demographic and clinical data of Systemic sclerosis and control patients

Parameters	Control (n:50)	Scleroderma (n:54)	p
Age (years, Mean±SD)	51.02 ± 9.14	53.25 ± 10.77	0.259
Gender (F) (n, %)	45 (90%)	49 (91%)	0.898
Smoking (n, %)			
Current smoker	13 (26%)	6 (11.1%)	0.001
Former smoker	20 (40%)	17 (31.4%)	
Never smoked	17 (34%)	39 (72.2%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.19 ± 1.89	25.89 ± 4.84	0.649
Hgb (g/dL)	12.84 ± 0.99	12.54 ± 1.54	0.256
Albumin (g/dL)	4.24 ± 0.47	4.34 ± 0.45	0.934
CRP (mg/dL)	0.39 ± 0.27	1.24 ± 2.27	0.010
ESR (mm/h)	22.04 ± 18.75	33.38 ± 24.3	0.009
Ca (mg/dl)	9.34 ± 1.26	8.89 ± 0.53	0.024
P (mg/dl)	3.62 ± 0.58	3.65 ± 0.53	0.803
PTH (pg/ml)	67.14 ± 14.79	84.48 ± 17.49	0.001
ALP (u/lt)	59.85 ± 33.46	64.21 ± 22.83	0.102
25 (OH) vitamin D (ng/ml)	22.36 ± 4.50	11.35 ± 4.09	0.001

\*BMI: Body Mass Index, Hgb: Hemoglobin, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP : C-reactive protein Ca: calcium; P: phosphorus;

ALP: alkaline phosphatase, PTH: parathormone, 25 (OH) vitamin D :25-hydroxyvitamin D, (Mean±SD: Mean ± standard deviation was considered significant at p<0.05)

**Table 2.** 25-hydroxyvitamin D levels of Systemic sclerosis and control patients

25-hydroxyvitamin D levels	Systemic sclerosis (n:54)	Control (n:50)	p
Sufficient level of Vitamin D (>30 ng/ml)	0	2	0.001
Vitamin D insufficiency (29 – 21 ng/ml)	1	31	
Vitamin D deficiency (20 – 5 ng/ml)	46	17	
Severe Vitamin D deficiency (<5 ng/ml)	7	0	

\*Mean±SD: Mean ± standard deviation was considered significant at p<0.05

**Table 3.** Laboratory data of Scleroderma patients

Parameters	Localized Scleroderma (lSSc) n:24	Diffuse scleroderma (dSSc) n:30	p
Age (years, Mean±SD)	53.16 ± 8.54	53.33 ± 12.42	0.956
Gender (F) (n, %)	22 (91.6%)	27 (90%)	0.838
Disease duration(years)	8.0 (1-20)	8.0 (3-25)	0.976
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.39 ± 4.68	25.44 ± 4.90	0.476
Smoking (n, %)			
Current smoker	3 (12.5%)	3(10%)	0.355
Former smoker	10(41.7%)	7(23.3%)	
Never smoked	11(45.8%)	25(66.7%)	
ESR (mm/hr)	39.2 ± 26.54	28.80 ± 2.15	0.118
CRP (mg/dL)	1.47 ± 2.97	1.05 ± 1.54	0.506
25 (OH) vitamin D (ng/ml)	11.79 ± 4.43	11.00 ± 3.84	0.485
FVC (%)	94.86 ± 43.14	81.40 ± 9.84	0.103
DLCO (%)	72.8 ± 4.80	68.6 ± 5.40	0.023
Pulmonary involvement (ground glass changes) n (%)	6 (25%)	17 (56.6%)	0.019
mRSS	22.50 ± 12.68	20.90 ± 13.05	0.652
EScSG activity index	3.12 ± 2.09	3.53 ± 2.23	0.638

\*ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, 25 (OH) vitamin D: 25-Hydroxyvitamin D, FVC: Forced Vital Capacity,

DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide mRSS: Modified Rodnan Skin Score, EScSG: European Scleroderma Study Group

**Table 4.** Correlation of vitamin D with demographic and clinical disease variables in patients with scleroderma

Variables	r	p
Age (years)	-0.046	0.108
ESR (mm/hour)	-0.040	0.742
CRP (mg/dL)	0.105	0.439
Smoking	0.124	0.374
PTH level	-0.483	0.001
ANA positivity	-0.114	0.412
Anti-SCL70 antibody	-0.127	0.510
mRSS	-0.086	0.534
FVC (%)	-0.113	0.418
DLCO (%)	-0.289	0.326
EScSG activity index	-0.108	0.089

\*ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein PTH: parathyroid hormone ANA: Antinuclear Antibody, FVC: Forced Vital Capacity, mRSS: Modified Rodnan Skin Score, DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxid, EScSG : European Scleroderma Study Group

## DISCUSSION

In this study, we evaluated the frequency of low 25 (OH) vitamin D levels in SSc patients, the difference between vitamin levels in disease subgroups, and possible relationships with clinical features of the disease.

Vitamin D is known as the basic hormone that controls bone metabolism by providing calcium and phosphorus balance (14). Since 90-95% of vitamin D is synthesized in the skin with the effect of sunlight, its deficiency can be seen frequently in diseases with skin involvement. In addition, gastrointestinal absorption also affects vitamin D levels (11). In some recent studies, it has been stated that vitamin D replacement may be effective in preventing disease activation and progression in rheumatoid arthritis patients (15,16). Similarly, it has been shown that there is a correlation between disease activity and acute phase reactant serum concentrations and vitamin D serum levels (17).

The relationship between vitamin D and SSc is a controversial issue, and it is still unclear whether vitamin D is a cause, an accelerating factor, or a consequence of SSc. Serum 25-(OH) D acts as a negative acute phase reactant with effects for acute and chronic inflammatory diseases, and decreases in vitamin D levels are observed as a result of the error (18). In our study, we did not find a significant correlation between 25-(OH) D and ESR and CRP.

Due to its immunomodulatory and antifibrotic effects, vitamin D is thought to have an important role in the pathogenesis and treatment process of SSc (10,18). Insufficient vitamin D status in scleroderma patients appears to be associated with skin or mucosal thickening resulting in inadequate uptake and absorption (19,20). In our results, we found that SSc patients had significantly lower vitamin D levels compared to the healthy group.

Skin involvement is an indicator of disease activity, severity, and prognosis. Extensive skin fibrosis, as well as excessive and excessive skin thickening, and severe visceral involvement, are associated with a poor prognosis. In a retrospective cohort study, Arnson et al. found a negative correlation between vitamin D concentrations and age ( $p < 0.05$ ), while many other studies were unable to demonstrate any correlation between serum vitamin D and age, gender, body mass index (BMI), and therapy in SSc (21). In our study, when the relationship between age, acute phase reactants, disease duration, and smoking was examined, no significant correlation was found between vitamin D levels.

In the studies by Giuggioli et al it was suggested that the most important cause of vitamin D deficiency in scleroderma patients is fibrosis of the skin, which contributes to active vitamin D synthesis (22). We could not find a significant correlation between vitamin D level and mRSS.

In a study, when the potential relationship between vitamin D levels and the clinical phenotype of SSc was examined more closely, no significant difference was found in 25 (OH) vitamin D levels in most studies, regardless of disease subtype (23). However, An et al lower serum vitamin D levels were found in SSc compared to healthy controls and in dSSc compared to ISSc. It is reported that patients with low vitamin D levels have the more severe diseases than those with optimal vitamin D levels. There was no difference between subgroups in clinical features such as Rodnan score, gastrointestinal ulcer, pulmonary involvement, or systolic arterial pressure among SSc patients with vitamin D deficiency (24).

The link between abnormal serum vitamin D and serological specificities in SSc is still under investigation. In contrast, Gambichler et al. It showed that there was no significant relationship between vitamin D and antinuclear

autoantibodies (25). In our study, antibody titer and staining patterns were also examined, but no significant correlation was found between ANA positivity and vitamin D level.

Some studies have focused on statistically significant relationships between vitamin D and parathyroid hormone (PTH), not only in healthy individuals but also in SSc patients. Furthermore, Hax et al demonstrated that 25 (OH) vitamin D levels are inversely correlated with PTH (26). In this study, it was found to be negatively correlated in the SSc group as we expected.

Pulmonary involvement in scleroderma is an important cause of morbidity and mortality. Especially in the diffuse form, the development of lung fibrosis seriously affects the functional status of the patient. In a study in the literature, serum levels of vitamin D were found to be inversely correlated with disease activity, especially lung involvement in scleroderma (21,27). In some studies, it has been stated that vitamin D is also effective on the transdifferentiation of lung epithelial cells to myofibroblasts. In some studies, it has been shown that lung involvement is more severe in patients with vitamin D deficiency. More severe lung disease in SSc patients with low vitamin D levels may provide a plausible explanation (28,29).

In our study, we had 23 patients with a ground-glass appearance when viewed with HRCT for pulmonary involvement. It was seen in 17 (56.6%) patients in the dSSc group, and there was a significantly higher rate of involvement compared to the lSSc group. In the evaluation of respiratory function, although FVC decreased in the diffuse SSc group, its mean value was  $81.40 \pm 9.84$ . There was a significant difference between the two groups in DLCO ( $p=0.023$ ). However, we could not find a significant correlation between FVC, DLCO and 25 (OH) vitamin D levels in this study.

Vacca et al emphasized a significant negative correlation between vitamin D and the European Disease Activity Score (22). Lower levels of vitamin D are usually seen in active disease. Therefore, lower vitamin D levels are frequently seen in SSc, an inflammatory disease, and higher doses are needed for replacement therapy, especially in patients with high inflammatory activity or severe disease (30,31). In this study, there was no significant correlation between the EScSG activity index and vitamin D level.

Systemic scleroderma is a rare disease, but vitamin D levels are often low due to severe organ involvement. In this study, we analyzed the clinical and laboratory status of our patients in many ways by comparing them with healthy controls.

#### LIMITATION

A limitation is that it is a retrospective study. Another point is that scleroderma is a rare rheumatologic disease and the

number of patients followed up in our outpatient clinic was lower than in other rheumatologic patient groups. There is a need for a larger sample to determine the frequency of vitamin D deficiency and a prospective study to evaluate its relationship with disease severity.

#### CONCLUSION

In our study, we showed that patients with scleroderma exhibit lower levels of vitamin D compared to healthy controls. When patients with diffuse SSc and patients with limited SSc were compared, there was no significant difference between vitamin levels. There was no significant correlation between skin involvement, respiratory functions, disease activity and 25 (OH) vitamin D levels.

Patients with scleroderma often have low 25 (OH) vitamin D levels due to skin and gastrointestinal involvement, so they require higher doses instead of standard-dose treatments. We wanted to emphasize the importance of being careful in terms of vitamin D replacement and making the necessary replacement by measuring 25 (OH) vitamin D levels at regular intervals.

**Patient Consent for Publication:** Written informed consent was obtained from each patient.

**Data Sharing Statement:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments:** To Dr. Natig Alimov, Department of Internal Medicine, Ege Ozel Yasam Hospital, Izmir.

**Author Contributions:** Working Concept/Design: KAA, OSG, Data Collection: KAA, OSG, Data Analysis/Interpretation: KAA, OSG, Text Draft: KAA, OSG, Critical Review of Content: KAA, OSG, Final Approval and Responsibility: KAA, OSG, Material and technical support: KAA, OSG, Supervision: KAA, OSG.

**Conflict of Interest:** The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

#### REFERENCES

1. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME, editors. The immunobiology of systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.
2. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Martín J. Immunogenetics of systemic sclerosis: defining heritability, functional variants and shared-autoimmunity pathways. Journal of autoimmunity. 2015;64:53-65.
3. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Update on the etiopathogenesis of systemic sclerosis. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition). 2013;53(6):516-524.



4. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Pandemic era: vitamin D deficiency and insufficiency. 2014.
5. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1618.
6. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(2):127-136.
7. Sezgin G, Ozturk G, Turkal R, Caykara B. Vitamin D levels of outpatients admitted to a University Hospital in the Marmara Region of Turkey over 3 years. *Journal of Medical Biochemistry*. 2019;38(2):181.
8. Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2017;36(3):583-590.
9. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *Journal of Endocrinology*. 2009;200(2):207-221.
10. Bivona G, Agnello L, Pivetti A, Milano S, Scazzone C, Sasso BL, et al. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: true or fake? *Clinica Chimica Acta*. 2016;458:115-119.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-281.
12. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2017;2(1):11-18.
13. Hudson M, Steele R, Baron M, Group CSR, editors. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.
14. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*. 2008;6(1):23-31.
15. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(10):976-989.
16. Ishikawa LLW, Colavite PM, Fraga-Silva TFdC, Mimura LAN, França TGD, Zorzella-Pezavento SFG, et al. Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;52(3):373-388.
17. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1419-1425.
18. Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, Bechervaise J, Razavi C, Thomas OL, et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. *J Clin Pathol*. 2013;66(7):620-622.
19. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2143-2149.
20. Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, Ghio M, Paolino S, Pizzorni C, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179062.
21. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):490-494.
22. Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):1924-1929. doi: 10.3899/jrheum.081287. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648299.
23. Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, Caramaschi P, Orsolini G, Gatti D, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1041-1045.
24. An L, Sun MH, Chen F, Li JR. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3119-3125.
25. Diaconu AD, Ostafie I, Ceasovschiu A, Şorodoc V, Lionte C, Ancuţa C, et al. Role of Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *J Immunol Res*. 2021;2021:9782994.
26. Hax V, Gasparin AA, Schneider L, Monticielo OA, Soares HMF, do Amaral Streit M, et al. Vitamin D and cytokine profiles in patients with systemic sclerosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020;26(7):289-294.
27. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):545-554.
28. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118(3):142-150.
29. Atteritano M, Santoro D, Corallo G, Visalli E, Buemi M, Catalano A, et al. Skin Involvement and Pulmonary Hypertension Are Associated with Vitamin D Insufficiency in Scleroderma. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12).
30. Schneider L, Hax V, Monticielo O, Macedo TF, Barreto RKM, Marcondes NA, et al. Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):34.
31. Gupta S, Mahajan VK, Yadav RS, Mehta KS, Bhushan S, Chauhan PS, et al. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(4):250-255.

# Acil servise başvuran pediatrik travma olgularının değerlendirilmesi

## Evaluation of pediatric trauma cases admitted to the emergency department

Emrah Çelik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBU Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Kocaeli, Türkiye

İletişim: Emrah Çelik

SBU Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Kocaeli, Türkiye

e-mail: dr.emrahcelik@gmail.com

Gönderim Tarihi: 03 Şubat 2023, Kabul Tarihi: 16 Nisan 2023

ORCID ID: EÇ 0000-0001-6356-0804

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine travma nedeniyle başvuran 18 yaş altındaki çocuk hastaların demografik, epidemiyolojik özelliklerini, takip ve tedavi sonuçlarını saptayarak ulusal verilerimize katkıda bulunmaktır.

**Materyal ve Metotlar:** Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 1 Mayıs 2021- 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında travma nedeniyle başvuran 18 yaş altı çocuk hastaların dosyaları ve hastane kayıt defteri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, ay, yaralanma yeri (ev, okul veya okul dışında), travma sebepleri (düşme, trafik kazası, yabancı cisimle kesi, yanık), vücutta yaralanma bölgeleri (kafa, toraks, abdomen, alt ve üst ekstremiteler, çoklu), konsültasyonlar, acil serviste yapılan işlemler, yatış, taburculuk ve mortalite oranları gibi özellikleri kaydedildi. İstatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil olan 310 hastanın çoğu erkekti (n=198, %63,9) ve Nisan- Mayıs aylarında başvuru sayısı yüksekti (n=104, %33,6). Okul dışında yaralanma oranı (n=143; % 46,1) okuldaki yaralanmalara (n=48; % 15,5) göre daha fazla idi. Oluş şekli incelendiğinde düşme (%68,2), yanık (12,9) ve trafik kazası olgularının (%6,7) daha sık olduğu gözlemlendi. En çok ekstremitelerde yaralanması (%62,9) tespit edilirken kafa yaralanmaları (%16,1) ikinci sıklıktaydı. Çalışmaya alınan hastaların 178'inin (%57,4) acil serviste takip ve tedavisi yapıldıktan sonra taburcu edildiği, 132 hastanın (%42,6) hastaneye yatırılarak tedavi edildiği ve 1 hastanın ex olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Okul çağı çocuk yaralanmalarının büyük bir kısmının nedeni önlenilebilir bir sebep olan düşmelerdir. Çocukların yaşadıkları yerlerde güvenlik için koruyucu önlemler yaralanmaları azaltabilir. Çocuklar ve anne-babalar başta olmak üzere okullarda ve diğer mekanlarda kazalardan korunma eğitimleri verilmesi, sağlam altyapılı ve güvenli oyun ve spor sahalarının yapılması kaza ve yaralanma oranlarını azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, çocuk, mortalite, travma

### SUMMARY

**Aim:** The aim of the study is to contribute to our national data by determining the demographic, epidemiological characteristics, follow-up and treatment results of pediatric patients under the age of 18 who applied to the Emergency Service of Kocaeli Derince Training and Research Hospital due to trauma.

**Material and Methods:** The files and hospital registry of pediatric patients under the age of 18 who applied to Kocaeli Derince Training and Research Hospital Emergency Service between 1 May 2021 and 1 May 2022 due to trauma were retrospectively analyzed. Age, gender, month, place of injury (outside home, school or school), causes of trauma (fall, traffic accident, incision with foreign body, burn), injury sites in the body (head, thorax, abdomen, lower and upper extremities, multiple), Features such as consultations, procedures performed in the emergency department, hospitalization, discharge and mortality rates were recorded. Statistical analyzes were made.

**Results:** Most of the 310 patients included in the study were male (n=198, 63.9%), and the number of admissions was high in April-May (n=104, 33.6%). The rate of injuries outside of school (n=143; 46.1%) was higher than injuries at school (n=48; 15.5%). When the way of formation was examined, it was observed that the cases of falls (68.2%), burns (12.9%) and traffic accidents (6.7%) were more common. Extremity injuries were the most common (62.9%), while head injuries (16.1%) were the second most common. It was determined that 178 (57.4%) of the patients included in the study were discharged after being followed up and treated in the emergency department, 132 patients (42.6%) were hospitalized and treated, and 1 patient died.

**Conclusion:** Most of the school-age children's injuries are caused by falls, which is a preventable cause. Protective measures for safety where children live can reduce injuries. Providing training on prevention from accidents in schools and other places, especially for children and parents, and the construction of safe and well-structured playgrounds and sports fields will reduce accident and injury rates.

**Keywords:** Child, emergency service, mortality, trauma

## GİRİŞ

Travma tüm yaşlarda önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır. Çocukluk çağı travmaları da ölümlerin ve sakatlıkların en sık sebebidir (1). Çocukların yaşları ile orantılı olarak buldukları ortamlar, fiziksel yapıları ve zevkleri değiştiği travmaların mekanizmaları ve tipleri de değişir. Çocuklarda en sık travma nedenleri düşme, araç içi ve dışı trafik kazaları, bisiklet kazaları, suda boğulma, yanıklar, darp, zehirlenme, elektrik çarpması ve çocuk istismarı olarak bildirilmektedir (2).

Çocukluk çağında bu kadar ölümcül ve sekellere sebep olabilen travmaların oluş nedenleri, yaş dağılımları ve tedavi algoritmaları açısından iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Çocukların yaş dağılımlarına göre travma mekanizmaları ve travma bölgeleri de farklılık göstermektedir. Yaş dağılımlarının özelliklerinin bilinmesinin, hastaya yaklaşımda sağlık ekibine kolaylık sağlayacağı belirtilmektedir (3).

Şehirler arası kara yolu trafiğinin kavşak konumunda olan ilimizde acil servise travma ile başvuran, yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 18 yaş altı çocuk hastalar incelendi. Travma türleri, oluşan yaralanmalar ve sonuçlar literatür eşliğinde tartışıldı. Çalışmanın sonunda Kocaeli'ndeki çocuk travmalarının demografik, epidemiyolojik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını saptamak amaçlandı.

## MATERYAL VE METOTLAR

S.B.Ü Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 2022-54 dosya numaralı Etik kurul onayı alındıktan sonra Mayıs 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine travma nedeniyle başvuran 18 yaş altı çocuk hastaların dosyaları, acil Servis kayıt defterleri ve hastane bilgisayar işletim sistemi retrospektif olarak incelendi. Ateş, öksürük, karın ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, senkop, gastroenterit gibi travma dışı başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki ve ikiden fazla vücut bölgesinden aynı anda yaralanması olan hastalar, çoklu travma hastası olarak kabul edildi.

Hastalar yaş, cinsiyet, yaralandıkları aylar, yaralanmanın olduğu yer (ev, okul veya okul dışında), travma sebepleri [düşme, araç içi trafik kazası (AİTK), araç dışı trafik

kazası (ADTK), yabancı cisimle kesi, yanık, darp], vücutta yaralanma bölgeleri [kafa, toraks, abdomen, alt ve üst ekstremiteler, çoklu], acilde istenen konsültasyonlar, aldıkları tanılar (yumuşak doku travması (YDT), fraktür (herhangi bir kemikte) ve çoklu yaralanma, yatış ve taburculukları ile ölüm oranları açısından değerlendirildi ve kaydedildi. İstatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16,0 ile yapıldı. Ölçümle elde edilen sayısal veriler aritmetik ortalama ve standart sapma; sayımla elde edilen kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

## BULGULAR

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise travma nedeniyle başvuran ve çalışma kabul kriterlerini karşılayan 18 yaş altında olan 310 çocuk hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil olan 310 hastanın 198'i (% 63,9) erkek, 112'sinin (% 36,1) kız olduğu tespit edildi. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında 2 yaş altında 36 (%11,6), 2-7 yaş aralığında 106 (%34,2) ve 7 yaş üzerinde 168 (%54,2) hasta tespit edildi. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Erkek	Kız	Toplam
2 Yaş Altı	17	19	36 (%11,6)
2-7 Yaş	63	43	106 (%34,2)
7 Yaş Üstü	118	50	168 (%54,2)
Toplam	198 (%63,9)	112 (%36,1)	310 (%100)

Travmaların 119'u (%38,4) evde, 48'i (%15,5) okulda ve 143'ü (%46,1) okul dışında (cadde ve sokaklar) meydana gelmiştir. Tüm yaş gruplarında (2 yaş altı, 2-7 yaş, 7-18 yaş) en sık travma mekanizması düşme olarak saptandı (sırasıyla, %55,6, %59,4, %35,1). İkinci en sık yaralanma mekanizması 0-7 yaş aralığında yanık iken (2 yaş altı: %30,6, 2-7 yaş arası: %18,9) 7-18 yaş arasında ise 2. en sık yaralanma sebebinin bisikletten düşme olduğu gözlemlendi (%15,2). Tüm yaş grupları ve travma mekanizmalarının sıklık yüzdeleri tablo 2'de özetlenmiştir. Yaş grupları ile travma mekanizması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 2.** Tüm yaş grupları ve travma mekanizmalarının sıklık yüzdeleri

Yaş	ADTK	AİTK	Düşme	Darp	Spor yaralanması	Yanık	Bisikletten düşme	Motorsiklet kazası	Bıçakla yaralanma	Merdivenden düşme
<2 yaş	2,8	0	55,6	0	0	30,6	0	0	0	2,8
2-7 yaş	1,9	1,9	59,4	0,9	0	18,9	10,4	0	0	3,8
>7 yaş	4,8	1,8	35,1	4,2	10,7	5,4	21,4	3	1,8	10,7

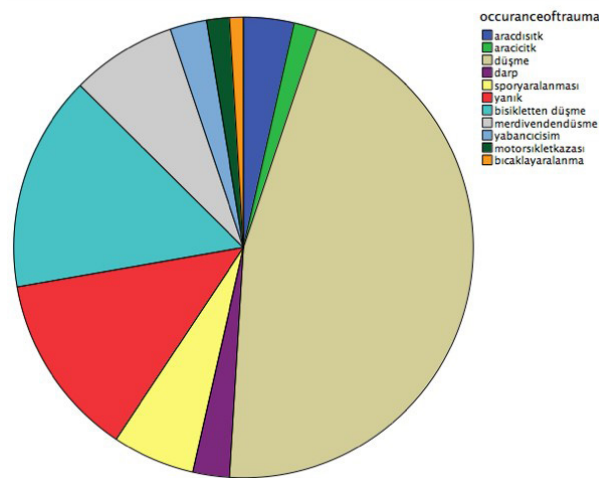
Travmanın oluşma şekli 142 olguda (%45,8) yüksekten düşme, 47 (%15,2) olguda bisikletten düşme, 40 (%12,9) olguda yanık, 23 (%7,4) olguda merdivenden düşme olarak saptandı. Hastaların yaralanma oluş sebepleri tablo 3'de ve şekil 1'de görülmektedir.

En çok üst ekstremité yaralanması (%49) tespit edilirken kafa yaralanmaları (%16,1) ikinci sıklıktaydı. Hastaların yaralanma bölgelerine göre dağılımları tablo 4'de görülmektedir.

Ekstremité yaralanmalarından 82 hastada (%26,4) radius fraktürü, 39 hastada (%12,5) humerus fraktürü, 26 hastada (%8,38) tibia fraktürü, 17 hastada (%5,4) ulna fraktürü, 13 hastada (%4,2) femur fraktürü, 11 hastada (%3,6) frontal fraktür, 9 hastada (%2,9) nazal fraktür tanıları ile 26 hastada (%8,3) 1.derece yanık, 24 hastada (%7,8) 2.derece yanık tanıları konuldu. Hastaların tanılarının olduğu dağılım tablo 5'de görülmektedir.

**Tablo 3.** Hastaların yaralanma oluş sebepleri

Yaralanma Sebepleri	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Yüksekten düşme	142	45,8
Bisikletten düşme	47	15,2
Yanık	40	12,9
Merdivenden düşme	23	7,4
Spor yaralanması	18	5,8
Araç dışı trafik kazası	11	3,5
Darp	8	2,6
Yabancı cisim	8	2,6
Motosiklet kazası	5	1,6
Araç içi trafik kazası	5	1,6
Bıçakla yaralanma	3	1
Toplam	310	100



**Şekil 1.** Hastaların yaralanma oluş sıklığı

**Tablo 4.** Hastaların yaralanma bölgelerine göre dağılımları

Yaralanma Bölgesi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Üst Ekstremité	152	49,1
Alt Ekstremité	43	13,8
Beyin	50	16,2
Yüz	21	6,8
Çoklu	18	5,8
Batın	17	5,5
Toraks	4	1,2
Burun	3	0,96
Göz	1	0,32
Vertebra	1	0,32

**Tablo 5.** Hastaların tanılarının olduğu dağılım

Tanı	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Radius Fraktürü	82	25,6
Humerus Fraktürü	39	12,5
Tibia Fraktürü	26	8,38
1.Derece Yanık	26	8,38
2.Derece Yanık	24	7,74
Ulna Fraktürü	17	5,48
Femur Fraktürü	13	4,19
Frontal Fraktür	11	3,54
Oksipital Fraktür	11	3,54
Yabancı Cisim	11	3,54
Nazal Fraktür	9	2,9
Subdural Hematom	8	2,58
Arter Yaralanması	8	2,58
Tendon Kesisi	7	2,25
Epidural Hematom	6	1,93
Subaraknoid Kanama	6	1,93
Retropéritoneal Kanama	6	1,93

Hastaların 72'si (%23,2) herhangi bir bölüme konsültasyon yapılmadan acil serviste takip ve tedavisi yapılırken, 156 hasta (%50,3) ortopediye, 33 hasta (%10,6) beyin cerrahisine, 20 hasta (%6,5) çocuk yanık bölümüne, 11 hasta (%3,5) çocuk cerrahisine, 10 hasta (%3,2) plastik cerrahisine, 7 hasta (%2,3) kulak burun boğaz bölümüne, 1 hasta (%0,3) kalp damar cerrahisine konsülte edilmiştir. 310 hastanın 238 tanesi konsülte edilmiş 132 hasta yatırılmıştır. Konsültasyon isteme ile hastaların servis yatışının olup olmaması karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Hastaların yapılan konsültasyonları tablo 6'da görülmektedir.

Hastaların 178'si (%57,4) herhangi bir yatış yapılmadan acil serviste takip edilirken, 132 hastada (%42,6) servis yatışı yapılmıştır. Yatan hastaların 68'i (%21,9) ortopedi servisi,

25'i (%8,1) beyin cerrahi servisi, 18'i (%5,8) yanık ünitesine, 12'si (%3,9) çocuk cerrahi servisi, 4'ü plastik cerrahi servisine, 4'ü çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır.

**Tablo 6.** Hastaların yapılan konsültasyonları

Konsültasyon	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Ortopedi	156	50,3
Beyin Cerrahisi	33	10,6
Çocuk Yanık Ünitesi	20	6,5
Çocuk Cerrahisi	11	3,5
Plastik Cerrahisi	10	3,2
Kulak Burun Boğaz	7	2,3
Kalp Damar Cerrahisi	1	0,3
Toplam	238	

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 8'i (%2,5) femur fraktürü, 10'u (%3,2) ulna fraktürü, 21'i (%6,7) humerus fraktürü, 41'i (%13,2) radius fraktürü nedeni ile toplamda 80 (% 25,6) hastaya cerrahi yapılmış, 100 hastaya (%32,3) alçı atel, 49 hastaya kesi sütürasyonu ve pansuman, 20 hastaya (%6,5) yanık debritleme, 6 hastaya (%1,9) omuz kol askısı, 3 hastaya (%1) kırık redüksiyonu, 3 hastaya (%1) nazal tampon uygulanmıştır. Mevsim olarak ilkbaharda yaralanma sıklığı diğer mevsimlere göre bariz yüksek tespit edildi (n=104; %33,6). Yaralanma sıklığı en az olan mevsim sonbahar olarak tespit edildi (n=59, %19,1).

## TARTIŞMA

Travma çocukluk yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmasına rağmen bunların çok büyük bir kısmı önlenemez sebeplerdir (4). Çocuk travma olgularında, yaşa bağlı olarak anatomik yapı ve fiziksel etkinlik düzeyleri değiştiğinden kazaya uğrama sebepleri ve gelişen patolojiler de değişmektedir. Çocukların travma maruziyet sıklığında iklim, kültür, gelişmişlik, mevsim, travmanın oluş saati ve yaş gibi etmenler etkilidir (5). Çalışmamıza dahil olan 310 hastanın 198'i (%63,9) erkek, 112'sinin (%36,1) kız olduğu tespit edilmiş olup ülkemizde yapılmış diğer çalışmalar ile uyumludur (6). Bunun sebebinin özellikle okul çağı döneminde erkek çocukların, yetişkinlerde olduğu gibi kız çocuklara göre, daha fazla sosyal hayata katılmalarından ve enerjilerinin daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Bazı çalışmalarda okul çağı çocuklarda yaralanmaların en çok yaz aylarında olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda Akoğlu ve ark'nın (7) çalışmasına benzer bir şekilde ilkbahar aylarında en çok da Nisan ve Mayıs aylarında başvuru sayısı yüksekti (8,9).

Süt çocukluğunda ve yürüme çağına ev içindeki düşmeler en sık yaralanma nedeni iken, yaş ilerledikçe motorlu araç ve bisiklet kazalarına bağlı yaralanmalar ön plana çıkmaktadır (10). Aynı zamanda hastaların başvuru nedenleri ve sıklık

sıralaması hastaneler, bölgeler, ülkeler ve hatta yıllar arasında bile belirgin farklılıklar göstermektedir (11). Düşmeler çocukluk çağı travmalarının en sık nedeni olup, motorlu taşıt kazalarından sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmektedir (8). Cooper ve ark (12) ile Akay ve ark'nın yaptığı çalışmada (13) en sık yaralanma sebebi olarak trafik kazaları ikinci sırada düşme tespit edilmişken bizim çalışmamızın sonuçları da yapılan diğer çalışmalara benzer olarak düşme olguları ilk sıradaydı. Bir hastamız yanık nedeniyle acilimize getirilmiş ve yanık yoğun bakımında takip ve tedavisi devam ederken yapılan tüm müdahalelere rağmen kurtarılamamıştır. Çalışmamızda okul dışı yaralanmalar (% 46,1) okuldaki yaralanmalardan (% 15,5) daha fazla görülmüştür. Bu yüksek oran okul çağındaki çocukların ev ve okul dışındaki parklarda ve spor alanlarında oynama ile oyun bahçelerinde tırmanma oyunlarını seçme gibi özel ilgileriyle açıklanabilir. 2011'de Doğan Z ve ark'nın yaptığı çalışmada (14) en sık yaralanan bölge olarak kafa (%42) ve ikinci sıklıkta ekstremiteler (%33,4) olduğu tespit edilmişken, bizim çalışmamızda travmaya en sık maruz kalan bölge olarak ekstremiteler (%62,9) görülürken, kafa travmaları ikinci sıklıktaydı ve oranı %16,1 idi.

Ekstremitte yaralanmaları yumuşak doku yaralanmasından ampütasyona kadar uzanan çok geniş aralıklı bir durumdur. Çalışmamızda 177 hastada alt ve/veya üst ekstremitede kırık (radius, radius+ulna, humerus, tibia, el- ayak parmak kırıkları) tespit edildi geri kalan ekstremitte yaralanması olanlara yumuşak doku travması tanısı konmuştur. İzole ekstremitte yaralanmalarında ise en sık %49 oranıyla üst ekstremitte yaralanmaları diğer çalışmalara benzer oranlardaydı (7).

Çocuk yaralanmaları multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. En sık ortopedi bölümünden olmak üzere toplam 238 hastaya (%76,7) çeşitli bölümlerden konsültasyon istenmiştir. Atlı B. ve ark'nın 2014'de yaptığı çalışmada %80,4 oranında hasta ayaktan tedavi edilip taburcu edilmiştir (15). Bizim hastalarımızın da %57,4'ü acil servis muayene ve müşahade odalarında endikasyonlarına uygun sürelerde izlenerek taburcu edilmişlerdir.

Çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur; Çalışma retrospektif yapıldığı için "Injury Severity Score (ISS) (20) ve "Trauma Injury Severity Score (TRISS)" (21) skorlama sistemleri hesaplaması yapılamamıştır. Bu ve benzeri yaralanma skorları kullanılabilseydi ve dosya arşiv saklama koşulları daha düzenli olsaydı bu değerlerden daha farklı sonuçlar alınabileceği düşüncesindeyiz.

## SONUÇ

Okul çağı çocuk yaralanmalarının büyük bir kısmının nedeni önlenemez bir sebep olan düşmelerdir. Çocukların yaşadıkları yerlerde güvenlik için koruyucu önlemler yaralanmaları azaltılabilir. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine travma nedeniyle

başvuran 18 yaş altı çocuk hastalarla yapılan çalışmamız ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalara benzer sonuçlar vermiştir.

Çocuklar ve anne-babalar başta olmak üzere okullarda ve diğer mekanlarda kazalardan korunma eğitimleri verilmesi ile sağlam altyapılı ve güvenli oyun ve spor sahalarının yapılması sonucunda kaza ve yaralanma oranları azalacaktır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: EÇ, Veri Toplama: EÇ, Veri Analizi/Yorumlama: EÇ, Yazı Taslağı: EÇ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: EÇ, Son Onay ve Sorumluluk: EÇ, Malzeme ve teknik destek: EÇ.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Davis JH, Pruitt JH, Pruitt BA Jr. History. In: Mattox-KLeditors. Trauma. 4th ed. New York: McGrawHill; 2000. p.3-19.
2. Brook U, Boaz M. Children hospitalized for accidental injuries: Israeli experiences. Patient Educ- Couns. 2003;51:177-182.
3. Pitone ML, AttiaMW. Patterns of injury associated with routine childhood falls. Pediatr Emerg Care 2006;22:470-474.
4. William E, Hauda II. Pediatric trauma. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. McGraw-Hill, New York 2003;1614-1623.
5. Fingerhut LA, Anest JL, Baker SP, Kochanek KD, McLoughlin E. Injury mortality among children and teenagers in the United States. Inj Prev. 1996;2:93-94.
6. Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik AA, Topuzoğlu A. Epidemiological characteristics of trauma patients. Ulus Travma Derg. 2000;6:250-254.
7. Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E, Güneysel Ö, Onur Ö. Marmara Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran travma hastaların demografik özellikleri. Marmara Medical Journal. 2005;18:113-122.
8. Sözüer EM, İkizceli İ, Avaroğulları L. Trauma Characteristics of Primary-school-age Children in the Emergency Department. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2004;4:2.
9. Durkin MS, Laraque D, Lubman I. Epidemiology and prevention of traffic injuries to urban children and adolescents. Pediatrics. 1999;103:e74.
10. Jamerson PA, Fish AF, Frandsen G. Nursing Student Research Assistant Program: A strategy to enhance nursing research capacity building in a Magnet status pediatric hospital. Appl Nurs Res. 2011;24:110-113.
11. Gül M. Epidemiological analysis of trauma cases applying to emergency department. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;19:33-36.
12. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D. Mortality and

truncal injury: The pediatric perspective. J Pediatr Surg. 1994;29:33-38.

13. Akay MA, Gürbüz N, Yayla D. et al. Evaluation of pediatric trauma cases applied to emergency department. Medical Journal of Kocaeli. 2013;3:1-5.

14. Doğan Z, Güven FMK, Cankorkmaz L, Korkmaz İ, Coşkun A, Döleş KA. Evaluation of pediatric cases presenting to the emergency department of our hospital because of trauma. Turk Arch Ped. 2011;46:156-160.

15. Atlı B, Eren ŞH, Coşkun A. Evaluation of Pre-School (0-6) Age Group Trauma Patients Etiology. JAEM. 2014;13:172-175.

# A case of HCV positive cryoglobulinemic focal necrotizing glomerulonephritis with generalized purpura

## Jeneralize ekzantemi bulunan kriyoglobulinemik fokal nekrotizan glomerulonefritli HCV pozitif vakası

Aysun Yakut<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, MD, Istanbul Medipol University Sefakoy Health Practice Research Center, Istanbul, Turkey.

**Correspondence:** Aysun Yakut

Department of Gastroenterology, MD, Istanbul Medipol University Sefakoy Health Practice Research Center, Istanbul, Turkey.

**e-mail:** aysun.yakut@istanbul.edu.tr

**Submitted Date:** 15 December 2022, **Accepted Date:** 11 April 2023

**ORCID ID:** AY 0000-0001-7792-8438

### SUMMARY

Hepatitis C, in addition to chronic liver disease, can cause many non-hepatic symptoms and signs such as hematological, dermatological, renal, autoimmune and neurological disorders. The accumulation of the immune complex and complement unit in small vessels causes vasculitis. Hepatitis C infection is the most obvious secondary cause of the disease. Immune complexes settle in endothelial cells and activate all pathways of the immune system and cause damage accordingly. They also cause some systemic diseases in the central nervous system, kidneys, skin and other internal organs. Membranoproliferative glomerulonephritis has been reported in more than a quarter of hepatitis C cases. Results obtained from patients followed for 21 years indicate that renal involvement is a sign of malignant prognosis. However, end-stage renal disease is not common in these patients. Detection of circulating cryoglobulins in the laboratory, hypocomplementemia and rheumatoid factor positivity help in the diagnosis of hepatitis C serology. These patients typically show low C4 values and normal or near-normal C3 values. In our case, active chronic hepatitis C positivity was discussed over the patient who was consulted to the nephrology service because of nephrotic level proteinuria, hematuria, renal failure and generalized exanthema.

**Keywords:** Focal necrotizing glomerulonephritis, HCV, mixed cryoglobulinemia, rituximab

### ÖZET

Hepatitis C, kronik karaciğer hastalığının yanı sıra hematolojik, dermatolojik, renal, otoimmün ve nörolojik bozukluklar gibi karaciğer dışı birçok semptom ve bulguya neden olabilir. Hepatitis C enfeksiyonuna sekonder bağışıklık kompleksi ve komplemanların birikmesi nedeniyle küçük damarlarda vaskülit meydana gelir. Membranoproliferatif glomerulonefrit, hepatitis C vakalarının dörtte birinden fazlasında görülebilir. Yirmi bir yıldır takip edilen hastalardan elde edilen sonuçlar böbrek tutulumunun malign prognoz belirtisi olduğuna işaret etmektedir. Ancak bu hastalarda son dönem böbrek yetmezliği sık görülmemektedir. Dolaşımdaki kriyoglobülinlerin laboratuvarında saptanması, hipokomplementemi ve romatoid faktör pozitifliği hepatitis C serolojisinin teşhisine yardımcı olur. Bu hastalar tipik olarak düşük C4 değerleri gösterirken, normal veya normale yakın C3 değerleri gösterirler. Olgumuzda aktif kronik hepatitis C pozitifliği nefroloji servisine nefrotik düzeyde proteinüri, hematüri, böbrek yetmezliği ve jeneralize ekzantem nedeniyle konsülte edilen hasta üzerinden tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Fokal nekrotizan glomerulonefrit, HCV, mikst kriyoglobulinemi, rituksimab

## INTRODUCTION

The most common extrahepatic manifestation of Hepatitis C (HCV) is mixed cryoglobulinemia, which often causes leukocytoclastic vasculitis due to type II and III cryoglobulinemia (1). The most important causes of cryoglobulinemic vasculitis are infections (70%), autoimmune (24%) and lymphoproliferative (6%) diseases. It is parallel with the frequency of HCV infection, which is the most common infection (2). Cryoglobulinemic vasculitis occurs in 54% of patients with HCV, and 5% of these develop cryoglobulinemic vasculitis. While cryoglobulinemic vasculitis typically affects the skin, musculoskeletal, nervous system, and kidneys, Raynaud's phenomenon may develop in 20-50% of cases. Arthritis and arthralgia often accompany vasculitides, characterized by multiple joint involvement in more than 70% of mixed cryoglobulinemic vasculitis cases. Although nervous system involvement can be seen in 40% of cases, it is of peripheral type and causes sensory defects. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) can be seen in more than a quarter of cases and is the most important cause of morbidity. Also, end-stage renal disease may not be common. Significantly low serum C4 levels are valuable for

the diagnosis of hypocomplementemia (3). ANCA (-) is a distinction from small vein vasculitis. Rheumatoid Factor (RF) positivity can be seen in 70% of patients and should remind the presence of cryoglobulinemia. Leukocytoclastic vasculitis are typical histology of skin lesions, and granular deposition of type IgM and complement C3 in the vein walls is detected by immunofluorescent staining (4). Rituximab is a human-mouse chimeric monoclonal antibody (IgG1/κ) specific for the CD20 antigen, a transmembrane protein found on the surface of normal and malignant B lymphocytes. Rituximab is used in the treatment of many autoimmune diseases by suppressing autoreactive B cell cloning (5). Our patient with chronic HCV hepatitis shows a very low complement C4 level as required by cryoglobulinemic vasculitis ANCA stained negative, RF positive (RF 70%, ANA 90% and ANCA positive, less than 5% probability). Rituximab administration to the patient significantly reduced vasculitides and organ damage.

## CASE REPORT

A 60-year-old female patient was admitted to the emergency department with complaints of dyspnea and diffuse exanthema throughout the body (Figure 1). In the



**Figure 1.** Generalized palpable purpura and clubbing of fingers that tend to partially coalesce and do not fade with application of pressure.



tests performed, hematuria and uremia were detected. The patient was diagnosed with hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in his anamnesis. A detailed examination of the generalized exanthema that started in the legs and spread to the whole body in 1997 was diagnosed as HCV. The patient informed us that the exanthema attacks were intermittent and resolved after 3 days. Liver biopsy and punch biopsy from the exanthema region were performed in January 2013 because of the patient's elevated transaminase levels and exanthema lesions on the skin. In liver biopsy; portal changes showed chronic hepatitis consistent with HCV with moderate activity. In the lesion punch biopsy; Immunohistochemical examination showed IgA, IgG, IgM negative C3: vessel membrane positive, that is, "leukocytoclastic vasculitis". The cryoglobulin test sent to another testing center gave a negative result. It was understood that he applied 180 mcg/week peg-interferon (peg-IFN) and 1000 mg/day ribavirin treatment for 48 weeks. In the physical examination of the patient who was admitted to the service for further examination and treatment; vitals were stable, general condition was moderate-poor, conscious was oriented and cooperative, sclera was subicteric, both hemithorax were equally involved in breathing, respiratory sounds were coarse, and widespread rhonchi were present. The abdomen is comfortable and there is no rebound, Traube is closed. There were diffuse purpuric lesions on the whole skin that did not fade with pressure. Pretibial 2+ bilateral edema was present.

24-hour urine creatinine clearance was 36.48 (45-123) and proteinuria was 3.75 g/day. In blood tests, total protein 4.9 g/dL (6.4-8.3), albumin: 1.9 g/dL (3-4.5), BUN: 26 mg/dL (<23), creatine: 1.37 mg/dL (0.5-1.11), WBC:14.5 (4.0-10), Hg: 9.62 g/dl (12-15), Hct:28.6 % (36-46) MCV:79.2 fL (80-92), PLT: 410 ( 150)-400), ALT: 15 U/L (<37), AST: 15 U/L (<37), bilirubin (total): 2.09 mg/dL (0-1.2), bilirubin (direct): 1.86 mg /dL (0-0.5), amylase: 263 U/L (<125), lipase: 197 U/L (<78), ALP: 213U/L (<135), GGT: 150 U/L (<36), LDH : 296 U/L, iron: 5 mcg/dL (37-145), iron binding capacity: 197 mcg/dL (170-370), ferritin: 486.26 ng/dL (5-204), sedimentation 1 h: 45 mm, CRP: 17.9 mg/dL. Anti-ds DNA (-), direct-indirect Coombs test (-), ANA (+), RF: 293 IU/mL (<20) Anti-HBs (+), HBsAg (-), Anti-HIV (-), Anti- HCV (+), HCV-RNA 961993 IU/mL result. HCV genotype 1b was identified . The cryoglobulin test is repeated for the 5th time and detected positive.

On the 7th day of his hospitalization, with the complaint of widespread abdominal pain, a direct abdominal X-ray was taken and surgical consultation was requested. Direct graphy, no air-fluid level. The patient was consulted to general surgery, and abdominal tomography was performed; No acute pathology was observed. In the abdominal ultrasonography of the patient, the liver parenchyma was heterogeneous, splenomegaly, and minimal ascites in the abdomen. Kidney sizes and parenchyma were normal and there were no signs of pelviectasis. In the portal

Doppler ultrasonography of the patient, the portal flow velocity was normal and its direction was hepatopetal, and it was physiologically determined. Due to uremia and hematuria, the patient was consulted with nephrology and kidney biopsy was performed. Fluid overload findings in the patient; Due to intense edema, lung effusion and oliguria , ultrafiltration and hemodialysis were performed by inserting a subclavian catheter. Renal biopsy revealed focal necrotizing glomerulonephritis vasculitis, and immunohistochemical examination revealed IgG, IgM and C3 positive fibrinoid necrotization. There was no crescent formation.

In echocardiography; ejection fraction: 60% and left ventricular grade 1 diastolic dysfunction was present. EMG was performed on the patient with diffuse peripheral pain. EMG examination revealed electrophysiological findings consistent with sensorimotor axonal polyneuropathy in the lower extremities. A combination of 1.125mg (3 tablets) telaprevir, 180 mcg/week peg-interferon (peg-IFN) and 1000 mg/day ribavirin was administered to the patient. This combination therapy was discontinued due to intolerance in the patient and it was planned to administer rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). 275 mg/m<sup>2</sup> was administered twice as much as 450 mg with an interval of 2 weeks. The patient's stomach pain and all exanthema disappeared and his oliguria continued for a while. The patient underwent 7 sessions of hemodialysis ultrafiltration. Rituximab treatment was administered 3 more times at 6-month intervals. After the patient's uremia and fluid accumulation disappeared, sofosbuvir-velpatasvir, one of the new oral antivirals, was started for 12 weeks and HCV cure was provided. In the 12-month follow-up of the patient, a decrease in liver enzymes and an increase in creatinine clearance were observed after rituximab treatment. The patient continues his social life.

## DISCUSSION

While renal involvement is a serious complication in mixed cryoglobulinemia (MC), it is due to thrombosis or immunocomplex deposition. It is frequently observed as histological MPGH. Clinically, moderate proteinuria and hematuria can be seen. However, in some cases, a marked proteinuria can be seen at the nephrotic level. The disease progresses with relapse and remission, and if left untreated, it causes kidney failure. There is no standardized diagnosis of MC (5). Instead, classification criteria, which are clinical and serological tests, are used. The patient had negative results for both different cryoglobulin tests. Cryoglobulin will be obtained in the laboratory at 37 °C and must be kept at the same temperature until processed. It is also known that the cryoglobulin concentration can be determined by spectrophotometric analysis and the incubation time of the serum sample at 4 °C will vary according to the cryoglobulin type. Type I cryoglobulins tend to precipitate in the first 24 hours, whereas type III cryoglobulins require 7 days to not precipitate (6).

HCV treatment should be started before starting MC treatment. HCV seronegative patients have less purpura and arthralgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be preferred for treatment. Peg:INF or pegINF+ ribavirin combinations should be applied as the first choice in HCV seropositive patients. The therapeutic efficacy of HCV-associated vasculitis mostly depends on the virological response. In studies with peg-interferon, significant improvement in skin, kidney and joint findings and a decrease in the amount of cryoglobulin were observed. In addition, patients with peripheral neuropathy should avoid the administration of peg-INF due to the negative effects of peg-interferon on peripheral neuropathy. Low doses of corticosteroids are preferred in mild skin and joint diseases, and higher doses are preferred in kidney and neurological diseases (7). In severe organ involvement, combination of cytotoxic agents with systemic corticosteroids or plasmapheresis, corticosteroid and cytotoxic agents is recommended. Other treatment options include IVIG and rituximab. Rituximab therapy is a new treatment but has proven to deliver good results and improve patients (8). If the response to steroids is not as desired in organ involvement, immunosuppression will be the preferred method. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) is recommended in patients with vasculitic lesions that are resistant to or intolerant to Peg-INF therapy, and who have organ involvement for whom it is contraindicated to start new antiviral therapies. There is no fixed treatment protocol for the disease. Treatment is decided according to the predominant symptom. Prognosis depends on kidney involvement and underlying disease.

## CONCLUSION

In case of end-organ damage caused by immune complexes such as generalized palpable purpura and renal involvement, we should rapidly apply immunosuppressive therapy to patients with HCV positive cryoglobulinemic vasculitis. In addition, new oral anti-viral agents should be administered in order to provide HCV seroconversion, if possible. Since our patient had renal impairment, we started HCV treatment after rituximab treatment and provided HCV seroconversion.

## ACKNOWLEDGMENTS

First of all, we would like to thank our patient for allowing us to share his data.

**Author Contributions:** Working Concept/Design: AY, Data Collection: AY, Data Analysis/ Interpretation: AY, Text Draft: AY, Critical Review of Content: AY, Final Approval and Responsibility: AY

**Conflict of Interest:** The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

**Financial Disclosure:** The authors of this study stated that they did not receive any financial support.

## REFERENCES

1. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Françoise Valensi, Xavier Mariette, Achille Aouba, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood*. 2005;105:74-76.
2. De Vita S, De Re V, Gasparotto D, M Ballarè, B Pivetta, G Ferraccioli, et al. Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2000;43:94-102.
3. Zaja F, De Vita S, Russo D, Michelutti A, Fanin R, Ferraccioli G, et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2252-2254.
4. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci F, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-3826.
5. Naarendorp M, Kallemmuchikkal U, Nuovo GJ, Gorevic PD. Longterm efficacy of interferon-alpha for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2001;28:2466-2473.
6. Cacoub P, Lidove O, Maisonnobe T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3317-3326.
7. Rossi P, Bertani T, Baio P, Caldara R, Luliri P, Tengattini F, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int*. 2003;63:2236-2241.
8. Alric L, Plaisier E, Thebault S, Péron JM, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:617-623.

# Karakteristik radyolojik bulgularla prezente olan bir Wernicke ensefalopatisi: Olgu sunumu

## A Wernicke encephalopathy presenting with characteristic radiological findings: A case report

Cemrenur Uygun<sup>1</sup>, Serdar Özdemir<sup>1</sup>, Serkan Emre Eroğlu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

İletişim: Cemrenur Uygun  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye  
e-mail: doc.cems@gmail.com

Gönderim Tarihi: 04 Ocak 2023, Kabul Tarihi: 11 Nisan 2023

8. Avrasya Acil Tıp Kongresi ve 18. Türkiye Acil Tıp Kongresi ile 17. WINFOCUS (World Interactive Network Focused On Critical UltraSound) Dünya Kongresi'nde poster bildirisi olarak yayınlanmıştır. (Kongre Tarih/Yeri: 1-4 Aralık 2022, Antalya)

ORCID ID:  
CU 0000-0002-3780-6660  
SÖ 0000-0002-6186-6110  
SEE 0000-0002-3183-3713

### ÖZET

Wernicke ensefalopatisi, tiamin eksikliğinin neden olduğu ve klinik olarak ani başlayan mental durum değişlikleri, oküler anormallikler ve ataksi ile karakterize ciddi bir nörolojik sendromdur. Biz bu olgu sunumunda olan tüm vücutta gerilme tarzında kasılma, ağızdan su gelmesi, bu sırada gözlerinde yukarı doğru bakma şikayeti ile başvuran genç erkek olguyu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Acil servis, tiamin eksikliği, Wernicke ensefalopatisi

### SUMMARY

Wernicke's encephalopathy is a serious neurological syndrome caused by thiamine deficiency and characterized clinically by sudden onset mental status changes, ocular abnormalities and ataxia. In this case report, we aimed to present a young male patient who presented with the complaints of stretching in the whole body, water coming from the mouth, and looking upwards in his eyes, in the light of the literature.

**Keywords:** Emergency services, thiamine deficiency, Wernicke's encephalopathy

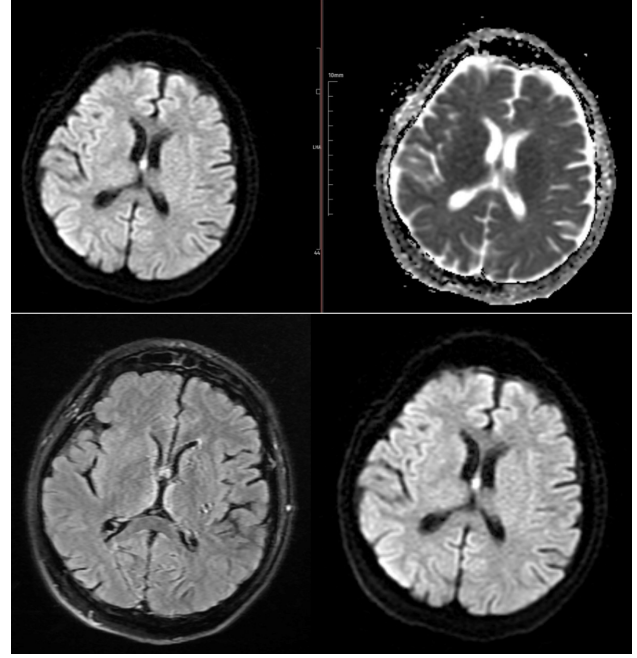
## GİRİŞ

Wernicke ensefalopatisi (WE), tiamin (vitamin B1) eksikliğinin neden olduğu ve klinik olarak ani başlayan mental durum değişiklikleri, oküler anormallikler ve ataksi ile karakterize ciddi bir nörolojik sendromdur (1). Bununla beraber, WE' nin klasik klinik triadı klinik başlangıçta her zaman mevcut değildir ve bu durum sıklıkla tanının gecikmesine ve sonuç olarak hayatı tehdit edici durumların gelişmesine sebep olur; hastalığın prognozu, intravenöz (iv) tiamin tedavisinin hızlı ve erken uygulamasına bağlıdır (2). Bu nedenle, tanısal görüntüleme yöntemleri, hızlı bir tanı ve tedaviye ulaşmak için yararlıdır (2). Bu yazıda WE tanısı alan ve erken dönemde tanının konması ile klinik ve radyolojik olarak düzelen bir olgu sunulmuştur.

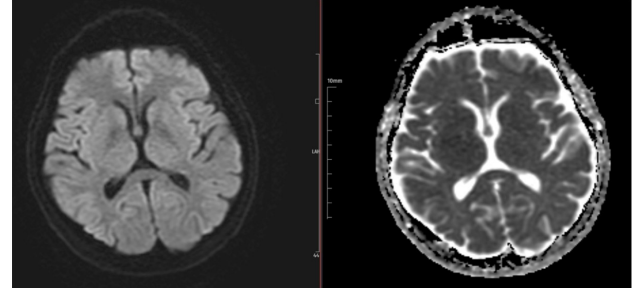
## OLGU

Kırk dört yaşında erkek hasta, iki gündür toplamda 7 kez olan tüm vücutta gerilme tarzında kasılma, ağızdan su gelmesi, bu sırada gözlerinde yukarı doğru bakma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hasta bu sırada olanları hatırladığını bilincinin açık olduğunu; aynı zamanda son iki gündür yürümesinin de ağırlaştığını yavaş yavaş adım atarak destekle yürüdüğünü belirtti. Özgeçmişinde bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan hastanın 18 yıldır alkol bağımlısı olduğu ancak 2 gündür alkol almadığı öğrenildi. Hastanın ateşi; 36,6 °C, arteriyel tansiyonu 115/68 mm-Hg, nabızı dakikada 85 atım, oda havasında oksijen saturasyonu %98, parmak ucu kan glikozu 114 mg/dL olarak ölçüldü. Glasgow koma skalası skoru 14 olan hastanın hava yolu açık, gözleri spontan açık, bilinci konfü, kısmi oryante, yer-kişiyeye koopere, konuşmasının sarhoşvari olduğu görüldü. Horizontal nistagmusu mevcut ve pupil ışık refleksi bilateral direkt ve indirekt alınıyordu. Bilateral alt ekstremite kas gücü 4/5; bilateral üst ekstremite kas gücü 5/5 olarak not edildi. Taban cildi refleksi bilateral lakayttı. Fasiyel asimetrisi yoktu. Ense sertliği ve meniks irritasyon bulguları görülmedi. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı 9,41 103 / uL, C-reaktif protein 15 mg/L, hemoglobin düzeyi 12 g/dL, kreatinin 0,55 mg/dL, kan üre azotu 6,1 mg/dL, kreatinin kinaz 357 U/L olarak tespit edildi. Alınan venöz kan gazında pH:7,45, pCO2:31,5 mmHg, HCO3:21,2 mmol/L, laktat düzeyi 4,71 mmol/L görüldü. Hastanın ayırıcı tanıya yönelik çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) özellik saptanmazken; manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) de mamiller cisimde hiperintensite görüldü (Şekil 1). Hastanın çekilen elektromiyografisi alt ekstremite duysal lifleri etkileyen polinöropati sendromu ile uyumlu olarak izlendi. Wernicke ensefalopatisi düşünülen hastaya art arda iki gün boyunca günde üç kez iv 500 mg tiamin ve ilave beş gün boyunca günde bir kez 250 mg tiamin iv olarak verildi. Tiamin tedavisi alan hastanın kliniği 10 gün içerisinde düzelenken 20 gün sonra kontrol amaçlı çekilen beyin MRG' de daha önce tanımlanan sinyal alanlarının gerilediği ve kaybolduğu izlendi (Şekil 2).

Hasta nöroloji ve psikiyatri poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi.



**Şekil 1.** Hastanın başvurusunda çekilen kranial difüzyon manyetik rezonans görüntülemesindeki mamiller cisimdeki hiperintensite görüntüsü



**Şekil 2.** Hastanın tedavi sonrası çekilen MRG'si hiperintens alanların kaybolduğu görülüyor.

## TARTIŞMA

Wernicke ensefalopatisi, en sık uzun süreli alkol kullanımına bağlı kronik malnütrisyonla görülmekle birlikte, kanser, açlık grevi gibi uzun süreli açlık, hiperemesis gravidarum ve bariatrik cerrahilerde akut olarak da ortaya çıkabilir (3). Kronik alkol kullanımı, tek başına tiamin eksikliğinden sorumlu değildir, sebep olduğu karaciğer sirozunun komplikasyonlarına bağlı olan gastrointestinal emilim bozuklukları ile de ilgilidir (4). WE' nin triadından biri olan oküler bozukluklar arasında tam oftalmopleji nadiren görülürken, en yaygın oküler anormallik genellikle horizontal nistagmustur (5). Hastalarda serebellar vermiş ve vestibüler bölge tutulumuna bağlı hafif yürüme bozukluğundan tam ayakta duramama durumuna kadar değişebilen yürüyüş ataksisi gelişebilir ve bazı hastalarda

polinöropati ve dizartri de görülür (5). Bizim hastamızda da nistagmus; yürüyüşte bozulma mevcuttu ve polinöropati saptandı. Klinik prezentasyondaki bu farklılıklar nedeniyle Caine ve ark. kronik alkoliklerde; yetersiz beslenme, okülomotor anormallikler, serebellar disfonksiyon ve değişmiş bir zihinsel durumdan iki tanesine sahip hastalarda WE şüphesinin olması gerektiğini öne sürdü (6). WE tanısı için tiamin kan konsantrasyonuna bakılabilir, ancak bu ölçüm, teknik zorluklar nedeniyle sınırlıdır. Bu sebepten WE klinik bir tanı olmakla beraber; yüksek özgüllüğü ile kraniyel MRG görüntülemesi, doğru tanıyı almak için kesinlikle en önemli ve etkili araçtır (5). MRG'de erken evrelerde T2 ve FLAIR görüntülemesinde periaquaduktal gri bölge, bilateral medial talamus, mamiller cisim, hipotalamus gibi üçüncü ventrikül çevresine orta hat yapılarında, bazen de serebellumda sinyal artışı görülür (3). Mamiller cisim ve talamus tutulumu sıklıkla alkoliklerde izlenmektedir (2,3). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde sitotoksik ödem yansıtabilecek şekilde difüzyon kısıtlılığı izlenebilmektedir (7). Bizim hastamızda da mamiller cisimde sinyal artışı izlenmiştir.

Wernicke ensefalopatisinin prognozu tiamin replasmanının başlangıç süresi ile ilişkili olduğundan; erken tanı, tedavinin başlatılması ve hastalığın klinik seyirinin düzelmesi açısından son derece önemlidir. Zhong ve ark.'nın 6 hastalık serilerinde kortikal tutulum dışında periaquaduktal alan, medial talamus ve kaudat nukleusta T2 ve FLAIR'da izlenen hiperintens sinyal değişikliğinin tiamin replasmanının başlamasından sonra değişen sürelerde klinik tablonun gerilemesiyle birlikte normale döndüğünü bildirmişlerdir (8). Bizim olgumuzda da 20 gün sonra çekilen kontrol MRG'de ilk tetkikteki patolojik sinyallerin gerilediği görülmüştür.

Tiaminin dozu veya süresi konusunda fikir birliği yoktur. Alkol kullanımının neden olduğu WE'si olanların daha yüksek günlük dozlara ihtiyacı olabilir (9). İngiliz yazarlar 2-3 gün boyunca günde üç kez 500 mg, ardından semptomlar durana kadar günde 250 mg önermektedir (10,11). Smith ve ark.'nın yaptığı literatür taramasında hastalara en az 3 gün boyunca her 8 saatte bir 500 mg iv tiamin içeren yüksek doz tiamin rejimi ve ek olarak tedaviye magnezyum eklenmesi önerilmektedir (12).

## SONUÇ

Çoğunlukla nonspesifik klinik bulgular göstermesi nedeniyle sıklıkla atlanabilen WE; ayırıcı tanıda mutlaka düşünmeli, görüntüleme bulgularının bilinmesi tanı aşamasında kritik role sahiptir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: CU, SÖ, SEE, Yazı Taslağı: CU, SÖ, SEE, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: CU, SÖ, SEE, Supervizyon: CU, SÖ, SEE

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Wernicke C. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende. Vol. 2. Kassel, Germany: Fisher; 1881. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior; pp. 229-242.
2. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, L Regnicolo, B Tumiatı, T Cabada Giadás, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(7):1328-1331.
3. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging Findings in Acute Wernicke's Encephalopathy: Review of the Literature. *AJR* 2009;192:501-508.
4. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism Supplement*. 2000;35(1):2-7.
5. Manzo G, Gennaro AD, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR Imaging Findings in Alcoholic and Nonalcoholic Acute Wernicke's Encephalopathy: A Review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:503596.
6. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1997;62(1):51-60.
7. Chu K, Kang DW, Kim HJ, Lee YS, Park SH. Diffusion-weighted imaging abnormalities in Wernicke encephalopathy: reversible cytotoxic edema? *Arch Neurol*. 2002;59:123-127.
8. Zhong C, Jin L, Fei G. MR Imaging of Nonalcoholic Wernicke Encephalopathy: A Follow-Up Study. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26:2301-2305.
9. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(1):38-46.
10. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:513-521.
11. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L; British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol*. 2012;26:899-952.
12. Smith H, McCoy M, Varughese K, Reinert JP, PharmD, BCCCP. Thiamine Dosing for the Treatment of Alcohol-Induced Wernicke's Encephalopathy: A Review of the Literature. *J Pharm Technol*. 2021;37(2):107-113.

# Nadir bir komplike üriner sistem enfeksiyonu: Amfizematöz piyelonefrit olgusu

## A rare complicated urinary tract infection: A case of emphysematous pyelonephritis

Cemrenur Uygun<sup>1</sup>, Serdar Özdemir<sup>1</sup>, Serkan Emre Eroğlu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İletişim:** Cemrenur Uygun  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye  
**e-mail:** doc.cems@gmail.com

**Gönderim Tarihi:** 27 Ocak 2023, **Kabul Tarihi:** 26 Nisan 2023

*Yazımız 8. Avrasya Acil Tıp Kongresi ve 18. Türkiye Acil Tıp Kongresi ile 17. WINFOCUS (World Interactive Network Focused On Critical UltraSound) Dünya Kongresi'nde poster bildiri olarak yayınlanmıştır. (Kongre Tarih/Yeri: 1-4 Aralık 2022, Antalya)*

**ORCID ID:**  
CU 0000-0002-3780-6660  
SÖ 0000-0002-6186-6110  
SEE 0000-0002-3183-3713

### ÖZET

Amfizematöz piyelonefrit, böbrek parankiminde, toplayıcı sistemde veya perinefrik dokuda gaz formasyonu ile karakterize ciddi bir böbrek enfeksiyonu türüdür. Biz bu olgu sunumunda kas-eklem ağrısı, bulantı kusma şikayeti ile başvuran bilgisayarlı tomografide tipik bulgular izlenen olguyu sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Acil servis, amfizem, olgu sunumu, piyelonefrit

### SUMMARY

Emphysematous pyelonephritis is a serious type of kidney infection characterized by gas formation in the renal parenchyma, collecting system or perinephric tissue. In this case report, we aimed to present a case with typical findings on computed tomography, who presented with the complaints of muscle-joint pain, nausea and vomiting.

**Keywords:** Case reports, emergency department, emphysema, pyelonephritis

## GİRİŞ

Amfizematöz piyelonefrit (APN), böbrek parankiminde, toplayıcı sistemde veya perinefrik dokuda gaz formasyonu ile karakterize ciddi bir böbrek enfeksiyonu türüdür (1). Diabetes mellitus, APN hastalarının %90 'ından fazlasında ortaya çıkan en önemli risk faktörüdür (2,3). APN terimi ilk kez 1898 yılında Kelly ve MacCallum tarafından tanımlanmıştır (4). Bu olgu sunumunda APN tespit edilen bir vaka sunulmaktadır.

## OLGU

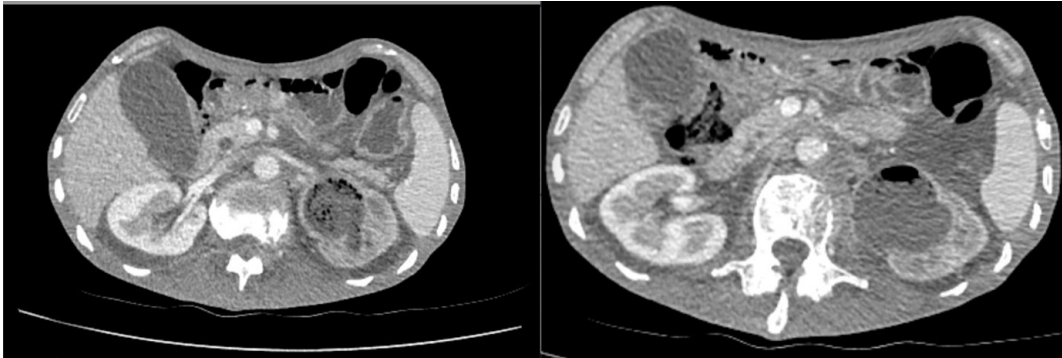
Altmış üç yaşında erkek hasta, bir aydır devam eden halsizlik, genel durumda bozulma, yaygın kemik ağrısı, ara ara olan bulantı-kusma atakları nedeniyle acil servise başvurdu. Özgeçmişinde kronik hastalık olarak diyabeti ve metastatik kolon kanseri olduğu; en son 2 yıl önce kemoterapi aldığı; aktif tedavi almadığı öğrenildi. Yakın zamanlı hastane yatışı olmadığı öğrenildi. Hastanın ateşi: 36,6°C, arteriyel tansiyonu 112/43 mm-Hg, nabızı dakikada 81 atım, oda havasında oksijen saturasyonu %100 olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde Glasgow Koma Skalası skoru 15 olan hastanın hava yolu açık, solunum sesleri eşit ve doğal olarak not edildi. Batını muayenesi olağandı. Bilateral kostavertebral açı hassasiyeti negatifti. Orofarenksinde kandidiyal plaklar gözlemlendi. Nörolojik muayenesinde özellik saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı 11,18 10<sup>3</sup>/uL, C-reaktif protein 117 mg/L, hemoglobin düzeyi 9,3 g/dl, trombosit sayısı 299 10<sup>3</sup>/uL, kreatinin 0,63 mg/dL, kan üre azotu 57,9 mg/dL olarak tespit edildi. Rutin idrar incelemesinde mikroskopide her sahada 283 adet lökosit ve nitrit negatif olarak görüldü. İdrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif Escherichia coli üredi. Batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol böbrek pelvikaliksiyel yapılar ve proksimal üreterde dilatasyon; aynı zamanda sol böbrek pelvikaliksiyel yapılar içinde hava dansiteleri izlendi (Şekil 1). Kan kültüründe üreme olmadı. Hastaya on iki gün boyunca günde 3 kez olacak şekilde intravenöz (iv) 4,5 gr piperasilin-tazobaktam tedavisi ve oral kandidiyal plaklar için peroral nistatin tedavisi başlandı. Servis takiplerinde ateşi olmayan vitalleri stabil seyreden; 12 günlük antibiyoterapi sonucunda akut faz reaktanları ve kliniği regrese olan hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Amfizematöz piyelonefrit, eğer tedavi edilmezse mortal seyreden bir hastalıktır. Gaz oluşturan mikroorganizmalar arasında en sık görüleni Escherichia coli'dir (5). Kötu kontrollü diyabetli hastalarda yüksek kan şekeri seviyeleri, gaz oluşturan bakterilere iyi bir ortam sağlayabilir (6). Semptomlar nonspesifik olmakla birlikte, ateş, yan ağrısı ve bulantıdan oluşan klinik üçlü en yaygın belirtileri temsil eder. Hastalar değişken semptomlar gösterebilir ve bu durum böbrek tutulumunun derecesine bağlıdır. Aynı zamanda hastalık sinsi bir başlangıç gösterebilir ve hızla şiddetli sepsis veya septik şoka ilerleyebilir (7). Bulguları, semptomları ve laboratuvar verileri nonspesifik olduğundan APN tanısı radyolojik olarak konulabilir. APN tanısı, BT taramalarındaki gaz paternlerinin raporlanmasına dayanır (1). Bizim vakamızda da hastanın APN tanısı çekilen BT'sinde pelvikaliksiyel dokularda gaz saptanması üzerine konuldu.

Huang ve ark'nın 48 APN vakası üzerine yaptığı çalışmada, BT bulgularına göre APN hastaları 4 sınıfa ayrılmış, buna göre sadece toplayıcı sistemde gaz olması Sınıf 1; renal parankimde gaz olması sınıf 2; perinefrik boşlukta gaz veya apse olması Sınıf 3a, pararenal boşlukta gaz veya apse olması Sınıf 3b; bilateral APN olması Sınıf 4 olarak sınıflandırılmıştır (8). Bizim hastamızda Sınıf 1 ile uyumlu görünüm mevcuttu.

Amfizematöz piyelonefritin tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, üreteral stent veya perkütan nefrostomi gibi drenaj yöntemleri ve cerrahi tedavi olarak nefrektomi bulunur. Antibiyotik seçimi Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Proteus mirabilis gibi yaygın bakterilere karşı etkili olmalıdır. APN için tercih edilen tek ajan tedavisi, bu en yaygın patojenlere karşı etkili olmalıdır. Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler önerilir. Artan küresel antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci insidansının artmasına neden olmuştur. GSBL üreten bakteriler, üçüncü kuşak sefalosporinin etkinliğini azaltır (7). Bizim vakamızda da GSBL pozitif bakteri üremesi olduğundan GSBL inhibitörü olan piperasilin-tazobaktam tedavisi verilmiştir ve tedaviye yanıt alınmıştır. Antimikrobik tedavi en az 14 gün sürdürülmelidir (7).



Şekil 1. Hastanın çekilen batın bilgisayarlı tomografisindeki sol böbrek pelvikaliksiyel yapılarıdaki hava dansiteleri görünümü

İngiltere'den Somani ve ark'nın 10 çalışmayı içeren amfizematöz piyelonefritli 210 hastanın dahil edildiği büyük bir derlemede, medikal tedavi verilen hastaların mortalitesinin %50, nefrektomi ile kombine edilen medikal tedavinin %25; perkütan drenaj ile birlikte medikal tedavi verilenlerin mortalitesinin %13,5 olduğu bulundu (9). Arsene ve ark'nın 2014 yılında yayınladıkları beş vakalık APN serilerini sundukları çalışmalarında APN'nin erken aşamalarında iv antibiyotik, sıvı resüsitasyonu ile nefrostomi ve double-j stent gibi minimal invaziv yaklaşımların acil nefrektomilere alternatif olabileceği, medikal tedavi ve perkütan drenajlara rağmen fulminan seyreden dirençli olgularda nefrektomi endikasyonu olduğunu bildirmişlerdir (10). Tüm bu invazif yaklaşımlara rağmen tek başına antibiyotik ile başarıyla tedavi edilen bireysel APN vakaları da literatürde mevcuttur (11-13).

## SONUÇ

Sonuç olarak APN, hızlı tanı konulup erken tedaviye başlanması gereken hayatı tehdit eden bir hastalıktır. APN, radyolojik bir tanıdır ve BT en iyi tanı yöntemidir. Tedavi, hastalığın şiddeti, hastanın klinik durumu ve tedaviye alınan yanıtı göre planlanmalıdır. APN yönetimi için randomize kontrollü çalışmalara büyük ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: CU, SÖ, SEE, Yazı Taslağı: CU, SÖ, SEE, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: CU, SÖ, SEE, Süpervizyon: CU, SÖ, SEE

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Boakes E, Batura D. Deriving a management algorithm for emphysematous pyelonephritis: Can we rely on minimally invasive strategies or should we be opting for earlier nephrectomy? *Int Urol Nephrol.* 2017;49:2127-2136.
2. Misgar RA, Mubarak I, Wani AI, Bashir MI, Ramzan M, Laway BA. Emphysematous pyelonephritis: A 10-year experience with 26 cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:475-480.
3. Smitherman KO, Peacock JE, Jr Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 1995;79:53-77.
4. Kelly HA, MacCallum WG. Pneumaturia. *JAMA.* 1898;31:375-381.
5. Lu YC, Hong JH, Chiang BJ, Pong YH, Hsueh PR, Huang CY, et al. Recommended initial antimicrobial therapy for emphysematous pyelonephritis: 51 cases and 14-year-experience of a tertiary referral center. *Medicine.* 2016;95:e3573.
6. Momin UZ, Ahmed Z, Nabir S, Ahmed MN. Emphysematous prostatitis associated with emphysematous pyelonephritis

- and cystitis: A case report. *J Clin Urol.* 2017;10:286-289.
7. Wu SY, Yang SSD, Chang SJ, Hsu CK. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis: Review. *Tzu Chi Med J.* 2022 (13);34(3):297-302.
8. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: Clinoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160:797-805.
9. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, Hussey J, Cook J, N'Dow J, et al. Re: is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *Journal of Urology.* 2009;181(1):411-412.
10. Arsene C, Saste A, Arul S, Mestrovich J, Kammo R, Elbashir M, et al. A case series of emphysematous pyelonephritis. *Case Rep Med.* 2014;2014:587926.
11. Angulo JC, Dehaini A, Escribano J, Chapado MS. Successful conservative management of emphysematous pyelonephritis, bilateral or in a solitary kidney. *Scand J Urol Nephrol.* 1997; 31:193-197.
12. Grozel F, Berthezene Y, Guerin C, Tran-Minh VA, Croisille M. Bilateral emphysematous pyelonephritis resolving to medical therapy: demonstration by US and CT. *Eur Radiol.* 1997;7:844-846.
13. Shimizu H, Hariu K, Kamiyama Y, Tomomasa H, Lizumi T, Yazaki T, et al. Bilateral emphysematous pyelonephritis with autosomal-dominant polycystic kidney disease successfully treated by conservative method. *Urol Int.* 1999;63:252-254.



# Difenoksilat-Atropin kombine preparatlar

## Diphenoxylate-Atropine combined preparations

Serdar Özdemir<sup>1</sup>, İbrahim Altunok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İletişim:** Serdar Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**e-mail:** dr.serdar55@hotmail.com

**ORCID ID:**

SÖ 0000-0002-6186-6110

İA 0000-0002-9312-1025

**Gönderim Tarihi:** 25 Aralık 2022, **Kabul Tarihi:** 26 Şubat 2023

Sayın Editör,

Malabsorbsiyon, gastroenterit, hipermotilite gibi etiyojide enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerin olduğu ishal, pek çok tıp disiplininin yönettiği klinik durumlarda görülebilen ortak bir semptomdur. İshal, hayatı tehdit eden klinik durumlardan basit sulu dışkılamaya kadar geniş bir spektruma dağılmıştır. Genellikle, altta yatan hastalığı tedavi etmek ve uygun diyet müdahalelerini uygulamak ishali kontrol etmek için yeterlidir. Bununla birlikte, bu tür önlemler yetersiz olduğunda, geçiş süresini uzatmak ve sıvı ve elektrolit emilimini arttırmak için loperamid veya difenoksilat-atropin kombinasyonu kullanılabilir ajanlardır (1).

Difenoksilat, yaygın olarak kullanılan pek çok antimotilite ilaçlarının aktif bir bileşenidir. Yetişkinlerde ve çocuklarda akut enfeksiyöz olmayan ishal ile seyreden pek çok klinik durumun tedavisinde kullanılır. Bu klinik durumlar arasında, diğer ilaçlara yanıt vermeyen kemoterapi-radyoterapi ilişkili ishaller, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit ve crohn hastalığı sayılabilir. Difenoksilat, enterik sinir sistemindeki presinaptik opioid reseptörleri ve özellikle mü reseptörleri üzerinde etkili olan bir opioid agonistidir. Myenterik pleksus ve submukozal pleksus bağırsak sinir sisteminin iki temel bileşenidir. Myenterik pleksus, bağırsak duvarının dairesel ve uzunlamasına düz kasları arasındadır. Segmental kasılmaları, dolayısıyla bağırsağın peristaltik hareketlerini kontrol eden temel yapıdır. Submukozal pleksus ise bağırsak lümenindeki sıvı ve elektrolitlerin salgılarını kontrol eder. Difenoksilat, presinaptik opioid reseptörleri üzerinde etki ederek, sinaptik boşluğa asetilkolin salınımını bloke eder. Bu blokaj enterik sinir sisteminin hareketliliğini ve salgılama etkisini inhibe eder. Bu etki, segmental kasılmalarda azalmaya ve gastrointestinal geçiş süresinin uzamasına neden olur (2). Difenoksilatın mü reseptörleri etkisi, morfin benzeri

etkilerinden sorumludur. Bu farmakokinetik yolak ile her ne kadar standart dozlarda analjezik etkileri olmasa da yüksek dozlarda öfori gibi santral sinir sistemi etkilerine yol açabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi difenoksilatın, kötüye kullanım potansiyeli yüksek olan ve kullanımı potansiyel olarak ciddi psikolojik veya fiziksel bağımlılığa yol açan uyuşturucular arasında raporlamıştır. Difenoksilatın kötüye kullanımını önlemek için atropin 0,025 mg ile kombine olarak üretilmektedir. Atropin, asetilkolin reseptörlerinin rekabetçi bir inhibitörüdür ve antikolinergik etki gösterir. Yüksek dozlarda alındığında bulantı, şişkinlik, taşikardi, ağız-göz kuruluğu gibi antikolinergik yan etkilere sebep olur. İlacın bu etkileri hasta için istenmeyen etkilerdir ve aşırı doz kullanımlarını önlemesi beklenir (3).

Difenoksilat-atropin kombinasyonları ilaca dirençli kemoterapi-radyoterapi ilişkili ve kısa bağırsak sendromu gibi non-enfeksiyöz ishallerde kullanılabilir bir kombinasyondur. Kombinasyonun diğer antidiareik ilaçlara göre daha ucuz olması bir diğer tercih sebebi olarak değerlendirilebilir (4).

Difenoksilat-atropin kombinasyonlarının doz aşımı hayatı tehdit edici olabilir. İlaçların temel etkisi gastrointestinal sistem motilitesini yavaşlatmak olduğundan mide boşalmasını da yavaşlatacaktır. Bu nedenle yan etkilerin görülmesi 30 saate kadar uzayabilir. Toksikite belirtileri solunum depresyonu, takipne, deliryum, koma, hipertermi, taşikardi, mukoza zarının kuruluğu, ensefalopati, nöbetler gibi antikolinergik etkilerden opioid toksidromlara kadar değişirken spektrumda olabilir. Solunum depresyonu, difenoksilatın aktif bir metaboliti olan difenoksin birikimi ile ilişkilidir. Hastada solunum depresyonu varsa, toksisite için önerilen temel tedavi naloksondur. Nalokson, difenoksilat toksitesinin neden olduğu opioid toksisite etkilerini tersine çeviren saf bir mü (opioid) reseptör antagonistidir. Tekrarlayan solunum depresyonu atakları, tekrarlayan

dozlarda nalokson infüzyonu gerektirir. Ciddi toksisite bulguları olan hastaların semptomlar geriledikten sonra 24 saate kadar yakın izlenmesi önerilir (5).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: SÖ, İA, Yazı Taslağı: SÖ, İA, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: SÖ, İA, Süpervizyon: SÖ, İA.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Awouters F, Niemegeers CJ, Janssen PA. Pharmacology of antidiarrheal drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983;23:279-301. doi: 10.1146/annurev.pa.23.040183.001431. PMID: 6307123.
2. Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhea. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19(4 Suppl 3):11-16. doi: 10.1053/j.soncn.2003.09.009. PMID: 14702928.
3. Khan HR, Ali Asghar S, Kanwal S, Qadar LT, Qadri KH. Diphenoxylate-atropine (Lomotil) Toxicity in Infantile Diarrhea: A Case Report of Therapeutic Failure. *Cureus.* 2019;9:11(10):e5875. doi: 10.7759/cureus.5875. PMID: 31763098; PMCID: PMC6834089.
4. Lustman F, Walters EG, Shroff NE, Akbar FA. Diphenoxylate hydrochloride (Lomotil) in the treatment of acute diarrhoea. *Br J Clin Pract.* 1987;41(3):648-651. PMID: 3318900.
5. McGuigan M, Lovejoy FH Jr. Overdose of Lomotil. *Br Med J.* 1978;1(6118):990. doi: 10.1136/bmj.1.6118.990-a. PMID: 638566; PMCID: PMC1603866.