



**SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ**

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE**

Cilt 4
Sayı 2
Yıl 2025
Sayfalar 32-70



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Kemalettin Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı S.B.Ü. İzmir

Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Editör/Editor

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İdari Editör / Deputy Editor

Prof. Dr. Mehmet Yıldırım

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

EDİTÖR YARDIMCILARI

(Akademik Ünvan ve Alfabetik İsim Sıralamasına Göre Yapılmıştır)

Prof. Dr. Ali TURGUT

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Altınay GÖKSEL KARATEPE

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış KILIÇARSLAN

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eyüp AVCI

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek AKAR

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şeniz AKÇAY

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tolga ATAY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Umut GÖK

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü KÜÇÜK

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan YILMAZ

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat GÜMÜŞSOY

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan ÜREYEN

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem ÖZ GERGİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yelda DERE

Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ RESEARCH ARTICLES

Dirsek Kırıklı Çıkığı Nedeniyle Opere Edilen Hastalarda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uygulamasının Fonksiyonel ve Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Effect of Physical Therapy and Rehabilitation on Functional and Clinical Outcomes in Patients Operated on for Elbow Fracture Dislocation

Ahmet Büyükhatoğlu, Cemal Kural, Alkan Bayrak

Sayfa: 32-38

Cost Analysis of Acute Rejection in Liver Transplanted Patients

Karaciğer Nakilli Hastalarda Akut Rejeksiyon Maliyet Analizi

Funda Uğur Kantar, Gözde Derviş Hakim, Mesut Akarsu, Tarkan Unek, Mücahit Özbilgin, Tufan Egeli, İbrahim Astarçioğlu

Sayfa: 39-46

The Role of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet- Lymphocyte Ratios in the Differential Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonia

İdiopatik Pulmoner Fibroz ve Kronik Hipersensitivite Ayırıcı Tanısında Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranının Rolü

Eda Bayramiç, Özer Özdemir, Ömer Selim Unat, Damla Serçe Unat, Tarık Şimşek, Fatma Demirci Üçsular, Gülru Polat

Sayfa: 47-57

OLGU SUNUMU CASE REPORT

Frontotemporal Dementia Associated with Behavioral and Psychotic Symptoms: Case Series

Davranışsal ve Psikotik Semptomlarla İlişkilendirilen Frontotemporal Demans: Olgu Serisi

Ayşe Ergüner Aral, Esin Erdoğan

Sayfa: 58-62

Rarely Used Hemodialysis Treatment in Encephalopathy: Case Report

Ensefalopati Tablosunda Nadir Kullanılan Hemodiyaliz Tedavisi: Olgu Sunumu

Kenan Çalışkan, Serhat Koyuncu, Oğuzhan Bol, Necmi Baykan

Sayfa: 63-65

Kafa Travması Sonrası Gelişen Retrobulber Hematom: Olgu Sunumu

Retrobulbar Hematoma After Head Injury: Case Report

İbrahim Azimli, Tuncay Küsbeci

Sayfa: 66-70.



Dirsek Kırıklı Çıkığı Nedeniyle Opere Edilen Hastalarda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uygulamasının Fonksiyonel ve Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Effect of Physical Therapy and Rehabilitation on Functional and Clinical Outcomes in Patients Operated on for Elbow Fracture Dislocation

Ahmet Büyükhatipoğlu^{1*}, Cemal Kural^{2*}, Alkan Bayrak^{3*}

¹ Sağlık Bakanlığı, Akçakale Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

³ İstinye Üniversitesi, Medikal Park Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Öz

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde dirsek kırıklı çıkığı nedeniyle açık redüksiyon ve internal fiksasyon uygulanan hastalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamasının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Aralık 2011 – Mart 2017 tarihleri arasında erişkin dirsek kırıklı çıkık tanısıyla gelip cerrahi tedavi uygulanan 41 hastadan en az 6 ay kontrol ve takip yapılan 28 hastanın dirseği çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar açık redüksiyon yöntemiyle k teli tespit, plak ve vida ile tespit edilen, radius başı eksize edilen ve bağ tamiri yapılan hastaların klinik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 43,36±17,15'dir. Kadınlar 8 kişi (%28,6) ve erkekler 20 kişi (%71,4) olarak bulunmaktaydı. Kırık tipi, yaralanma şekli ve bağ hasarı gelişen hastalarda QDASH ve MAYO dirsek skorları arasında fark saptanmamıştır. FTR uygulanan hastalarda MAYO dirsek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,02). Dirsek artroz bulguları Broberg-morrey sınıflamasına göre değerlendirilmiş olup yaralanma tipi, kırık tipi ve FTR uygulamaları ile arsında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Dirsek kırıklı çıkıklarında cerrahi tedavi ön planda olup cerrahi tedavideki amaç stabil bir eklem elde ederek erken eklem hareket açıklığı sağlamaktır. Yapılan cerrahi tedavide kemik yapı mutlak rijit tespit yöntemleri ile fiks edilmeli, cerrahi öncesi ve cerrahi sırasında bağ yaralanması tespit edilen hastalarda bağ onarımı mutlaka yapılmalıdır. Cerrahi tedaviden sonra erken dönemde harekete başlanmalı, zorlayıcı egzersizlerden kaçınılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Dirsek, radius, olekranon, fonksiyonel sonuçlar

Abstract

Aim: The current study is aimed to evaluate the effect of physical therapy and rehabilitation on clinical outcomes in patients who underwent open reduction and internal fixation due to elbow fracture dislocation in our clinic.

Materials and Methods: Between December 2011 and March 2017, the elbows of 28 patients, who were diagnosed with adult elbow fracture-dislocation and underwent surgical treatment were included in the study. The clinical results of these patients who underwent open reduction with K-wire fixation, plate and screw fixation, radial head excision, and ligament repair were evaluated.

Results: The mean age of the patients included in the study was 43.36±17.15. There were 8 women (28.6%) and 20 men (71.4%). No difference was found between the QDASH and MAYO elbow scores in patients with fracture type, injury type and ligament damage. A statistically significant difference was found in the MAYO elbow scores in patients who underwent PTR (p=0.02). Elbow arthrosis findings were evaluated according to the Broberg-Morrey classification and no statistically significant difference was found between the injury type, fracture type and PTR applications.

Conclusion: Surgical treatment is at the forefront in elbow fracture-dislocations, and the aim of surgical treatment is to obtain a stable joint and provide early joint range of motion. In surgical treatment, the bone structure must be fixed with absolute rigid fixation methods, and ligament repair must be performed in patients with ligament injury detected before and during surgery. After surgical treatment, movement should be started early and strenuous exercises should be avoided.

Keywords: Elbow, radius, olecranon, functional results

Sorumlu Yazar: Alkan Bayrak

İstinye Üniversitesi, Medikal Park Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

E-posta: drqueum@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 05.03.2025/13.05.2025

GİRİŞ

Dirseğin kırıklı çıkıkları kompleks yaralanmalardır. Dirsek kırıklı çıkığı, ulnotroklear eklemden çıkık ile birlikte dirseğin birincil kemik desteklerinden en az birinin kırık olduğu yaralanmaları tanımlar (1,2).

Dirseğin kırıklı çıkıklarına eşlik eden kırıklar çok küçük kemik parçacıkları gibi görülseler de dirsek stabilitesinde önemli rol oynarlar. Bu yaralanmalar çoğunlukla cerrahi olarak tedavi edilir. Cerrahi dışı tedavi yöntemleri sonucu dirsek sertliği ve tekrarlayan çıkıklar beklenen art sorunlardır (2,3). Dirsek kompleks yaralanmaları farklı yaş gruplarında ve kemik kalitesine göre farklı yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda konservatif tedavi yöntemleri ön plana çıkarken, erişkin dönemde cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır (4,5). İleri yaşlı olgularda dirsek artroplastisi de kullanılan diğer seçenekler arasındadır (6). Bu yaralanmaların başarılı tedavi edilmesi için dirseğin stabilizatörlerini, dirsek kırıklı çıkıkların sınıflamasını ve oluş mekanizmasını iyi bilmek, yaralanmanın türünü tanımak ve uygun tedaviyi seçmek önemlidir (7). Son yıllarda dirsek anatomisi ile cerrahi yaklaşımların daha iyi anlaşılması ve tespit materyallerinin gelişmesi sonucu cerrahi tedavi literatürde artan sıklıkla önerilmektedir. Tedavide amaç anatomik restorasyon, maksimum hareket açıklığı, ağrısız, stabil dirsek eklemi elde etmek olmalıdır. Bu nedenle tedavi yaklaşımı da açık cerrahi anatomik restorasyon, rijit internal tespit ile erken harekete başlanması olarak değişime uğramıştır (8, 9).

Bu çalışmada kliniğimizde dirsek kırıklı çıkığı olan 28 hastanın, 2011-2017 yılları arasında açık redüksiyon ve internal fiksasyon sonrası fonksiyonel sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; yerel etik kurul onayı alındıktan sonra (No: 2017/308) hastaların dosyalarının ve elektronik medikal kayıtlarının geriye yönelik olarak taranması sonrası dizayn edilmiştir. Aralık 2011 ile Mart 2017 tarihleri arasında erişkin dirsek kırıklı çıkığı nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen 41 hastadan düzenli takiplerine gelen 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi grafileri ve bilgisayarlı tomografileri değerlendirilmiştir.

Hastaların %71,4'ü (n=20) erkek, %28,6'si (n=8) kadın, yaş aralığı 18 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama 43,36 yıl, takip süreleri 6-68 aydır. Hastaların 24'ünde posterior kırıklı çıkık, 4'ünde ise anterior kırıklı çıkık meydana gelmiştir. Hastaların 19'unda Radius başı kırığı, 5'nde ulna üst uç kırığı, 15'inde de humerus alt uç kırığı oluşmuştur.

Cerrahi yaklaşım olarak lateral veya posterior insizyon kullanıldı. Hastalar sırtüstü pozisyonunda, interskalen blok ve/veya genel anestezi altında opere edildi. Cerrahi tedavi uygulaması esnasında plak/K teli/vida pozisyonu, redüksiyon ve vida/k teli boyları skopi ile kontrol edildi. Çok parçalı ve redükte edilemeyen radius başı kırıkları eksize edildi. Operasyon sonlandırılmadan dirsek stabilitesi skopi kontrolleri ile varus-valgus stres testleri ile fleksiyon ekstansiyonda değerlendirildi. Ameliyattan sonra hastanın dirseği 90-100° olacak şekilde uzun kol ateli ile sabitlendi. Ameliyat sonrası 1. günde hastanın tolere edebildiği düzeyde pasif egzersizlere başlanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası dönemde 2-3 gün takip edildikten sonra taburcu edilmiştir. Hastalar 2. 4. ve 8. haftalarda poliklinik kontrollerine çağrılmış olup grafilerle kaynama oranları takip edilmiştir. Sonraki takipleri 3 er ay arayla yapılmıştır. Hastaların takiplerinde radyolojik değerlendirmeleri grafilerle sağlanmış ve radyolojik olarak artroz bulguları Broberg-morrey sınıflamasına göre, fonksiyonel değerlendirmeleri Quick Dash – Mayo dirsek performans skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır (10,11).

İstatistiksel analiz: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Saphiro Wilk testi ile ölçüldü. Niceliksel verileri analiz etmek için independent sample t testi kullanıldı. Niteliksel bağımsız verilerde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS 26 (Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların demografik bilgileri tablo 1 de özetlenmiştir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) gören ve görmeyen hastaların eklem hareket açıklıkları benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). (Tablo 2). Radius başı, olekranon kırığı, humerus alt uç ve koronoid çıkıntı kırığı tiplerine göre Quick Dash ve Mayo Dirsek Performansı Skorlama Sistemi değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 3).

Fizik tedavi ve rehabilitasyon alıp almama durumuna göre Quick Dash değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,13$). 28 hastanın 18'i fizik tedavi görmüştür. Quick Dash skorunda fizik tedavi alan 8 hastada çok iyi, 9 hastada iyi, 3 hastada zayıf skor elde edilmiştir. Fizik tedavi alıp almama durumuna göre Mayo dirsek performans skorlama sisteminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,02$).

Tablo 1. Hastaların demografik dağılımı

		n	Min-Mak	Ortalama± Std. Sapma
Yaş		28	18-75	43,36±17,156
Kadın		8		
Erkek		20		
Yaralanma tipi	Anterior kırıklı çıkık	4		
	Posterior kırıklı çıkık	24		
Broberg-Morrey sınıflaması	Tip 1	13		
	Tip 2	8		
	Tip 3	7		
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	+	20		
	-	8		

Tablo 2: Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulanmasına göre dirsek eklem hareket açıklığının karşılaştırılması

		Fleksiyon	Ekstansiyon	Pronasyon	Supinasyon
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	Var	122,5±18,8	20±22,3	80,6±7,7	80,6±10,5
	Yok	119±23,3	20,2±17,4	83,5±11	78,05±22,3
Independent sample t test	p	0,89	0,79	0,15	0,58

Tablo 3. Dirsek yaralanması ile fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		QuickDash					Mayo				
		Zayıf	Orta	İyi	Çok İyi	p	Zayıf	Orta	İyi	Çok İyi	p
Radius başı kırığı	0	2	0	4	3	0.51	1	1	3	4	0.4
	Tip 1	1	1	0	1		1	0	0	2	
	Tip 2	1	0	3	3		1	0	5	1	
	Tip 3	0	1	4	4		0	2	4	3	
Olekranon kırığı	0	3	2	8	10	0.83	2	3	9	9	0.8
	Tip2	0	0	1	0		0	0	1	0	
	Tip3	1	0	2	1		1	0	2	1	
Humerus alt uç kırığı	0	2	2	8	7	0.5	2	2	10	5	0.7
	Eklem içi kırık	2	0	1	0		1	1	0	1	
	Kapitellum kırığı	0	0	0	1		0	0	0	1	
	Lateral kondil kırığı	0	0	1	1		0	0	1	1	
	Medial kondil kırığı	0	0	1	2		0	0	1	2	
Koronoid kırığı	0	2	1	10	9	0.2	2	1	10	9	0.18
	Tip1	2	1	1	2		1	2	2	1	
Bağ tamiri	MCL	0	0	0	1	0.8	0	0	0	1	0.8
	LKL	3	2	8	9		3	2	10	7	
	LKL-MCL	1	0	2	0		0	1	1	1	
	MCL	0	0	1	1		0	0	1	1	
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	Yok	1	2	2	3	0.13	0	3	2	3	0.02
	Var	3	0	9	8		3	0	10	7	
Komplikasyon	Var	0	0	8	10	0.02	0	0	9	9	0.03
	Yok	4	2	3	1		3	3	3	1	

Mayo dirsek performans skorumda sisteminde 7 hastada çok iyi, 10 hastada iyi ve 3 hastada kötü sonuç elde edilmiştir. Radius başı kırığı, olekranon kırığı, koronoid çıkıntı tipleri, bağ tamiri tiplerinin,

yaralanma tiplerinin ve fizik tedavi görüp görmeme ile arasında komplikasyon oluşup oluşmaması açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4).

Tablo 4. Komplikasyonlar ile radius başı kırığı, olekranon kırığı, koronid kırığı ve bağ tamiri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Komplikasyon			Broberg-Morrey Sınıflaması			
		+	-	p	1	2	3	p
Radius başı	0	3	6	0,5	4	4	1	0,6
	Tip 1	2	1		2	0	1	
	Tip 2	3	4		3	1	3	
	Tip 3	2	7		4	3	2	
Olekranon kırığı	0	9	14	0,6	10	7	6	0,8
	Tip 2	0	1		1	0	0	
	Tip 3	1	3		2	1	1	
Koronid kırığı	0	7	15	0,6	10	7	5	0,7
	Tip 1	3	3		3	1	2	
Bağ tamiri	MKL	1	2	0,8				
	LKL	8	14					
	MKL+ LKL	1	2					
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	+	6	14	0,4				
	-	4	4					
Yaralanma tipi	Anterior kırıklı çıkık	2	2	0,6				
	Posterior kırıklı çıkık	8	16					

TARTIŞMA

Erişkin dirsek kırıklı çıkıkları cerrahi tedavi gerektiren ve komplikasyon oranı yüksek olan yaralanma çeşitlerindendir. Tedavideki amaç bu kırıklı çıkıkları rijit tespit ederek, erken hareket sağlamak ve yüksek fonksiyonel sonuca ulaşmaktır. Olgularımızda radius başı kırıklarında çok parçalı olmadığı sürece açık redüksiyon ve internal fiksasyon öncelikli tercihimiz olmakla birlikte çok parçalı redükte edilemeyen kırıklarda radius başı eksizyonu tercih edilmektedir.

Fonksiyonel sonuçlar ile radius başı kırığı, olekranon kırığı, humerus alt uç kırığı ve koronoid çıkıntı kırığı tipleri arasında ilişki saptanmamıştır. İleri evre parçalı kırıklarda stabil osteosentez ile iyi sonuçlar elde edilebileceğini saptadık. Cerrahi

tedavilerden sonra elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu olup dirsek kırıklı çıkıklarında sonuca etkide en önemli tedavi yönteminin cerrahi tedavi olduğunu saptadık (12).

Olgularımıza yaptığımız klinik değerlendirmelerin fonksiyonel sonuçlarına göre yaptığımız karşılaştırmada komplikasyonu olan hastaların fonksiyonel sonuçlarının komplikasyonsuz hastalara göre daha düşük skorların olduğunu saptadık.

O'Driscoll ve ark. yaptıkları çalışmada koronoid kırığı ile beraber olan bağ tamirlerinde tip 2 ve tip 3 kırıklarda optimal sonuçları elde etmek için lateral kollateral bağ tamirinin gerekliliğini vurgulamışlardır (13). Forthman ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada posterior kırıklı çıkığı olan olgularda MCL tamiri yapmadan ve eksternal fiksatör

uygulamadan iyi sonuçlar elde ettiklerini belirtse de literatürde instabil eklem içi kırığı olan olgularda ve lateral ligament kompleksinin yaralanmasının eşlik ettiği olgularda MCL tamirini önermektedir (13,15). Olgularımızda çıkık redükte edildikten sonra yapılan stres muayenelerinde instabilite tespit edilenlerde eklem içi kırıklı olgularda bağ tamirini uygulamaktayız. Olgularımızda bağ tamirine karar verirken redüksiyon sonrasında skopi eşliğinde yapılan stres testleri kullanılmaktadır. Lateral kollateral ligamanın stabil onarımı ve cerrahi işlem sırasında da stres testlerinin tekrarıyla eklem stabilitesinin kontrol edilmesi nedeniyle olgularımızda kronik instabilitenin oluşmadığını düşünmekteyiz. Dirsek kırıklı çıkıklarında bağ tamirinin stabiliteyi artırarak olgularımızın %78-80'inde mükemmel ve iyi sonuç elde etmemizi sağladığını düşünmekteyiz.

Kompleks dirsek yaralanmalarında radius başı parçalanmasına göre radius başı fiksasyonu, radius başı eksizyonu veya radius başı protezi tercih edilebilmektedir (16,17). Vaka sayılarının kısıtlılığında dolayı radius başı kırığı fiksasyon tipleri subgrup analizi istatistiksel olarak yapılamamıştır. Radius başı kırıklı olgularımızda yapılan internal tespitin fonksiyonel sonuçları iyi etkilediği, artroz gelişiminin kırık tipi ve fiksasyon tipinden bağımsız olduğunu gözlemledik. Stabil tespitin ve anatomik redüksiyonun artroz gelişimini azalttığını gözlemledik. Artroz gelişimi radyolojik olarak grafilerle takip edilmiş ve Broberg-Morrey sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızda artroz gelişimi ile yaralanma tipi, kırık tipi, bağ dokusu tamiri ile FTR uygulanması arasında ilişki saptanmamıştır.

Postoperatif dönemde tüm hastalara fizik tedavi ve rehabilitasyon önerilmiş olup 28 hastanın 18'i FTR görmüş olup 10'u görmemiştir. Fonksiyonel sonuçlar karşılaştırıldığında FTR uygulanan hastaların uygulanmayan hastalara göre fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür.

Eklem hareket açıklığı egzersizlerinin erken dönemde uygulanması fleksiyon kontraktürü gibi en sık görülebilen komplikasyonları azalttığı literatürde birçok çalışmada vurgulanmıştır (18,19).

FTR uygulanan ve uygulanmayan hastalarda komplikasyon oluşup oluşmaması açısından değerlendirdiğimizde ise FTR ile komplikasyon oluşup oluşmaması arasında anlamlı bir fark saptanamadı. FTR uygulanan hastaların MAYO dirsek skorunun daha iyi olduğunu gözlemledik.

Literatürde eklem hareket kısıtlılığı, redislokasyon, implant yetmezliği, heterotopik ossifikasyon, artroz ve radius başı avasküler nekrozu gibi komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir (20,21).

Olgularımızdan 6'sında artrit, 4'ünde heterotopik ossifikasyon (HTO), 2'sinde avasküler nekroz ve 1'inde implant yetmezliği gelişmiştir. Literatürde komplikasyonlar arasında kronik instabilite sık görülmekle birlikte olgularımızda kronik instabiliteye rastlamadık.

Heterotopik ossifikasyon düz grafilerde 4-6 hafta sonra görülebilir ve vakaların %75'inde meydana gelmiştir. Sıklıkla lateral ve medial kollateral bağlarla ilişkilidir. Bununla birlikte fonksiyonel kısıtlanma gözlenmemektedir. Olguların %5' inden azında fonksiyonel kısıtlanmaya yol açmıştır. Genellikle anterior yumuşak dokularda görülür. Hasta yaşı, cinsiyet, merkezi sinir sistemi hasarı, eşlik eden ekstremit ve aksiyal iskelet kırıkları ve yanıklar gibi risk faktörleri, heterotopik ossifikasyonun gelişiminde rol oynayabilir (22).

Nazik aktif ve sürekli pasif hareket, heterotopik ossifikasyon riskini azaltırken, sertliğe karşı mücadelede agresif manipülasyon, artmış bir risk ile sonuçlanır. Yüksek riskli hastalar, düşük dozda radyasyon veya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç tedavileri ile heterotopik ossifikasyon profilaksisi amacı ile tedavi edilmelidir. Hareket sınırlayıcı ossifikasyon durumunda, yaralanmadan 3-6 ay sonra veya ossifikasyon sürecinin olgunlaştığı belirlendiğinde rezeksiyon yapılmalıdır (20,23). Olgularımızın 2'sinde HTO tespit edilmiş olup 1 hastada hareket kısıtlılığına yol açtığı görüldü. Postoperatif dönemde hastanın tolere edebileceği kadar eklem hareket açıklığı egzersizleri önerildi. Erken dönemde agresif egzersizlerden kaçınıldı.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı, örneklem sayısının azlığı, radyolojik analiz eksikliği ve fizik tedavi protokollerinin standardize olmaması çalışmamızın zayıf yanlarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Dirsek kırıklı çıkıkları kompleks yaralanmalar olup birçok farklı kombinasyonla karşımıza çıkabilmekte ve farklı tespit yöntemleri kullanılabilir. Çalışmamızda stabil tespit ve FTR uygulanan hastalarda klinik sonuçların daha olduğunu gözlemledik.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulunduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Egol KA, Immerman I, Paksima N, Tejwani N, Koval KJ. Fracture-dislocation of the elbow functional outcome following treatment with a standardized protocol. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:276-9.
2. Källicke T, Muhr G, Frangen TM. Dislocation of the elbow with fractures of the coronoid process and radial head. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127:925-31.
3. Morrey BF, Ann KN. Functional anatomy of the ligaments of the elbow. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;201:84-90
4. Bayrak A, Ozturk V, Koluman A, Ziroglu N, Duramaz A. Injury characteristics and management of orthopaedic trauma in refugee children. *Int Orthop.* 2021;45:649-56.
5. Basaran SH, Ercin E, Bayrak A, Cumen H, Bilgili MG, Inci E, et al. The measurement of tibial torsion by magnetic resonance imaging in children: the comparison of three different methods. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25:1327-32.
6. Schwab GH, Bennett JB, Woods GW, Tullos HS. Biomechanics of elbow instability: the role of the medial collateral ligament. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;146:42-52
7. Virani S, Abdelghafour KM, Assiotis A, Yeoh C, Rumian A, Uppal H. Mid-term outcomes of elbow hemiarthroplasty using the triceps-on approach for comminuted distal humerus fractures. *J Clin Orthop Trauma.* 2024;61:102886.
8. Attenasio A, Doerr NA, Hong IS, Zapf CG, Jankowski JM, Liporace FA, et al. Treatment of extra-articular distal humerus fractures: current concepts and systematic review. *Indian J Orthop.* 2024;59:3-18.
9. Coonrad RW, Roush TF, Major NM, Basamania CJ. The drop sign, a radiographic warning sign of elbow instability. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14:312-7.
10. Komijani M, Shamabadi A, Oryadi ZL, Nabian MH, Panjavi B, Shahriar KR. Outcomes of the pin and plate technique in complex fractures and nonunions of distal humerus. *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11:503-9.
11. Lopiz Y, Garríguez-Pérez D, García-Fernández C, Del Baño L, Galán-Olleros M, Marco F. Complex fractures of the distal humerus in the elderly: primary total elbow arthroplasty or open reduction and internal fixation? Mid-term follow-up. *Int Orthop.* 2021;45:2103-10.
12. Ben Abdellah A, Ben Salah S, Darraz S, Tebbaa A, Jelti O, Mokhtari O, et al. Terrible triad injury of the elbow: a process-compliant surgical case series from Eastern Morocco. *Ann Med Surg.* 2022;78:103914.
13. O'Driscoll SW, Bell DF, Morrey BF. Posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73:440-6.
14. Linscheid RL, Wheeler DK. Elbow dislocations. *JAMA.* 1965;194:1171-6
15. Eygendaal D, Verdegaal SH, Obermann WR, Van Vugt AB, Pöll RG, Rozing PM. Posterolateral dislocation of the elbow joint. Relationship to medial instability. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:555-60.
16. Ünlü MC, Güven MF, Aslan L, Aydıngöz Ö, Bilgili MG, Bayrak A, et al. Comparison of the functional results of radial head resection and prosthesis for irreparable mason type-III fracture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24:359-63.
17. Ikeda M, Sugiyama K, Kang C, Takagaki T, Oka Y. Comminuted fractures of the radial head: comparison of resection and internal fixation. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 1 Pt 1:11-23.
18. Stevanovic M, Sharpe F, Itamura JM. Treatment of soft tissue problems about the elbow. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;370:127-37.
19. Dürig M, Müller W, Rüedi TP, Gauer EF. The operative treatment of elbow dislocation in the adult. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:239-44.
20. McAuliffe JA, Wolfson AH. Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:749-55
21. Heijink A, Morrey BF, van Riet RP, O'Driscoll SW, Cooney WP. Delayed treatment of elbow pain and dysfunction following Essex-Lopresti injury with metallic radial head replacement: a case series. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19:929-36.
22. Bayrak A, Duramaz A, Koluman A, Kural C, Ziroglu N, Gözügül K, Peker G. Does plate-screw density affect the functional outcomes in the treatment of proximal humerus fractures? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28:824-31.
23. Modi CS, Lawrence E, Lawrence T. Elbow instability. *Orthop Trauma* 2012;26:316-27.



Cost Analysis of Acute Rejection in Liver Transplanted Patients

Karaciğer Nakilli Hastalarda Akut Rejeksiyon Maliyet Analizi

Funda Uğur Kantar¹, Gözde Derviş Hakim²⁻³, Mesut Akarsu⁴, Tarkan Unek⁵, Mücahit Özbilgin⁵, Tufan Egeli⁵, İbrahim Astarcioglu⁶

¹Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Izmir, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Clinic of Gastroenterology, Izmir, Turkey

³University of Health Sciences, Turkey, Izmir Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Izmir, Turkey

⁴Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine Department of Gastroenterology, Izmir, Turkey

⁵Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine Department of General Surgery, Izmir, Turkey

⁶Memorial Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: Liver transplantation is the only definitive treatment for end-stage liver disease. Graft rejection is also an important complication of LT due to its high economic burden. In this descriptive study, we aimed to evaluate clinical characteristics of liver transplanted patients, economic impact of acute graft rejection and identify factors associated with this complication

Materials and Methods: A total of 455 liver transplantations were performed between 1998 and 2016 in a University Hospital, in Turkey. Among these 455 patients, 43 patients with acute graft rejection which were documented histologically by using Banff Schema were selected for this study. The cost of hospitalization during graft rejection period were recorded as specific cost associated factors such as intensive care unit, dialysis, blood bank, laboratory, radiology, medications and medical equipment.

Results: The mean cost of acute graft rejection was 12423.74 USD (315.00-61236.94 USD). Most important components of the total cost were medications, laboratory and medical equipment. The cost of acute rejection was independent of United Network for Organ Share (UNOS) (p=0.928), Model for End-stage Liver Disease (MELD) (p=0.935) scores, type of donation (p=0.976), age (p=0.464) and gender (p=0.584) of the patient.

Conclusion: The cost of acute graft rejection is independent of the patients' characteristics and commonly used prognostic scores. The importance of this study is that it is the first study of cost analysis among liver transplanted patients with acute rejection in Turkey which are very rare studies throughout the world

Keywords: Liver transplantation; rejection; cost analysis

Öz

Amaç: Greft rejeksiyonu, yüksek ekonomik yükü nedeniyle karaciğer naklinin önemli bir komplikasyonudur. Bu çalışmada, karaciğer nakli yapılan hastaların klinik özelliklerini, akut greft reddinin ekonomik etkisini değerlendirmeyi ve bu komplikasyonla ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1998-2016 yılları arasında Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde karaciğer nakli gerçekleştirilen 455 hasta arasından, Banff Şeması kullanılarak histolojik olarak belgelenmiş akut greft rejeksiyonu raporlanan 43 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Greft rejeksiyonu dönemindeki hastane yatış maliyeti; yoğun bakım ünitesi, diyaliz, kan bankası, laboratuvar, radyoloji, ilaçlar ve tıbbi malzemeler gibi spesifik maliyet faktörleri dikkate alınarak kaydedildi.

Bulgular: Akut greft rejeksiyonunun ortalama maliyeti 12423.74 USD (315.00-61.236.94 USD) olarak hesaplandı. Toplam maliyetin en önemli bileşenleri ilaçlar, laboratuvar hizmetleri ve tıbbi malzemelerdi. Akut rejeksiyon maliyeti, Birleşik Organ Paylaşım Ağı (UNOS) skoru (p=0.928), Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru (p=0.935), donör tipi (p=0.976), hasta yaşı (p=0.464) ve cinsiyetinden (p=0.584) bağımsız bulundu.

Sonuç: Akut greft rejeksiyon maliyeti, hastaların demografik özelliklerinden ve sık kullanılan prognostik skorlardan bağımsızdır. Bu çalışmanın önemi, Türkiye'de akut karaciğer rejeksiyonu olan karaciğer nakilli hastalar arasında maliyet analizi yapan ilk çalışma olmasıdır. Dünyada da bu alandaki çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer nakli; rejeksiyon; maliyet analizi

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is the only definitive treatment for end-stage liver disease. LT does not only provide long-term survival but it also increases the quality of life. One year survival rate is %85-90 and the 5-year survival rate is %70-80 (1). Despite improvements in immunosuppressive treatments, hepatic allograft rejection remains an important cause of morbidity and graft loss. Graft rejection is also an important complication of LT due to its high economic burden.

The cost of liver transplantation and its complications has been analyzed in different studies from different countries as economic issues are becoming more and more important in today's health care policy (2). But there are limited number of studies about acute graft rejection and cost analysis (3).

Acute graft rejection is still common after liver transplantation and the incidence ranges between 30-70% in different studies (4). Pathogenesis of acute rejection is not fully understood but it's believed to be due to recognition of donor alloantigen by recipient T lymphocytes. After this recognition and activation, T lymphocytes trigger a series of immune responses. At present, The Banff schema is accepted as diagnostic criteria, which is morphologically characterized by lymphocyte infiltration of portal tracts, bile duct damage and venous endothelial inflammation in portal and hepatic venules (5).

The diagnosis of allograft rejection requires evidence of graft dysfunction that is followed by allograft biopsy. Although liver histology remains the gold standard for diagnosis of graft rejection, there are some studies to find out simpler and faster ways to determine rejection without the need for liver biopsy. Serum concentrations of IL-9 (6), blood eosinophil count (7), pretransplant lymphocyte cross-matching results (8), vascular endothelial growth factor (9), recipient IL-28B polymorphism (10) and ingraft CXCL9 mRNA levels (11) have been suggested as indicators of hepatic allograft rejection with different results, but none of them suffice alone.

Several risk factors associated with graft rejection have also been evaluated and lower recipient age, fewer HLA-DR matches, cold ischemia time of at least 15 hours, transplantation due to autoimmune disease were found to be an important factor in development of graft rejection (12,13,14).

In this study, 43 patients who had acute graft rejection were enrolled. We aimed to evaluate clinical characteristics of liver transplanted patients, economic impact of acute graft rejection and identify factors associated with this complication

MATERIAL and METHODS

Ethical approval was obtained from the local ethics committee (21.09.2020-631). A total of 455 liver transplantations were performed between 1998 and 2016. Among these 455 patients, the ones with an episode of acute graft rejection which were documented histologically by using Rejection Activity Index by Banff Schema were selected for this retrospective study (15).

Age, gender, operation date, pre-operative creatinine values, United Network for Organ Share (UNOS), Child and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores before the operation were recorded. The etiology of liver disease, donor age, graft cold ischemia time and donation source either living or cadaveric were also involved.

The etiology of liver disease in these graft- rejection cases were recorded as hepatitis B virus (HBV), hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV), hepatocellular carcinoma (HCC), alcoholic cirrhosis, cryptogenic cirrhosis, fulminant liver failure, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, Budd-Chiari, primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and others.

Economic analysis: The economic analysis was performed by using data from the official medical cost chart system. The cost of the hospitalization during graft rejection period were recorded as specific cost associated factors such as intensive care unit, dialysis, blood bank, laboratory, radiology, medications and medical equipment. The physician discharges were not involved in the analysis. All charges determined were converted from TL to USD based on the exchange rate of that day.

Statistical analysis: All statistical analyses were conducted by Statistical Package for Social Sciences 23.0 (SPSS 23.0, Chicago, IL, USA) statistical package program. Descriptive statistics were represented by frequencies and percentages for categorical variables, by means and standard deviations for continuous variables.

Median values and inter quartile ranges were calculated for hospital stay days, and the medians were compared by non-parametric tests (Kruskal-Wallis test).

Multivariate analysis of cost factors was calculated with regression analysis. "P" value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic Data of All Transplanted Patients: Between 1998 and 2016, 455 patients had liver transplantation. The mean age of the patients was 44.03±13.41 years (2-66 years).

The number of female and male patients were 142 and 313 (31.2 %; 68.8 %) respectively. The number of cadaveric transplantations was 206 (45.3%), and living donor transplantation was 249 (54.7%)

The indications for orthotopic liver transplantation (OLT) were HBV (n=85; 18.6%), HDV (n=90; 19.7%), HCV (n=43; 9.4%), alcohol related cirrhosis (n=40; 8.7%), autoimmune hepatitis (n=14; 3.1%), hepatocellular carcinoma (n=82; 18%), Wilson's disease (n=11; 2.4%), PBC and PSC (n=14; 3.1%), cryptogenic cirrhosis (n=39; 8.5%), fulminant liver failure (n=14; 3.1%), Budd-Chiari (n=5; 1.1%), and others (n=18; 3.95%).

The mean MELD score was 16.11 ± 6.270 and Child score was 8.99 ± 2.172 . The first, second- and third-year patient survival rates were 83.07%, 81.09% and 79.7% respectively. Most important factors for mortality were infections (38.3%), vascular complications (22.4%), biliary complications (3.7%), recurrent disease (10.3%) and others.

Post-transplant complications were also enrolled in this study. Most important complications were infections (n=63, 13.9%), allograft rejection (n=43, 9.5%), vascular problems (n=26, 5.7%), gastrointestinal bleeding (n=10, 2.2%), biliary stricture (n=28, 6.3%), biliary leakage (n=13, 2.8%) and others.

Patients with Allograft Rejection: Among the 455 patients, 43 experienced acute graft rejection as a complication following liver transplantation. Notably, three of these patients underwent re-transplantation and developed acute graft rejection after each procedure.

As a result, a total of 46 episodes of acute graft rejection were included in the study. These patients were evaluated according to their disease activity before transplantation.

The indication of liver transplantation in these patients were HBV (n=4), HCV (n=7), HDV (n=9), alcohol related cirrhosis (n=5), cryptogenic (n=3), fulminant (n=4), autoimmune (n=1), Budd-Chiari (n=3), PSC (n=3) and the others (n=7) (Table 1).

UNOS scores of these patients were 1 in 4 patients (8.7%), 2 in 8 patients (17.4%), 3 in 34 patients (73.9%). 6 patients were Child A (13%), 22 patients were Child B (47.8%), 18 patients were Child C (39.1%). The mean MELD score was 17.58 ± 8.3 (range 4-41) (Table-2).

The mean age of the patients was 43.71 ± 15.41 (range 7-64) including 15 male (32.6%) and 31 female (67.4%). 27 patients (58.7%) had living donor liver transplantation whereas 19 (41.3%) had deceased liver transplantation. The length of hospital stay during the rejection period was 24.58 ± 30.17 ; 16 (1-154) (Table 2).

Table 1. Indications of liver transplantation in patients with graft rejection

Etiology	Liver Transplanted n (%)
HBV	4 (8.69%)
HCV	7 (15.21%)
HBV + HDV	9 (19.56%)
Cryptogenic	3 (6.52%)
Fulminant	4 (8.69%)
Autoimmune	1 (2.17%)
Budd-Chiari	3 (6.52%)
PSC	3 (6.52%)
Alcohol related cirrhosis	5 (10.86%)
Others	
Hepatic arterial thrombosis	2 (4.34%)
HBV+HCV	1 (2.17%)
Hemochromatosis	1 (2.17%)
Wilson	1 (2.17%)
HCC + HCV	1 (2.17%)
Cystic Fibrosis	1 (2.17%)
Total	46 (100%)

HBV: Hepatitis B Virus, HCV: Hepatitis C Virus, HDV: Hepatitis D Virus, PSC: Primary sclerosing cholangitis, HCC: Hepatocellular cancer

Table 2. The demographic and laboratory characteristics of the patients with graft rejection

Variables	Patients with Graft Rejection n=46
Age, Years	43.71 ± 15.41; 48 (7 – 64)
Female / Male	31/15
Length of hospital stay	24.58 ± 30.17; 16 (1 – 154)
MELD	17.58 ± 8.35; 16 (4 – 41)
Child-Pugh Score	
Class A	6 (13)
Class B	22 (47.8)
Class C	18 (39.1)
UNOS	
A	4 (8.7)
B	8 (17.4)
C	34 (73.9)
Donor age	36.06 ± 14.73; 33 (9 – 71)
Living donor / Cadaveric donor	27(58.7)/19 (41.3)
Ex / Alive	7 (15.2) / 39 (84.8)
Cost of rejection (American Dollars)	12423.74 (315.00 - 61236.94)

UNOS: United Network for Organ Share, MELD: Model for End-Stage Liver Disease Scores

We could not find any association between the duration of hospitalization and UNOS, CHILD, MELD, type of donation and time of transplantation (Table 3).

Among these patients, 7 patients died during follow up (3 of the patients died in the first year after transplantation and 4 after three years). We could not find any relation between mortalities and MELD scores (p=0.43), Child Pugh Scores (p=0.10), UNOS (p=0.713), cold ischemia time (p=0.052), age (p=0.99), and gender (p=0.54) of the patients.

Table 3. Length of hospital stay during rejection period according to clinical characteristics

	Hospital Stays (Days)			p
	n	Median	IQR	
UNOS				0.059
1	4	11.0	35.8	
2	8	26.5	14.8	
3	34	15.0	29.0	
Child Pugh Score				0.611
A	6	10.0	33.3	
B	22	14.5	29.0	
C	18	18.5	23.3	
MELD Score				0.779
0-10	6	13.5	29.8	
11-20	29	16.0	27.5	
21-30	6	27.0	25.5	
>30	5	7.0	35.5	
Donation				0.804
Live donor	27	16.0	24.0	
Cadaveric	19	15.0	27.0	

UNOS: United Network for Organ Share, MELD: Model for End-stage Liver Disease scores

Economic analysis: The mean cost of acute graft rejection was 12423.74 USD (Range 315.00-61236.94 USD). The most important components of the total cost were medications, laboratory and medical equipment (Table 4).

Table 4. Components of cost of rejection

	Cost (American Dollars)	%
Medications	116039.90	30.7
Laboratory	92798.09	24.5
Medical equipment	51665.92	13.7
Hospitalisation	32671.86	8.6
Blood products	24975.22	6.6
Radiology	24505.83	6.5
General expenses	17342.03	4.6
Intensive care	12370.06	3.3
Patology	5610.22	1.5
Total cost	377979.20	100

The cost of acute rejection was independent of UNOS (p:0.928), MELD (p:0.935) scores, type of donation (p:0.976), age (p:0.464) and gender (p:0.584) of the patient (Table 5).

Table 5. Factors affecting the cost of rejection (MELD, UNOS, Operation year, donation type, age, gender)

	β	95% CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Variables				
MELD	202.03	-444179.10	47911.27	0.935
UNOS	-462.35	-10780.18	9855.48	0.928
Donation type	253.99	-16504.55	17012.53	0.976
Age	145.22	-252.17	542.62	0.464
Gender	3246.57	-8654.85	15148.00	0.584

Multiple linear regression analysis was used. β : Unstandardized regression coefficient; CI: Confidence interval; A *P* value of <0.05 was considered significant).

DISCUSSION

In this retrospective study, we evaluated the clinical characteristics of patients and economic impact of acute graft rejection in liver transplanted patients. Among 455 patients, 46 episodes of acute graft rejection were included in the study. Most of the studies in literature have addressed the overall cost of liver transplantation and found different contributing clinical factors.

In a study of Akarsu et al, cost of liver transplantation in Turkey was evaluated. All costs during the period of hospitalization were involved in the study except for the physician charges (16). The mean cost reached about 30823.61 USD. The highest expenses were for medications, medical equipment and laboratories like in our study. The patients with HBV and HCC, child B cirrhosis and living donor transplantation patients showed significantly higher cost than the others. When compared with the cost of liver transplantation in other countries, this cost is quite low, which may be attributed to the health policy of each country.

Another study from Japan investigated the cost of adult living donor liver transplantation (LDLT) in Japan and identified the factors associated with high cost. The median direct total cost for LDLT was 82,017 USD. The donor age, acute renal failure, post-transplant plasma exchange was found to be independent risk factors for the cost of LDLT (17). Oostenbrink et al. found that the mean cost of liver transplantation is 141510 Euro in Netherlands (18). In another study from Japan, the mean cost of liver transplantation was 97901 USD, and there was a significant correlation between MELD scores and medical expenses as well as length of stay in intensive care unit (19). Earl showed that the median overall cost of liver transplantation was 82936 USD. In addition to MELD, pretransplant intensive care unit hospitalization, age and BMI were other variables correlated with post-transplant cost (20). Prolonged length of stay (PLOS) and its effect on cost of liver transplantation was also evaluated by Smith et al. and found out that PLOS following OLT was associated with significant decrease in survival and a marked increase in cost and resource utilization. Donor age, primary diagnosis of hepatitis C virus, in-hospital post-OLT bacterial infections and cardiac complications were associated with increased 1-year mortality (21). Advanced liver disease, post-operative cytomegalovirus (CMV) infections, the requirement for additional operative procedures and biliary complications were other factors associated with the high cost of liver transplantation (22). Jay et.al. found an increased cost of deceased-donor transplantation due to the

increased rate of re-transplantation and reduced 3-year patient survival (23). One- and three-year survival was 82% and 71% for DCD (donation after cardiac death) compared to 86% and 77% for DBD (donation after brain death) recipients. They found that DCD recipients required re-transplantation more frequently (DCD 14.7% versus DBD 6.8%, $p < 0.001$), and re-transplantation survival was markedly inferior to survival after primary transplant irrespective of graft type (23). The major cause of morbidity in deceased donor transplants was found to be increased frequency of biliary complications, particularly ischemic cholangiopathy (24).

There are also some ways to reduce the cost of liver transplantation. Leong et al. searched for the CMV prophylaxis either with oral acyclovir or ganciclovir in terms of cost-effectiveness and found out that acyclovir was better than ganciclovir (25). Shimoda et al. analyzed cost effectiveness of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation. The study suggested that choledochocholedochostomy without T-tube reconstruction was the preferred strategy for biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation, since this method was associated with fewer biliary complications and lower cost (26).

The complications of liver transplantation have been studied in a limited number of studies. One of them is a study of Ammori et al, who reviewed the medical and financial records of 214 adult liver transplant recipients and evaluated the cost of complications. The infections (55%) and biliary complications (33%) were the most widely seen complications. Hospital costs were independently associated with MELD scores and the presence of pneumonia (27). In another study from a German Transplant center, specific cost drivers among 96 liver transplantation were explored. The median cost of orthotopic liver transplantation was 30,120 Euro. They showed that post-transplantation complications significantly raised the cost, with an increase of 62% by vascular complications, 175% by renal failure, 207% by biliary leakage, 227% by graft failure and 234% by sepsis. The additional cost of graft failure was 105,911 Euro, which was the major cost-determining factor (28). In our study, we found that infections, biliary complications and graft failure were most widely seen complications after liver transplantation, which was compatible with the literature.

As seen in the previous study, graft failure is one of the post-transplantation complications with a very high economic burden. On the other hand, graft failure is becoming a more and more important issue due to the shortage of organ donors which do not

meet the growing demand for liver transplantation. Our study did not find any significant relation between cost of acute rejection and common prognostic scores such as MELD, Child-Pugh, and UNOS scores, nor with demographic factors such as age, donor type and gender. This suggests that economic burden of rejection is not affected by baseline clinical parameters but rather by intensity of medical interventions. The median hospital stay during rejection period was 16 days, but we could not find a statistically significant relation between duration of hospitalization and transplantation related factors.

There are only a few studies evaluating cost of graft rejection in the literature. Most studies are about predictive factors or risk factors for acute rejection. In a study of Marzano, the average lifetime healthcare cost of LT for HBV-related disease was €395,986. The average cost of liver rejection was € 234 (€ 223-€ 243), which was only 0.1% of total cost. In this study, risk factors for rejection were not evaluated (29). Alves et al. showed that MELD score > 18 and small graft size were important predictive factors for graft failure (30). Mugaanyi evaluated 27 patients with acute graft rejection after liver transplantation and found that warm ischemia time, cold ischemia time and chronic liver failure were potential risk factors for acute rejection (31). Preexisting diabetes has also been shown to reduce the post-liver transplant survival (32). Skaro et al. showed that recipients of DCD livers had a 2.1 times greater risk of graft failure, a 2.5 times greater risk of re-listing, and a 3.2 times greater risk of re-transplantation compared to DBD recipients (33). What will be the cost of re-transplantation? Re-transplant patients have significantly longer hospital and intensive care unit stays with higher total hospital charges than those receiving only one transplant. Since long term survival rate is revealed to be significantly lower in re-transplanted patients compared with the survival rate following first transplantation, re-transplantation should be avoided in subgroups of patients who have little chance of success (34).

In our study, we did not find any factor increasing the risk of rejection. We also studied relation between the cost of rejection and the MELD score, UNOS, type of donation, age and sex of the patients, but we did not find any statistical association. The importance of our study is it is the first study from Turkey about cost analysis of graft rejection after liver transplantation.

Our study has several limitations. Firstly, our study is a single center retrospective study with limited number of acute graft rejection episodes.

Second, the study period is between 1998 to 2016, which may encompass different immune suppressive protocols. This heterogeneity may affect both the incidence and cost of rejection. Third, the presence of comorbidities is not evaluated in the study. We evaluated the cost of rejection after liver transplantation and the factors affecting the cost. We could not identify any predictive factor correlated with cost of rejection. In our study, mean cost of acute graft rejection was 12423.74 USD, and mostly associated with medications, laboratory and medical equipments.

Our study highlights the need for preventive strategies, early detection and management methods in both clinical and financial consequences.

CONCLUSION

Future prospective multicenter studies with higher number of patients are needed for better understanding the predictors and economic impact of graft rejection, utilise the donor sources correctly, find and improve the factors increasing the graft survival and decrease the graft rejection rates.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

REFERENCES

- Verdonk RC, Van der Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med*. 2007;65:372-80.
- Altınörs N, Haberal M. The economics of organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2018;Suppl 1:108-11.
- Martin JE, Fleck P, Schroeder TJ, Whiting JF, Hanto DW. The cost of rejection in liver allograft recipients. *Transplant Proc*. 1998;30:1500-1.
- Cheng L, Tian F, Tang L, Wang S, Chen G, Duan G, et al. Local distribution analysis of cytotoxic molecules in liver allograft is helpful for the diagnosis of acute cellular rejection after orthotopic liver transplantation. *Diagn Pathol*. 2012;7:148.
- Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, et al. Acute rejection after liver transplantation: diagnostic use of histopathology. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:261-8.
- Fábrega E, López-Hoyos M, San Segundo D, Casafont F, Mieses MA, Sampedro B, et al. Serum levels of interleukin-9 during acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:1533-5.
- Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Tsochatzis E, Rolando N, Luong TV, Dhillon AP, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. *Transpl Int*. 2012;25:555-63.
- Joo DJ, Ju MK, Huh KH, Kim MS, Choi GH, Choi JS, et al. Does lymphocyte cross-matching predict acute rejection and graft survival in liver transplantation? *Transplant Proc*. 2012;44:418-20.
- Zhou TB, Yang GS. Roles of vascular endothelial growth factor in acute rejection reaction following liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2011;25:207-9.
- Bitetto D, Fabris C, Falletti E, Fornasiere E, Avellini C, Cmet S, et al. Recipient interleukin-28B Rs12979860 C/T polymorphism and acute cellular rejection after liver transplantation: the role of calcineurin inhibitor used. *Transplantation*. 2012;93:1038-44.
- Asaoka T, Marubashi S, Kobayashi S, Hama N, Eguchi H, Takeda Y, et al. Ingraft transcriptome level of CXCL9 as biomarker of acute cellular rejection after liver transplantation. *J Surg Res*. 2012;178:1003-14.
- Wang YC, Wu TJ, Wu TH, Lee CF, Chou HS, Chan KM, et al. The risk factors to predict acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:526-8.
- Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28:638-45.
- Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol*. 1998;29:143-50.
- Demetris A, Batts K, Dhillon A, Wight D, Williams J, Yamabe H. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25:658-63.
- Akarsu M, Matur M, Karademir S, Unek T, Astarcioglu I. Cost analysis of liver transplantation in Turkey. *Transplant Proc*. 2011;43:3783-8.

17. Sakata H, Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Cost analysis of adult-adult living donor liver transplantation in Tokyo University Hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:184-9.
18. Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM. A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:437-43.
19. Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kanno N, Yamagiwa Y, Fukushima K, et al. The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation. *J Gastroenterol*. 2006;41:1005-10.
20. Earl TM, Cooil B, Rubin JE, Chari RS. Cost prediction in liver transplantation using pretransplant donor and recipient characteristics. *Transplantation*. 2008;86:238-44.
21. Smith JO, Shiffman ML, Behnke M, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes. *Liver Transpl*. 2009;15:273-9.
22. Taylor MC, Greig PD, Detsky AS, McLeod RS, Abdoh A, Krahn MD. Factors associated with the high cost of liver transplantation in adults. *Can J Surg*. 2002;45:425-34.
23. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant: an analysis of the national registry. *J Hepatol*. 2011;55:808-13.
24. Jay CL, Lyuksemburg V, Kang R, Preczewski L, Stroupe K, Holl JR, et al. The increased costs of donation after cardiac death liver transplantation: caveat emptor. *Ann Surg*. 2010;251:743-8.
25. Leong RW, Smith DW, Garas G, Beaman JM, Mitchell AW, Heath DI, et al. Aciclovir or ganciclovir universal prophylaxis of cytomegalovirus infection in liver transplantation: an economic analysis. *Intern Med J*. 2004;34:410-5.
26. Shimoda M, Saab S, Morrissey M, Ghobrial RM, Farmer DG, Chen P, et al. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1:157-61.
27. Ammori JB, Pelletier SJ, Lynch R, Cohn J, Ads Y, Campbell DA, et al. Incremental costs of post-liver transplantation complications. *J Am Coll Surg*. 2008;206:89-95.
28. Lock J, Reinhold T, Bloch A, Malinowski M, Schmidt SC, Neuhaus P, et al. The cost of graft failure and other severe complications after liver transplantation: experience from a German Transplant Center. *Ann Transplant*. 2010;15:11-8.
29. Marzano A, Canali B, De Carlis L, De Simone P, Fiorentino F, Rendina M, et al. Estimation of lifetime costs for patients receiving a transplant: the case of liver transplantation related to hepatitis B in Italy. *Front Public Health*. 2024;12:1328782.
30. Alves RC, Fonseca EA, Mattos CA, Abdalla S, Gonçalves JE, Waisberg J. Predictive factors of early graft loss in living donor liver transplantation. *Arq Gastroenterol*. 2012;49:157-61.
31. Mugaanyi J, Tong J, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. Risk factors for acute rejection in liver transplantation and its impact on the outcomes of recipients. *Transpl Immunol*. 2023;76:101767.
32. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 2002;74:1007-12.
33. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery*. 2009;146:543-52.
34. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience and cost-based analysis. *Ann Surg*. 2002;236:713-21.



The Role of Neutrophile-Lymphocyte and Platelet- Lymphocyte Ratios in the Differential Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonia

İdiopatik Pulmoner Fibroz ve Kronik Hipersensitivite Ayırıcı Tanısında Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranının Rolü

Eda Bayramiç¹, Özer Özdemir², Ömer Selim Unat³, Damla Serçe Unat², Tarık Şimşek²,
Fatma Demirci Üçsular²⁻⁴, Gülrü Polat²⁻⁴

¹Corum Hospital of Chest Diseases, Department of Pulmonology, Corum, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, Izmir Dr Suat Seren Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases and Surgery. Izmir, Turkey

³Ege University, Department of Pulmonology, Izmir, Turkey

⁴University of Health Sciences, Turkey, Izmir Faculty of Medicine, Pulmonology, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) are interstitial lung diseases with overlapping clinical and radiological features, making differential diagnosis challenging. Inflammatory biomarkers such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been investigated in various diseases. This study aims to evaluate the role of NLR and PLR in distinguishing IPF from CHP.

Materials and Methods: This multidisciplinary study included patients diagnosed with IPF and CHP. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios were calculated from blood samples obtained at the time of diagnosis. Demographic characteristics, laboratory parameters, and comorbidities were extracted from hospital records. Statistical analyses were performed to compare NLR and PLR values between the study groups and a healthy control group.

Results: Our results indicate that NLR values were significantly higher in both IPF and CHP groups compared to the healthy control group. However, there was no statistically significant difference between IPF and CHP groups, suggesting that NLR and PLR are not reliable markers for differentiating these diseases.

Conclusion: It was concluded that the NLR value was increased in both diseases, but it did not have a differential role for the two diseases. There are still no effective biomarkers in the differential diagnosis and studies are needed on this subject.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; chronic hypersensitivity pneumonitis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; inflammatory biomarkers

Öz

Amaç: İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve kronik hipersensitivite pnömonisi (CHP), klinik ve radyolojik olarak benzer özellikler gösteren interstisyel akciğer hastalıklarıdır ve ayırıcı tanıları zorludur. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuvar biyobelirteçler, çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, NLR ve PLR'nin IPF ile CHP'yi ayırt etmedeki rolünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu multidisipliner çalışmada, IPF ve CHP tanısı alan hastaların tanı anında alınan kan örneklerinden nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranları hesaplandı. Hastane kayıtlarından demografik özellikler, laboratuvar parametreleri ve ek hastalıklar analiz edildi. Çalışma grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki NLR ve PLR değerlerini karşılaştırmak için istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hem IPF hem de CHP gruplarında NLR değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak, IPF ve CHP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum, NLR ve PLR'nin bu iki hastalığın ayırıcı tanısında güvenilir biyobelirteçler olmayabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Nötrofil-lenfosit oranı değerinin her iki hastalıkta da arttığı ancak iki hastalık için ayırıcı bir rolü olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayırıcı tanıda hala etkili biyobelirteçler yoktur ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: İdiyopatik pulmoner fibrozis; kronik hipersensitivite pnömonisi; nötrofil-lenfosit oranı; trombosit-lenfosit oranı; inflamatuvar biyobelirteçler

Corresponding Author: Damla Serçe Unat

University of Health Sciences, Turkey, Izmir Dr Suat Seren Training and Research Hospital,
Clinic of Chest Diseases and Surgery. Izmir, Turkey

E-mail: sercedamla@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 16.03.2025/01.06.2025

INTRODUCTION

Interstitial lung diseases (ILD) are a group of diseases with similar clinical, radiological and pathological features. Although it develops with diseases such as various drugs, exposure to some inorganic or organic antigens, and collagen vascular disease, they can sometimes be idiopathic (1).

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonias with a poor prognosis causing progressive fibrosis of the lungs. (2). This fibrotic process results in characteristic usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on computed tomography images and pathological lung biopsies of the patients. However, UIP-like patterns may also be seen in other fibrotic diseases, like chronic hypersensitivity pneumonitis (HP) (3). HP is one of the diseases that can be detected in acute or chronic conditions after exposure in susceptible individuals and may be responsible for lung fibrosis in the chronic stage. Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) may often be misdiagnosed as IPF due to radiological and histological similarities (3).

Many biomarkers are used to make differential diagnosis of diseases, predict prognosis, and evaluate treatment response is being investigated. Biomarkers that are easily accessible, reliable and cheap and that give fast results are usually preferred. However, there is not any reliable biomarker that may be used in differential diagnosis of chronic HP and IPF.

In this study, the role of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in the differential diagnosis of IPF and CHP was investigated. NLR and PLR are markers of inflammation and oxidative stress. We hypothesized that these parameters may be different in IPF where inflammation is less pronounced in the pathogenesis, and chronic HP, in which inflammation plays more role in the pathogenesis of the disease although wanes in late phases of disease.

MATERIALS and METHODS

Ethical approval was obtained from the local ethics committee (28.06.2021/39050). Patients diagnosed with IPF and CHP, according to multidisciplinary discussion in the tertiary level Chest Diseases Hospital between January 2013 and December 2018 were included in the study. Hospital electronic data records and laboratory data of the hospitalized patients were analyzed retrospectively. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and Platelet-to-lymphocyte ratio were derived from complete blood counts of the included patients that were calculated from the blood samples taken at the time of diagnosis of patients.

The patients were examined together with clinical, imaging methods and histopathological diagnoses.

Patient Selection: Patients diagnosed with IPF and chronic HP with compatible radiological and/or histological findings and multidisciplinary team evaluation were screened for inclusion in the study. These patients were included in the IPF group after reevaluation and verification of diagnosis according to the IPF diagnosis guideline published jointly by ATS/ERS/JRS/ALAT in 2018 (2). Patients with diagnosis of chronic HP were also reevaluated according to the guideline for the diagnosis of hypersensitivity pneumonia in adults, jointly published by ATS/JRS/ALAT in 2020 (3). A control group was formed with 94 healthy individuals who applied to our hospital's outpatient clinic and did not have any lung disease. Patient selection and patient population were schematized in Figure 1 (for IPF group) and Figure 2 (for CHP group). Complete blood count was analyzed by spectrophotometric / impedance (Beckman Coulter LH 780 Analyzer; Beckman Coulter, Inc., CA, USA) method in our hospital laboratory. Data regarding demographic characteristics, laboratory examination, spirometric analyses and comorbidities were derived from hospital records.

Statistics: Statistical analysis was performed using 'SPSS 18.0 for Windows-Chicago, USA'. The results were presented as means $\pm$ standard deviation, median, and minimum - maximum. Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov normality tests were used to determine the normality distribution of continuous data. To evaluate whether there was a statistical difference in the parameters examined in the IPF, CHP and control groups, Analysis of Variance (one-way ANOVA) was used for data with normal distribution, and Kruskal-Wallis test was used for data that did not. Student's t-test was used for parametric results and Mann-Whitney U test was used for non-parametric results in pairwise comparisons of groups. Chi-square and Fisher's exact test were used to compare categorical data between groups, and results were given as numbers and percentages (%). Spearman Correlation was used for results showing normal distribution of the relationship between continuous variables, and Pearson Correlation coefficient was used for results not showing normal distribution. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate the effectiveness of NLR and PLR in predicting the separation of sick people from healthy individuals, and the most appropriate cut-off value was determined according to Youden index. $P < 0.05$ was considered statistically significant in all tests.

Figure 1. Patient selection and patient population were schematized in for IPF group.

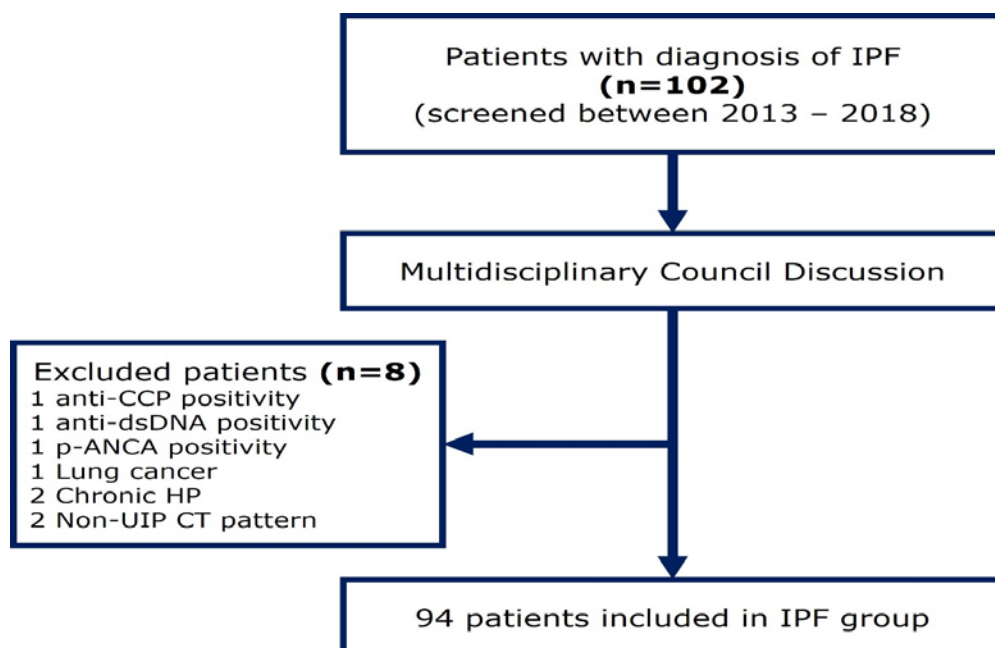
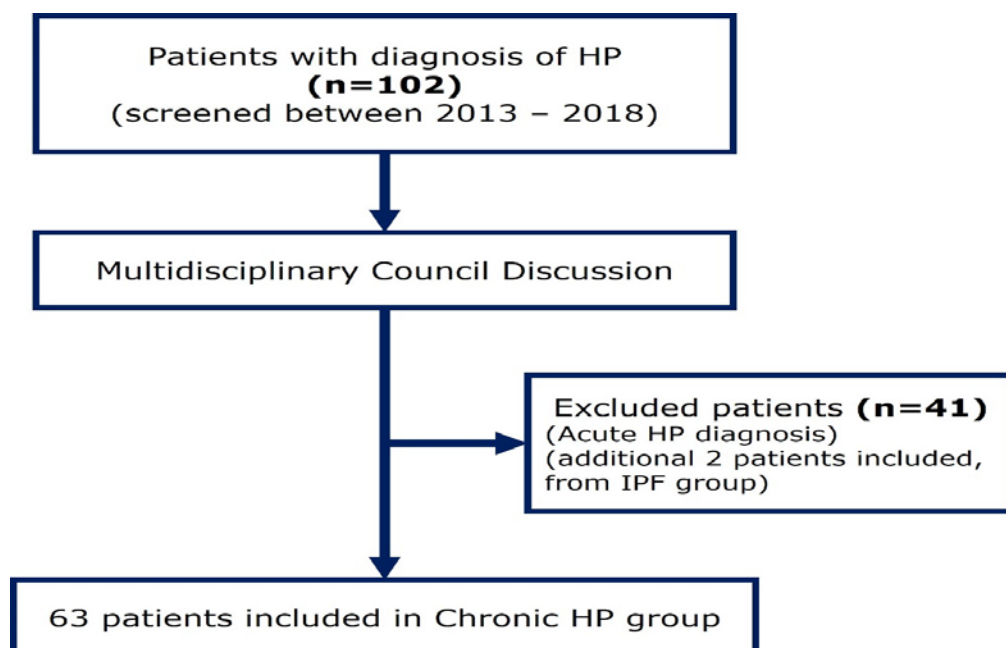


Figure 2. Patient selection and patient population were schematized in for CHP group.



RESULTS

Among the patients diagnosed with IPF, 76 (80.9%) were male, 18 (19.1%) were female; 33 (52.4%) patients with CHP were male and 30 (47.6%) were female. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of gender and most of the males were in the IPF group ($p<0.001$).

In the control group, 47 (50%) men and 47 (50%) women were equal in number. The median age was 68 (49-80) in the IPF group, 67 (42-88) in CHP, and 53.5 (41-69) in the control group. There was no significant difference between the IPF and CHP groups in terms of age ($p=0.627$). Comparison of laboratory parameters of IPF and CHP groups is presented in Table 1.

Table 1. Comparison of IPF and CHP complete blood count, sedimentation, and CRP parameters

Parameters	IPF (n=94)	CHP (n=63)	<i>p</i>
Hemoglobin; gr/dl, mean $\pm$ SD	13.97 $\pm$ 1.60	13.57 $\pm$ 2.05	0.198
Hematocrit; %, mean $\pm$ SD	41.83 $\pm$ 4.46	40.94 $\pm$ 5.74	0.303
MCV fL, mean $\pm$ SD	86.71 $\pm$ 6.66	84.43 $\pm$ 7.60	0.048
RDW, %	14.25 (11.90-20.70)	14.20 (12.20-20.30)	0.534
MPV, fL	8.20 (6.00-12.00)	8.50 (5.90-12.60)	0.374
PDW, %	16.80 (15.90-19.00)	16.90 (11.50-19.00)	0.311
Leukocyte; x10.3/uL, mean $\pm$ SD	8.84 $\pm$ 2.20	8.86 $\pm$ 2.12	0.837
Neutrophil, x10.3/uL	5.20 (2.50-12.00)	5.10 (2.20 -10.10)	0.645
Neutrophil, %	62.80 $\pm$ 8.59	63.71 $\pm$ 9.59	0.536
Lymphocyte, x10.3/uL	2.10 (0.80-4.70)	2.20 (0.50-4.50)	0.681
Lymphocyte; %, mean $\pm$ SD	25.89 $\pm$ 7.50	24.94 $\pm$ 8.89	0.470
Platelet, 10.3/uL	260.000 (91.000-640.000)	266.000 (125.000-567.000)	0.662
Eosinophil, x10.3/uL	200 (0.00-800)	300 (0.00-6000)	0.324
Eosinophil, %	2.80 (0.10-25)	2.90 (0.00-14.80)	0.806
NLR	2.58 (0.89-10)	2.53 (0.93-17.80)	0.513
PLR	118.850 (43.33-432.73)	120.00 (37.88-465.83)	0.355
Sedimentation; mm/h, mean $\pm$ SD	9.39 $\pm$ 5.38	13.88 $\pm$ 8.91	0.006
CRP, mg/L	0.49 (0.03-8.85)	0.60 (0.05-14.15)	0.126

Data are presented as median (min-max) if otherwise is not stated. IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis, CHP: Chronic hypersensitivity pneumonia, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein.

Both groups had a similar rate of comorbidities. At least one comorbidity was present in 49 (52.1%) of IPF patients, and 29 (46%) of chronic HP patients ($p=0.52$). However, cardiovascular diseases seen more among IPF patients ($n=22$ (23.4%) vs. $n=5$ (7.9%), $p=0.02$). The median NLR value was 2.58 (min:0.89 - max:10) in the IPF group, and 1.67 (min: 0.69 - max: 3.83) in the control group ($p<0.001$). When the ROC analysis was performed between the two groups, the NLR cut-off value was 2.41 and the sensitivity was found to be 54.26%, the specificity 87.23%, AUC 0.756, $p<0.001$. Results are given in Table 2.

The median NLR value was 2.23 (min:0.93-max:17.83) in the CHP group, and 1.67 (min:0.69-max:3.83) in the control group. ($p<0.001$). When the ROC analysis was performed between the two groups, the NLR cut-off value was 2.27, and the sensitivity was 61.9%, the specificity was 80.9%, AUC: 0.766, $p<0.001$.

Although NLR values showed statistically significant differences between patient and control groups, the PLR values did not demonstrate significant discriminatory power in our cohort. Therefore, ROC analysis was not performed for PLR. Results are given in Table 3.

Table 2. Comparison of hemogram parameters of IPF and control groups.

Parameters	IPF (n=94)	Control (n=94)	<i>P</i>
Hemoglobin, gr/dl, mean $\pm$ SD	13.97 $\pm$ 1.60	13.83 $\pm$ 0.85	0.464
Hematocrit, %, mean $\pm$ SD	41.83 $\pm$ 4.46	41.96 $\pm$ 2.66	0.810
MCV, fL, mean $\pm$ SD	86.71 $\pm$ 6.66	87.47 $\pm$ 4.19	0.352
RDW, %	14.25 (11.90-20.70)	13.20 (11.20-16.10)	< 0.001
MPV, fL	8.20 (6.00-12.00)	8.60 (6.60-10.50)	0.005
PDW, %	16.80 (15.90-19.00)	16.80 (14.30-22.00)	0.268
Leukocyte; x10.3/uL, mean $\pm$ SD	8.84 $\pm$ 2.20	7.10 (3.90-9.60)	< 0.001
Neutrophil x10.3/uL,	5.20 (2.50-12.00)	3.90 (1.90-6.90)	< 0.001
Neutrophil, %, mean $\pm$ SD	62.80 $\pm$ 8.59	56.08 $\pm$ 7.61	< 0.001
Lymphocyte x10.3/uL	2.10 (0.80-4.70)	2.40 (1.20-3.60)	0.036
Lymphocyte, %, mean $\pm$ SD	25.89 $\pm$ 7.50	33.27 $\pm$ 6.71	< 0.001
Plateletx10.3/uL	260.000 (91.000-640.000)	262.00 (167.00-445.00)	0.401
Eosinophil x10.3/uL	200 (0.00-800)	0.20 (0.00-0.50)	< 0.001
Eosinophil, %	2.80 (0.10-25)	2.20 (0.20-6.30)	0.017
NLR	2.58 (0.89-10)	1.67 (0.69-3.83)	< 0.001
PLR	118.850 (43.33-432.73)	115 (51-233)	0.657

Data are presented as median (min-max) if otherwise is not stated. IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis, CHP: Chronic hypersensitivity pneumonia, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio.

Table 3. Comparison of hemogram parameters of CHP and control groups

Parameters	CHP (n=63)	Control (n=94)	<i>P</i>
Hemoglobin, gr/dl, mean $\pm$ SD	13.57 $\pm$ 2.05	13.83 $\pm$ 0.85	0.343
Hematocrit, %, mean $\pm$ SD	40.94 $\pm$ 5.74	41.96 $\pm$ 2.66	0.193
MCV, fL, mean $\pm$ SD	84.43 $\pm$ 7.60	87.47 $\pm$ 4.19	0.005
RDW, %	14.20 (12.20-20.30)	13.20 (11.20-16.10)	< 0.001
MPV, fL	8.50 (5.90-12.60)	8.60 (6.60-10.50)	0.187
PDW, %	16.90 (11.50-19.00)	16.80 (14.30-22.00)	0.058
Leukocyte x10.3/uL, mean SD	8.86 $\pm$ 2.12	7.10 (3.90-9.60)	< 0.001
Neutrophil x10.3/uL	5.10 (2.20 -10.10)	3.90 (1.90-6.90)	< 0.001
Neutrophil, %, mean $\pm$ SD	63.71 $\pm$ 9.59	56.08 $\pm$ 7.61	< 0.001
Lymphocyte x10.3/uL	2.20 (0.50-4.50)	2.40 (1.20-3.60)	0.066
Lymphocyte, %, mean $\pm$ SD	24.94 $\pm$ 8.89	33.27 $\pm$ 6.71	< 0.001
Platelet x10.3/uL	266.000 (125.000-567.000)	262.00 (167.00-445.00)	0.791
Eosinophil x10.3/uL	300 (0.00-6000)	0.20 (0.00-0.50)	0.000
Eosinophil, %	2.90 (0.00-14.80)	2.20 (0.20-6.30)	0.042
NLR	2.53 (0.93-17.80)	1.67 (0.69-3.83)	< 0.001
PLR	120.00 (37.88-465.83)	115 (51-233)	0.250

Data are presented as median (min-max) if otherwise is not stated. IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis, CHP: Chronic hypersensitivity pneumonia, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio.

DISCUSSION

Idiopathic pulmonary fibrosis and CHP are diffuse parenchymal lung diseases with similar clinical, radiological, and pathological features. It is of immense importance to make the differential diagnosis of both diseases because of the differences in their treatment. In our study, the value of NLR and PLR was investigated, but we didn't find any significant difference in differential diagnosis of the two diseases. NLR values were higher in both IPF, and chronic HP patients compared with healthy controls.

Our findings revealed a marked male predominance in the IPF group, while the gender distribution in the CHP group was more balanced. This aligns with previous epidemiological data suggesting a higher prevalence of IPF among males. Although the median ages of the IPF and CHP groups were similar, the control group included relatively younger individuals, which should be considered when interpreting inflammatory markers. Comorbidities were observed at a comparable rate in both disease groups; however, cardiovascular conditions were more frequently encountered in the IPF group.

NLR and PLR are parameters that can be simply calculated from the complete blood count and reflect the inflammatory status. It has been studied in the evaluation of morbidity and mortality in cardiovascular, rheumatological diseases, infections, and many malignancies (5-11). Many studies have also been conducted in respiratory system diseases. In small cell and non-small cell lung cancer, increased NLR and PLR were associated with poor survival, and high values in pulmonary thromboembolism were associated with increased mortality (12-14). It has been shown that NLR and PLR are higher in COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) patients than in healthy individuals, and that increased values are associated with acute exacerbations (15). In addition, there are studies in the differential diagnosis and prognosis evaluation of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis, non-tuberculosis infections and covid-19-related lung diseases (16-18).

In our study, the NLR value of healthy individuals was 1.67 (0.69-3.83), PLR was 115.23 (50.83-233.33), and in a meta-analysis investigating the normal NLR value in the population, NLR was 1.65 (0.78- 3, 53) and in 543 healthy people aged 50-59 years in Iran, NLR was 1.65 (-/+ 0.62) and PLR was 117.76 (-/+ 71.63), which was similar to our study (19,20). In the comparison of IPF and the control group, it was found that NLR was significantly higher in the disease group, while the PLR value was

not statistically significant. The high absolute neutrophil count, low lymphocyte count and similar platelet count in the IPF group caused this statistical situation. In a study examining the combined inflammatory markers derived from whole blood parameters of patients diagnosed with IPF, the NLR value was 2.67 (1.89 – 2.67) and higher than the control group, and the PLR value was 132 ($\pm$ 74), which was like the control group as in our study. In addition, in that study, it was revealed that increased systemic inflammatory markers were correlated with a decreased forced vital capacity (FVC) value (21). In another study examining the 12-month prognosis of IPF, NLR was found to be 2.5 (1.8-3.3) and PLR was 119 (93.7-150). Although the initial values obtained at the beginning of the study were not associated with prognosis, it was observed that patients with the greatest change in NLR in the recalculated values after one year of follow-up had the highest mortality and worse prognosis. In our study, follow-up NLR and PLR values were not evaluated, but the initial NLR value of the patients in the IPF group was 2.58 (0.89-10.00), and the PLR value was 118 (43.3-432.73), which were similar results (22).

In another retrospective study examining the biomarkers of systemic inflammation in interstitial lung diseases, patients were evaluated according to imaging findings by dividing them into two groups as UIP and NSIP. NLR was 2.84 in the IPF group and 2.80 in the connective tissue disease (CTD) group. Systemic inflammatory markers were expected to be low in the IPF group and higher in the CTD group, but this study also revealed no significant difference between the two groups. Similarly, the NLR in the IPF patients was higher than the control group and similar in the CHP patients support this result (23).

The reasons for the similar increase in NLR in IPF and CHP have also been explained in other studies. For example, in two studies, it has been reported that while mediators released due to repetitive micro-traumas cause fibroblast and myofibroblast proliferation, extracellular matrix increase and alveolar wall thickening and IPF background occur, the role of inflammation in these processes cannot be ignored (24,25). In particular, neutrophils have a significant role in the pathogenesis. There are studies showing the relationship between increased neutrophil count and neutrophil elastase enzyme in BAL and disease severity (26,27). It has been suggested that IPF cases with increased white blood cells compared to the normal population have a poor prognosis and this is a potential biomarker for the disease (25).

Th1 and Th17 cells engage in the pathogenesis with pro-fibrotic roles and the anti-fibrotic roles of Th2 and Th22 during the development of the disease (26). In the calculations made with the enhanced systemic inflammation index (AISI), which includes neutrophils, lymphocytes, platelets, and monocytes, it was observed that patients with poor lung functions, low 6MWT, and short lifespan also had high systemic inflammation values (27).

In our study, NLR and absolute neutrophil counts were significantly higher in CHP patients; PLR, absolute lymphocyte and platelet counts were like healthy individuals. In a study examining 70 HP and 70 healthy people, both NLR and PLR values were found to be higher in the disease group, and a significant difference was found between both parameters when HP patients were divided into acute and chronic. In this study, while the systemic inflammation values of acute patients were higher, the values of chronic patients were also higher than the healthy individuals. It has been suggested that the reason the two parameters were lower in the CHP group than in the acute patients may be due to the development of granulomas in the chronic process, the presence of fibrosis, and the decrease in inflammation in the chronic patient group. As a matter of fact, NLR values in CHP cases were significantly higher than the control group in our study. It supports the view that although inflammation is reduced in CHP cases compared to the acute form, it will still remain (28).

In hypersensitivity pneumonia, macrophages and CD8⁺ T lymphocyte chemotaxis develop first, followed by neutrophil infiltration after agent exposure. Many chemokines and cytokines have been demonstrated in the BAL fluids of patients with HP. The most well-known of these is IL-8, which is produced from alveolar macrophages, fibroblasts, lymphocytes, and endothelium and is a chemoattractant for neutrophils. In addition, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) produced from these cells is effective in monocyte-macrophage transformation and has been shown in BAL fluids of patients with HP (29). IFN- α (interferon α) and CXCL10 (C-X-C motif ligand 10), which are responsible for granuloma formation and alveolitis, are Th1 cytochemokines and play a role in the pathogenesis of the disease. It has been shown that Th2-related immune response is dominant in the pathogenesis of HP with fibrosis, and CCL17 (club cell protein 17) released from this cell is secreted in the lungs in fibrosis due to avian lung (30,31). In patients with farmer's lung, IL-8 and neutrophils increased in BAL and serum after IPT, and a Th1 reaction like the acute phase was induced.

Since exposure to low-dose antigen stimulates memory T cells, it has been suggested that it causes progression without acute exacerbation (32). This situation also explains the increase in NLR in CHP.

When the other hematological blood parameters of our study were examined for all three groups, MCV was lower in disease groups than healthy subjects ($p=0.009$) and RDW was higher than healthy subjects ($p=0.000$). Leukocyte count ($p=0.000$), neutrophil count, eosinophil count ($p=0.000$) was also statistically significantly higher in disease groups than the healthy subjects.

RDW, which is indicative of change in erythrocyte size, indicates increased cell size and decreased homogeneity at higher values. Erythropoiesis, reduction in erythrocyte lifespan, inflammation that will cause membrane deformations can increase RDW. Its normal range is 11.6%-16.5% in our laboratory, and in our study, the median value was 14.25 in the IPF group and 14.20 in the CHP group, which is higher than the control group. There are few studies evaluating RDW, but in a newly published study, the median value was found to be 14.1% in IPF, like our study. In addition, it has been shown that values of 15% and above are correlated with increased mortality, low FVC and DLCO values, hypoxemia, and high incidence of pulmonary hypertension (33). Again, in a recent study supporting these findings, the median RDW was 15.2%, which was higher than our study. However, patients with both IPF and combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome (CPFE) were included in that study, and especially the CPFE group had high values, and this may differ from our study (34). There is no study investigating RDW in CHP.

Although chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) is generally considered an inflammation-dominant interstitial lung disease, recent evidence suggests that idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), particularly in progressive forms, may also exhibit marked neutrophilic inflammation. Achaiah et al. (2021) demonstrated that IPF patients can present with systemic inflammation and elevated neutrophil counts, potentially overlapping with the inflammatory profiles observed in CHP patients. This convergence in inflammatory patterns may explain why NLR and PLR did not show significant discriminatory power between IPF and CHP in our cohort. The shared fibrotic and immunologic pathways, involving both innate and adaptive immune responses, complicate the use of simple peripheral blood indices as differential diagnostic tools. Therefore, although both NLR and PLR were elevated compared to healthy controls, their overlap

between the two disease groups limits their utility in clinical distinction (35).

There are some limitations in our study. First, although a considerable number of patients were included in all study groups, it is a single-center study. Also, NLR and PLR values may be affected by the comorbidities and gender of the patients, and these may influence our study results. One of the limitations of this study is the absence of disease severity assessment in the IPF and CHP groups, which limits the evaluation of NLR and PLR in relation to clinical progression. The healthy control group in our study was different from the disease groups in terms of age and sex distribution, these may have an effect on our study results.

CONCLUSION

IPF and CHP are two separate interstitial lung diseases that cause similar clinical and radiological manifestations, and many cases have difficulties in differential diagnosis. In our study, the value of NLR and PLR values obtained from complete blood count, which is a simple, applicable and inexpensive method in most centers, was investigated in the differential diagnosis of the two diseases. It was concluded that the NLR value was increased in both diseases, but it did not have a differential role for the two diseases. There are still no effective biomarkers in the differential diagnosis and studies are needed on this subject.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

REFERENCES

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44–68.
3. Raghu G, Wilson KC, Bargagli E, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:36–69.
4. Arai T, Takimoto T, Takeuchi N, Minomo S, Kagawa T, Inoue Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med*. 2023;12:7446.
5. Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2021;13:4892-99.
6. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, Cankaya H, Kiroglu AF, Turan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3663-72.
7. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6981.
8. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. International immunopharmacology neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:94–9.
9. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39:345-57.
10. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38:641-47
11. Templeton AJ, Mcnamara MG, Šeruga B, Vera-badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors : a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju124.
12. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Lung cancer neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176–81.

13. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20:248-53.
14. Wang O, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37:4-11.
15. El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, El-Naggar ME. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14:111-16.
16. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadır A, Bağcı BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med.* 2014;9:232-5.
17. Jeon Y, Lee WI, Kang SY, Kim MH. Neutrophil-to-monocyte-plus-lymphocyte ratio as a potential marker for discriminating pulmonary tuberculosis from nontuberculosis infectious lung diseases. *Lab Med.* 2019;50:286-91.
18. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
19. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10:1-4.
20. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, Kheradmand M, Hedayatzadeh-Omran A, Shamshirian A, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: results of Tabari cohort. *Casp J Intern Med.* 2019;10:320-5.
21. Zinellu A, Paliogiannis P, Sotgiu E, Mellino S, Mangoni AA, Zinellu E, et al. Blood cell count derived inflammation indexes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2020;198:821-7.
22. Nathan SD, Mehta J, Stauffer J, Morgenthien E, Yang M, Limb SL, et al. Changes in neutrophil-lymphocyte or platelet-lymphocyte ratios and their associations with clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med.* 2021;10:1427.
23. Ruta VM, Man AM, Alexescu TG, Motoc NS, Tarmure S, Ungur RA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index—biomarkers in interstitial lung disease. *Med.* 2020;56:1-9.
24. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2012;380:680-8.
25. Nathan SD, Brown AW, Mogulkoc N, Soares F, Collins AC, Cheng J, et al. The association between white blood cell count and outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2020;170:106068.
26. Kolahian S, Fernandez IE, Eickelberg O, Hartl D. Immune mechanisms in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;55:309-22.
27. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med.* 2021;10:4134.
28. Üçsular F, Polat G, Karadeniz G, Ayrancı A, Keskin M, Büyükşirin M, et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypersensitivity pneumonia. *Vasc Diffus Lung Dis.* 2020;37:1-7.
29. Sugiyama Y, Kasahara T, Mukaida N, Matsushima K, Kitamura S. Chemokines in bronchoalveolar lavage fluid in summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 1995;8:1084-90.
30. Inoue Y, Ishizuka M, Furusawa H, Honda T, Kawahara T, Tateishi T, Miyazaki Y. Acute inflammatory and immunologic responses against antigen in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Allergol Int.* 2019;68:321-28.
31. Denis M. Proinflammatory cytokines in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;51:164-9.
32. Ishizuka M, Miyazaki Y, Tateishi T, Tsutsui T, Tsuchiya K, Inase N. Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:167-73.
33. Nathan SD, Reffett T, Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, Ahmad S, et al. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;143:1692-8.
34. Gürün Kaya A, Özyürek BA, Şahin Özdemirel T, Öz M, Erdoğan Y. Prognostic significance of red cell distribution width in idiopathic pulmonary fibrosis and combined pulmonary

fibrosis emphysema. *Med Princ Pract.* 2021;30:154–9.

35. Achaiah A, Yadav R, Jacob J, Chaudhuri N. Blood leucocyte indices in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Open Resp Res.* 2022;9:e001202.



Frontotemporal Dementia Associated with Behavioral and Psychotic Symptoms: Case Series

Davranışsal ve Psikotik Semptomlarla İlişkilendirilen Frontotemporal Demans: Olgu Serisi

Ayşe Ergüner Aral¹, Esin Erdoğan²⁻³

¹Izmir City Hospital, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

³University of Health Sciences, Turkey, İzmir Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Frontotemporal dementia (FTD) is a subtype of degenerative dementia characterized by prominent impairments in personality, behavior, and cognition. This study aims to evaluate three cases presenting with acute psychotic symptoms who were later diagnosed with FTD, focusing on their behavioral and neuropsychiatric features.

Case: The first case was a 68-year-old woman who had been diagnosed with schizophrenia for 40 years and was reported to have exhibited forgetfulness, disorganized behavior, and social inappropriateness in recent years. Despite antipsychotic treatment, disinhibition persisted. The second case is a 79-year-old woman who presented with memory impairment and psychotic symptoms. Cognitive and behavioral symptoms did not improve despite treatment. The third case was an 85-year-old male patient who presented with complaints of disorganized behavior, psychotic symptoms, and forgetfulness. While antipsychotic treatment reduced aggression, disinhibition persisted.

All three cases demonstrated disinhibition, disorganized behaviors, cognitive deficits and neuroimaging results indicated marked atrophy in the frontal and temporal lobes. The persistence of symptoms despite treatment supports the diagnosis of the behavioral variant of FTD. Before the diagnosis of FTD, the first case had recurrent episodes associated with schizophrenia, while no psychiatric diagnosis was present in the other two cases. In all three cases, disinhibition, disorganized behavior, and personality changes were predominant, aligning with the behavioral variant of FTD.

Conclusion: Advanced imaging techniques and long-term neurocognitive monitoring play a crucial role in confirming the diagnosis of FTD and understanding its clinical course. Further research is needed to determine whether psychosis is a risk factor for FTD development.

Keywords: Psychotic disorder; frontotemporal dementia; disinhibition; behavior change

Öz

Amaç: Frontotemporal demans (FTD), dejeneratif demansların bir alt türü olup, özellikle kişilik, davranış ve bilişsel bozukluklarla karakterizedir. Bu çalışma, akut psikotik belirtilerle başvurup FTD tanısı alan üç vakayı, davranışsal ve nöropsikiyatrik belirtileri açısından değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Olgu: İlk vaka, 68 yaşında ve 40 yıldır şizofreni tanısıyla izlenmiş bir kadın olup son yıllarda unutkanlık, dezorganize davranışlar ve sosyal uygunsuzluklar gösterdiği öğrenildi. Antipsikotik tedaviye rağmen disinhibisyonun devam ettiği görüldü. İkinci vaka, 79 yaşında kadın olup, unutkanlık ve psikotik belirtilerle başvurdu. Tedaviye rağmen bilişsel ve davranışsal belirtiler gerilemedi. Üçüncü vaka, 85 yaşında erkek hasta olup dezorganize davranışlar, psikotik belirtiler ve unutkanlık şikayetleri ile başvurdu. Antipsikotik tedaviyle agresyon azalmasına karşın disinhibisyon sürdü.

Üç vakada da disinhibisyon, dezorganize davranışlar, bilişsel bozukluklar ile nörogörüntüleme frontal ve temporal loblarda belirgin atrofi bulunmaktaydı. Tedaviye dirençli semptomlar, davranışsal alt tip FTD'yi desteklemekteydi. Frontotemporal demans tanısı öncesinde, ilk olguda şizofreni tanısı ile takip edilen ataklar bulunmakta iken diğer olgularda bir psikiyatrik tanı bulunmamaktaydı. Her üç vakada da disinhibisyon ve dezorganize davranışlar ile kişilik değişimleri ön planda olup FTD davranışsal alt tipte yer almaktaydı.

Sonuç

İleri görüntüleme teknikleri ve uzun dönemli nörokognitif izlem, FTD tanısının kesinleşmesinde ve klinik seyrin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu tür vakaların, psikoza FTD gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Psikotik bozukluk, frontotemporal demans; disinhibisyon; davranış değişikliği

Corresponding Author: Ayşe Ergüner Aral

Izmir City Hospital, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

E-mail: ayerguner@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 27.11.2024/29.04.2025

INTRODUCTION

Frontotemporal dementia (FTD) is a neuropsychiatric condition accounting for 12.5–16.5% of degenerative dementias. It constitutes 3–10% of all dementias and typically begins between the ages of 45 and 65 (1). Frontotemporal dementia has three subtypes: the behavioral variant, characterized by personality, behavioral, and cognitive changes; semantic dementia, marked by a loss of word meaning; and progressive non-fluent aphasia, associated with difficulty in word retrieval and reduced fluency and spontaneity in speech (2).

Key features of the behavioral variant include psychiatric and behavioral symptoms that occur without significant cognitive impairment, insidious personality changes, emotional dysregulation, and social dysfunction in interpersonal relationships (3). Literature highlights that in the neurodegenerative dementia process, temporal lobe involvement can lead to emotional dyscontrol, interpersonal disconnection, and elevated mood states resembling hypomania. In contrast, frontal lobe involvement is associated with apathy and a noticeable reduction in social engagement (4).

In the clinical course of FTD, symptoms such as apathy, repetitive compulsive-like behaviors, changes in sleep and appetite, and lack of insight into the illness can act as confusing and complicating factors for early diagnosis. As a result, these cases are often misdiagnosed with late-onset psychotic disorders, depression, obsessive-compulsive disorder, or late-onset bipolar disorder (5). Although it becomes easier to differentiate FTD from other types of dementia as the disease progresses, distinguishing the behavioral variant of FTD from other psychiatric disorders remains particularly challenging. Due to disorganized behaviors and psychotic symptoms, which can occur not only in the behavioral variant but across all FTD subtypes, these cases may be misdiagnosed as schizophrenia.

In this article, three cases of late-onset FTD diagnosed after presenting with acute psychotic episodes are examined within the framework of current literature. Informed written consent was obtained from all patients prior to inclusion.

CASE

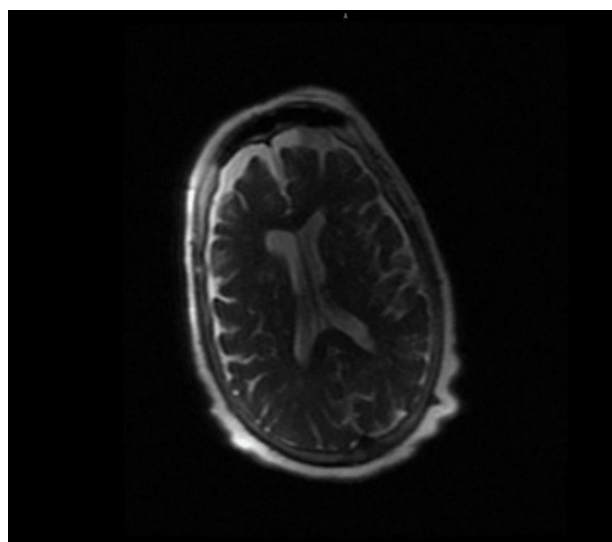
Written consent was obtained from the patients that their medical data could be published.

Case 1: A 68-year-old female with a 40-year history of schizophrenia, requiring recurrent hospitalizations every 1.5 to 2 years, presented with progressive cognitive and behavioral changes. Despite partial remission for five years on olanzapine, her symptoms worsened over the past

two years, including forgetfulness, urinary incontinence, and disorganized behaviors such as screaming, drinking from mud puddles, peeling paint, and ingesting fabric. She also exhibited disorientation, nonsensical speech, insomnia, socially inappropriate behaviors, and refusal to eat, resulting in a 10-kilogram weight loss. Episodes of binge eating further complicated her condition.

Admitted for differential diagnosis, her evaluations revealed stable vital signs, normal laboratory findings, and unremarkable physical and neurological examinations. A family history of dementia suggested potential neurodegenerative processes. On September 26, 2024, MRI showed significant diffuse cerebral volume loss in the bilateral frontal and temporal regions with ventricular enlargement (Figure 1).

Figure 1. MRI imaging shows ventricular enlargement, diffuse cerebral volume loss in bilateral frontal and temporal regions



The Frontal Behavior Inventory (FBI) score was 47, with high disinhibition sub-scores indicative of predominant behavioral symptoms. Despite continued treatment with olanzapine (20 mg/day) and quetiapine (300 mg/day), psychotic symptoms, aggression, and disinhibition persisted. Eight sessions of electroconvulsive therapy improved aggression but had no effect on disinhibition. Memantine (10 mg/day) was added following a neurology consultation.

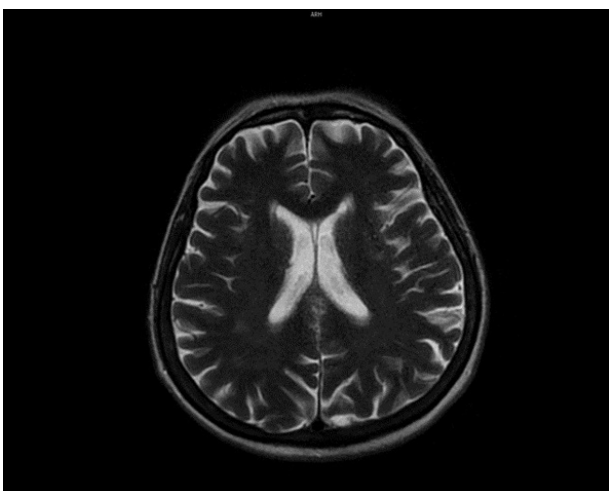
After three months of follow-up for FTD, her disinhibited behaviors, such as tearing and ingesting clothing, reduced in severity, but residual psychotic symptoms and limited cooperation remained. She requires ongoing assistance for self-care and daily needs.

Case 2: A 79-year-old female presented with a one-month history of psychotic symptoms, including self-directed speech, auditory, and visual hallucinations. Over the past two years, she exhibited progressive cognitive and functional decline, such as forgetfulness, repetitive questioning, inability to prepare meals, and episodes of staring while talking to herself. Previously living independently, she became reliant on assistance for self-care, raising concerns of neurodegenerative processes like FTD.

According to her caregiver, the patient displayed socially inappropriate behaviors inconsistent with her premorbid personality, such as public undressing and offensive language. Examination revealed clear consciousness but disorientation and inability to cooperate. Aggression necessitated close observation. Laboratory tests and physical and neurological examinations were unremarkable. The patient had no history of psychiatric or medical conditions, nor alcohol or substance use. Due to psychotic symptoms and aggression, olanzapine 5 mg/day was initiated. However, the patient refused medications and food, and increasing the dose to 10 mg/day over two weeks yielded no significant improvement in symptoms, including nonsensical speech, food refusal, and memory deficits.

On September 24, 2024, MRI revealed bilateral frontal and temporal gyri thinning with ischemic changes in the frontal and parietal lobes (Figure 2).

Figure 2. MRI imaging shows ischemic changes in the frontal and parietal lobes, thinning of bilateral frontal and temporal gyri

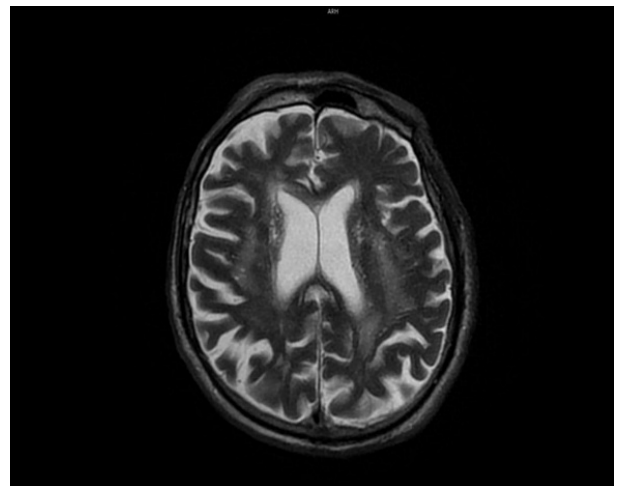


Behavioral evaluation using the Frontal Behavior Inventory (FBI) resulted in a score of 46, highlighting prominent disinhibition and negative behaviors. Despite continued olanzapine treatment,

disinhibition and memory deficits persisted. Following neurology consultation, memantine 10 mg/day and acetylsalicylic acid 100 mg/day were added to her regimen.

Case 3: An 85-year-old male presented with a three-year history of progressive forgetfulness, visual hallucinations, impulse control issues, nonsensical speech, and disorganized behaviors. Over the past year, these symptoms worsened, including disrupted sleep, confusion in his home, binge eating, urinary incontinence, increased sexual drive, and disinhibition. His behaviors were inconsistent with his premorbid personality. On examination, he exhibited visual hallucinations, persecutory delusions, disorganized speech, impaired orientation, and dependence on others for daily care. Laboratory tests were normal except for folic acid deficiency, for which supplementation was initiated. Neurological and physical exams showed no pathological findings, and there was no significant psychiatric or medical history. Treatment began with olanzapine at 5 mg/day for psychotic symptoms and behavioral issues. Neuropsychological tests revealed severe deficits in memory, frontal-executive functions, global attention, abstraction, immediate recall, and visual-spatial abilities. The Frontal Behavior Inventory score was 49, indicating severe behavioral symptoms. MRI showed frontal and temporal cortical atrophy, supporting a diagnosis of FTD (Figure 3).

Figure 3. Frontal and temporal cortical atrophy on MRI imaging supporting the diagnosis of FTD



Despite increasing olanzapine to 10 mg/day, aggression improved slightly, but hallucinations, disinhibition, orientation disturbances, and memory impairments persisted. Motor symptoms like urinary incontinence and autonomic dysregulation,

including hypotensive episodes, remained. Memantine at 10 mg/day was added after neurology consultation. The patient required full-time assistance, was placed under guardianship, and continued with close follow-up.

DISCUSSION

Frontotemporal dementia is a neurodegenerative and neuropsychiatric disorder characterized by significant impairments in behavior, language, and executive functions, primarily due to atrophy in the left temporal and frontal regions caused by neuropathogenic processes and genetic factors. While initial psychiatric symptoms may present as obsessive-compulsive disorder, compulsive behaviors, depression, or anxiety, cognitive impairments invariably emerge and become a prominent feature in the later stages of the disease (7).

This article discusses three cases of patients who presented with acute psychotic episodes and were initially considered for differential diagnoses of schizophrenia and dementia, ultimately receiving a diagnosis of FTD. In the first case, the patient had a history of psychotic episodes managed under a diagnosis of schizophrenia, while the other two cases had no prior psychiatric diagnosis. In all three cases, disinhibition, disorganized behaviors, and personality changes were prominent, aligning with the behavioral variant of FTD.

Similar to our first case, the literature reports instances of patients initially presenting with psychosis but later being diagnosed with FTD (8). These cases are characterized by an acute onset of psychotic symptoms accompanied by behavioral changes. Detailed histories reveal that, while psychosis may emerge acutely, symptoms such as amnesia, disinhibition, disorganized behaviors, and signs of autonomic dysregulation often manifest earlier and progressively worsen over time, indicating an advancing clinical course. A distinguishing factor separating these cases from late-onset schizophrenia is the generally favorable prognosis of late-onset schizophrenia (9). In contrast, the clinical course of our cases progressed destructively and with significant worsening over time. Similarly, in the literature, a study involving five cases of FTD presenting with psychosis-like symptoms found that all patients demonstrated prominent right frontotemporal involvement on imaging studies (10). In these cases, the use of antipsychotics should be approached cautiously, as they may exacerbate movement disorders, particularly in FTD. For this reason, atypical antipsychotics are preferred. Advanced imaging

techniques, such as Positron Emission Tomography (PET) scans, are valuable in understanding the presentation of FTD with psychotic symptoms. Specifically, FDG-PET scans can highlight metabolic abnormalities and frontal/temporal lobe involvement characteristic of FTD (11). These methods can be employed in cases where diagnostic uncertainty is high. Metabolic changes in regions such as the anterior cingulate cortex have been shown to be associated with the behavioral and psychotic symptoms accompanying FTD (12). Neuroanatomical and functional studies of these areas could contribute to a deeper understanding of FTD.

CONCLUSION

Further research is needed to explore the relationship between psychotic episodes and the development of FTD. Specifically, prospective studies with longterm follow-up, supported by clinical tests of neurocognitive functions, are required to determine whether psychosis acts as a risk factor for the onset of FTD.

Author's Contribution

Written consent was obtained from the patients that their medical data could be published.

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

REFERENCES

1. Sjögren M, Andersen C. Frontotemporal dementia: a brief review. *Mech Ageing Dev.* 2005;127:180-7.
2. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passan U, Stuss D, Black SA, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51:1546-54.
3. Mendez MF, McMurtry A, Chen AK, Shapira JS, Mishkin F, Miller BL. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:4-7.
4. Caycedo AM, Miller B, Kramer J, Rascofsky K. Early features in frontotemporal dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6:337-340.

5. Huey ED, Karen T, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006;66:17-22
6. Kertez A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioural inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997; 24:29-36.
7. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71:1220e6.
8. Parıldar S, Bora E, Evyapan D, Özaşkın S. Frontotemporal demans: şizofreni benzeri psikoz tablosuyla giden bir olgusunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2001;11,116-20.
9. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very late onset schizophrenia like psychosis: an international consensus. *Am J Psychiatry*. 2000;157,172-8.
10. Miller BL, Chang L, Mena I, Boone K, Lesser IM, Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia*. 1993;4:204-13.
11. Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster N, Drzezga A. 18F-FDG PET imaging in neurodegenerative dementing disorders: insights into subtype classification, emerging disease categories, and mixed dementia with copathologies. *J Nucl Med*. 2022 Jun;63(Suppl 1):2S-12S
12. Risacher SL, Apostolova LG. Neuroimaging in dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2023; 29:219-54.



Rarely Used Hemodialysis Treatment in Encephalopathy: Case Report

Ensefalopati Tablosunda Nadir Kullanılan Hemodiyaliz Tedavisi: Olgu Sunumu

Kenan Çalışkan, Serhat Koyuncu, Oğuzhan Bol, Necmi Baykan

Kayseri City Hospital, Department of Emergency, Kayseri, Turkey

Abstract

Aim: Valproic acid (VPA) is an anticonvulsant and mood stabilizer used in various psychiatric and neurological conditions with a wide therapeutic window. This case report aims to emphasize that taking a drug in patients receiving psychiatric treatment can be toxic even if it is not at a toxic level.

Case: A 33-year-old male patient was brought to the emergency room with complaints of decreased speech, slow movements, unresponsiveness, and blank stare for several days. According to the anamnesis taken from his father, it was learned that he had a known bipolar disorder and that his current complaints had increased for 2-3 days. Vital values were stable.

The patient's laboratory and radiological examinations were within normal limits. When it was learned that VPA treatment had just started, drug level and ammonia level tests were requested considering the possibility of side effects. A diagnosis of hyperammonemia induced encephalopathy was made due to high ammonia levels.

Conclusion: While the treatment for VPA side effects is to discontinue the drug and follow up, in our patient, simply discontinuing the drug was not enough and he required hemodialysis treatment. With this case, we wanted to remind that hemodialysis can also be used in VPA-induced encephalopathy.

Keywords: Valproic acid; hemodialysis; hyperammonemia;

Öz

Amaç: Valproik asit (VPA), çeşitli psikiyatrik ve nörolojik durumlarda kullanılan geniş bir terapötik pencereye sahip bir antikonvülzan ve ruh hali dengeleyicidir. Bu olgu sunumu, psikiyatrik tedavi gören hastalarda ilacın toksik düzeyde olmasa bile toksik olabileceğini vurgulamayı amaçlamaktadır.

Olgu: Otuz üç yaşında erkek hasta, birkaç gündür olan konuşmada azalma, hareketlerde yavaşlama, tepkisizlik ve boş bakış şikayetleriyle acil servise getirildi. Babasından alınan anamnezde, bilinen bipolar bozukluk olduğu ve mevcut şikayetlerinin 2-3 gündür arttığı öğrenildi.

Vital değerleri stabil seyretti. Hastanın laboratuvar ve radyolojik incelemeleri normal sınırlardaydı. Valproik asit tedavisine yeni başlandığı öğrenilince yan etki olasılığı düşünülerek ilaç düzeyi ve amonyak düzeyi testleri istendi. Yüksek amonyak düzeyi nedeniyle hiperamonyemi kaynaklı ensefalopati tanısı konuldu.

Sonuç: Valproik asit yan etkilerinin tedavisi ilacı kesmek ve takip etmek iken, bizim hastamızda sadece ilacı kesmek yeterli olmamış ve hemodiyaliz tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Bu vaka sunumu ile hemodiyalizin VPA kaynaklı ensefalopatide de kullanılabileceğini hatırlatmak istedik.

Anahtar sözcükler: Valproik asit; hemodiyaliz; hiperammonemi

INTRODUCTION

Valproic acid (VPA) is an anticonvulsant and mood stabilizer used in various psychiatric and neurological conditions with a wide therapeutic window (1). Nausea, vomiting, diarrhea, increased appetite, weight gain, decreased leukocyte and platelet counts, insulin resistance, obesity, and menstrual irregularities can be observed due to VPA use, while hyperammonemic encephalopathy is rarely seen. Valproic acid can rarely cause hyperammonemia and delirium; failure to recognize high ammonia levels can lead to worsening of the clinical picture and death (2). In its treatment, discontinuation of the drug, low-protein diet, lactulose, and symptomatic treatment are usually sufficient, but hemodialysis may also be required (3). This case report aims to emphasize that taking a drug in patients receiving psychiatric treatment can be toxic even if it is not at a toxic level.

CASE

Written consent was obtained from the patient that his medical data could be published. A 33-year-old male patient was brought to the emergency room with complaints of decreased speech, slow movements, unresponsiveness, and blank stare for several days. The patient was not cooperative or oriented. According to the anamnesis taken from his father, it was learned that he had a known bipolar disorder and that his current complaints had increased for 2-3 days. His vital values on arrival were TA: 110/80mmHg, Nb: 72/min, Fever: 36.5°C, SpO₂: 96%, fingertip blood sugar 156mg/dl, and there were no acute pathological findings on his ECG. The patient's laboratory values were; pH: 7.46, lactate: 2.1, pCO₂: 33, HCO₃: 24.6, K: 4.2, Na: 141, Cre: 0.98, Bun: 9, AST: 18, ALT: 10, CRP: 4, WBC: 6700. The patient's cranial imaging was performed for the purpose of differential diagnosis of central pathology and no pathological findings were detected in these imagings. It was learned that the patient's anemnesis was deepened and VPA treatment was started by the psychiatrist 10 days ago. Valproic acid and ammonia level tests were requested with the preliminary diagnosis of encephalopathy secondary to hyperammonemia. The patient's valproic acid level was seen as 122 mEq/lit (50-100), and the ammonia level was 181.7 mcg/dl (27-102). The patient was transferred to the intensive care unit for follow-up purposes, considering that delirium and encephalopathy could occur due to high ammonia levels. The patient was taken to hemodialysis treatment when the clinical picture did not improve despite stopping VPA and applying symptomatic treatment during the follow-

ups. The clinical picture improved after hemodialysis treatment and he was discharged with recovery on the 3rd day of intensive care follow-up.

DISCUSSION

Written consent was obtained from the patient regarding the publication of his medical data.

Valproic acid-induced hyperammonemia is a reversible adverse drug reaction that can occur at therapeutic or supratherapeutic doses of VPA in patients with normal liver function (4). As in our case, the incidence of hyperammonemia in patients with psychiatric disorders was also found to be significantly higher in another study. In addition, as in our case, serum VPA levels were shown to be significantly higher with the additional use of risperidone (5). It has been theorized that drugs such as risperidone increase VPA levels by competing for binding to albumin. With concomitant administration, risperidone binds to albumin and effectively increases ammonia levels, leaving increased VPA levels (6). Valproic acid-induced hyperammonemia varies from subclinical cases to potentially fatal encephalopathy. Although no treatment changes are required in patients with asymptomatic hyperammonemia, it is important to monitor these patients closely for symptoms of encephalopathy. There are multiple treatment methods for patients diagnosed with VPA-induced encephalopathy, the primary treatment is discontinuation of VPA. It usually results in complete recovery in most psychiatric patients (7). In Iqbal et al. patients, sufficient results were obtained by discontinuing VPA, but in our patient, the clinical picture improved after hemodialysis (8).

CONCLUSION

With this case, we wanted to remind that hemodialysis can also be used in VPA-induced encephalopathy. Clinicians who prescribe VPA should be careful about drug interactions and should be careful about the state of altered consciousness for timely intervention.

Author Contribution

Written consent was obtained from the patient that his medical data could be published.

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

The authors approved the final version of the manuscript.

The authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

Presented as a oral presentation at the 4th International Congress on Emergency and 1st International Sonocritical Congress on Emergency Medicine, 2024 in Antalya.

REFERENCES

1. Apa F, Ateşci FÇ, Varma GS. Valproik asit kullanımına bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati: olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri*. 2018;21:102-6.
2. Pradeep RJ. Valproate monotherapy induced-delirium due to hyperammonemia: a report of three adult cases with different types of presentation. *Indian J Psychiatry*. 2008;50:121-3.
3. Wu YF. Recurrent hyperammonemia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:366-7.
4. Sousa C. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy: a potentially fatal adverse drug reaction. *Springerplus*. 2013;2:13.
5. Hosseini H, Shafie M, Shakiba A, Ghayyem H, Mayeli M, Hassani M, et al. Valproic acid-induced hyperammonemia in neuropsychiatric disorders: a 2-year clinical survey. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240:149-56.
6. Rodrigues-Silva N, Venâncio Â, Bouça J. Risperidone, a risk factor for valproate-induced encephalopathy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:452.e5-6.
7. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34:290–8.
8. Iqbal K, Kummamuru H, Dasari N, Koritala T, Jain NK, Deepika K, et al. A case of valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy. *Cureus*. 2021;13:e20380.



Kafa Travması Sonrası Gelişen Retrobulber Hematom: Olgu Sunumu

Retrobulbar Hematoma After Head Injury: Case Report

İbrahim Azimli¹, Tuncay Küsbeci^{2,3}

¹İzmir Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir Türkiye

Öz

Amaç: Kafa travması sonrası retrobulber hematom (RBH) gelişen ve tıbbi tedavi ile iyileşen olgunun klinik ve tedavi özellikleri sunulmaktadır.

Olgu: 70 yaşında kadın hasta, iki gün önce aniden başlayan sol gözde şişme ve göz kapağı düşüklüğü ile başvurdu. Hasta aynı zamanda iki gün önce sistemik tansiyonunun 200/110 mmHg' a çıktığını ve bununla birlikte yere düşme sonrası acil servise başvurduğunu söyledi. Başvuru sırasında hasta ve yakınları sol gözde ani görme kaybı ve gözde hareketlerde kısıtlılık tarifliyordu. Hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağda 0.2, sol da p- idi. Hastanın yapılan fundus muayenesinde sağda optik disk doğal iken solda optik disk sınırları silik, disk inferiorunda kıymık hemorajisi mevcut idi. Sol göz propitotik ve göz kapağında ptosis mevcuttu. Primer pozisyonunda solda ekzotropya mevcuttu. Sol gözde dışa bakışta daha çok olmak üzere dokuz kadranda da bakış kısıtlılığı mevcuttu. Hastadan orbita bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi istendi. Hasta hospitalize edildi geniş biyokimya ve hemogram istendi, aynı gün iç hastalıkları kliniğine konsulte edildi ve sistemik tansiyon takibi önerildi. Nöroloji kliniğince konsulte edilen olgumuzda ilk etapta retroorbital lezyon düşünüldü. Hastaya steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisi sonrası üçüncü ay muayenesinde vizyonu p- ve optik diski soluk olmasına rağmen hastanın her yöne bakış kısıtlılığı kaybolmuştu. Hastanın çekilen kontrol BT'sinde kitle görüntüde tamamen kaybolmuştu.

Sonuç: Akut RBH'lar kalıcı vizyon kaybı ile seyreden ciddi oküler patolojiler arasındadır. Tanıda altın standart orbita BT ve Manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Birinci basamak tedavi oral steroidler ve uygun olgularda cerrahidir.

Anahtar sözcükler: Retrobulber hematom; pitoz; propitoz; ekzotropya

Abstract

Aim: Present the clinical and therapeutic features of a patient who developed retrobulbar hematoma (RBH) after head trauma and recovered with medical treatment.

Case: A 70-year-old female patient presented with sudden swelling in the left eye and drooping of the eyelid that began two days earlier. She reported a sudden spike in systemic blood pressure to 200/110 mmHg on the same day, followed by a fall, after which she sought emergency care. At the time of admission, both the patient and her relatives reported sudden vision loss in the left eye and limited eye movements. On ophthalmologic examination, visual acuity was 0.2 in the right eye and light perception (p-) in the left. Fundus examination showed a normal optic disc in the right eye, while the left disc had blurred margins and a splinter hemorrhage in the inferior region. The left eye was proptotic, with ptosis. There was exotropia in primary gaze and movement restriction in all nine gaze directions, more prominently in abduction. Orbital CT was ordered. The patient was hospitalized, and laboratory tests were performed. She was referred to internal medicine for blood pressure monitoring and to neurology, where a retroorbital lesion was suspected. Steroid therapy was initiated. At the three-month follow-up, vision remained at light perception and the optic disc was pale, but gaze restriction had resolved. CT showed complete resolution of the lesion.

Conclusion: Acute RBHs hematomas may result in permanent vision loss. The gold standard for diagnosis is orbital CT and magnetic resonance imaging (MR). First-line treatment is oral steroids and surgery in appropriate cases.

Keywords: Retrobulbar hematoma, ptosis; proptosis; exotropia

Sorumlu Yazar: İbrahim Azimli

İzmir Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: ibrahimazimli@hotmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 09.02.2025/28.05.2025

GİRİŞ

Retrobulber hematoma (RBH), retrobulber alanda kan birikmesiyle sonuçlanan, hızla ilerleyen, görmeyi tehdit eden acil bir durumdur. Kan birikmesi proptozise ve göz içi basıncı artışına neden olabilmekte, bu da optik sinirin gerilmesine ve oküler perfüzyonun azalmasına veya tamamen durmasına ve dolayısıyla venöz ve/veya arteriyel tıkaçıcı sürece yol açabilir. Etiyolojide orbita travması, göz kapağı veya orbita ameliyatı komplikasyonu, arteriovenöz malformasyonlar, orbita varikoziteleri veya lenfanjiyomlar ve antikoagülan ilaç kullanımı sayılabilir (1). Retrobulber kanama klinik tanıdır ve hastanın anamnezi dikkatli sorgulanmalıdır. Tanısal ipuçları arasında şiddetli ağrı, göz kapaklarını açmada zorluk, propitozis ve/veya görme kaybı yer alır. Biz burada, steroid tedavisine yanıt alınan retrobulber hematoma olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır.

70 yaşında kadın hasta polikliniğe iki gün önce aniden başlayan sol gözde şişme ve göz kapağı düşüklüğü ile başvurdu. Hasta, aynı zamanda iki gün önce sistemik tansiyonunun 200/110 mmHg'ya çıktığını ve bununla birlikte yere düştüğünü ve sonrasında acil servise başvurduğunu ifade etti. Başvuru sırasında hasta ve yakınları sol gözde ani görme kaybı ve gözde hareket kısıtlılığı tarifledi. Sağ gözde görme keskinliği 0.2 iken, sol göz de p-idi. Göz içi basınçları sağda 12 ve solda 14 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde sağ gözünde nükleer katarakt mevcut iken, sol gözünde nükleer sklerozu mevcuttu. Fundus muayenesinde; sağ gözünde optik diski doğal iken sol gözde optik disk sınırları silik ve disk inferiorunda kıymık hemorajileri mevcuttu.

Relatif afferent pupil defekti sol göz pozitif. Sol göz propitotik, göz kapağı ptotikti ve sol göz kapağı çevresinde ekimotik alan mevcuttu. Hastanın değişik kadrarlarda olan bakış kısıtlılığı Resim 1'de gösterilmiştir.

Primer pozisyonda solda ekzotropya mevcuttu. Sol gözde 3.kranial sinir felci bulguları mevcuttu. Bakış kısıtlılığı dışa bakışta daha belirgindi. Hertel ekzoftalmometre 102 tabanında 12/15 mm idi.

Özgeçmişinde hastanın sistemik tansiyonu için Ramipril 5 mg tablet 1x1/gün kullanımı olduğu öğrenildi, antikoagulan kullanmıyordu. Hasta etiyoloji araştırması amacıyla servisimize interne edildi ve dahiliye ile nöroloji kliniklerine konsültasyon istendi. Hastanın rutin kan

tektiklerinde hemogramda sadece lökositoz mevcuttu (WBC 10.700/mm³), eritrosit sedimentasyon hızı hafif yüksekti (27 mm /saat). Biyokimya, koagülasyon testleri, seroloji ve akciğer grafisi normaldi.

Resim 1. Hastanın değişik kadrarlardaki bakış kısıtlılıkları



Dahiliye Bölümü'nün önerisi ile tedavisinde Ramipril 5 mg yerine Ramipril 5 mg/gün ve 25 mg/gün hidroklorotiyazid içeren kombine preparatını kullanımı önerildi. Sistemik tansiyon takibi yapılması ve 140/90 mmHg üzerinde izlenirse, tedaviye Nebivolol 5 mg tablet eklenmesi önerildi. Nöroloji uzmanı tarafından mevcut kliniğin öncelikle retroorbital bir lezyona bağlı olabileceğini düşünerek ve hastadan orbital bilgisayarlı tomografi (BT) ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlandı (Resim 2).

Resim 2. Orbita BT'de retrobulber hematoma



Hastanın MRG'si yumuşak doku kitlesi olarak raporlandı. Hastaya tedavinin birinci gününde intravenöz mannitol 1x2 (toplam 300 cc), topikal moksifloksasin 4x1, topikal suni göz yaşı 4x1, oral antienflamatuar 2x1 başlandı. Tedavinin ikinci gününde, nöroloji uzmanı hastayı tekrar değerlendirdi ve hastanın kliniğinin retroorbital lezyona bağlı olabileceğini düşündü. Tedavinin üçüncü gününde hastaya tarafımızca 64 mg/gün oral steroid başlandı. Tedavinin birinci haftasında hasta 64 mg steroid almaya devam etti ve kontrol BT de lezyon boyutunun küçüldüğü rapor edildi. Tedavinin ikinci haftasında hastanın görme keskinliği halen p-idi. Göz içi basıncı 8 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde nükleer sklerozu mevcuttu. Fundus muayenesinde ise optik diski soluktu. Oral steroid azaltılarak devam edildi. Hastanın taburculuk sonrası birinci ay kontrolünde her yönde bakış kısıtlılığı kaybolmuştu (Resim 3).

Resim 3. Hastanın tedavi sonrası iyileşen bakış kısıtlılıkları



Hastanın çekilen kontrol BT sinde kitlenin tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 4). Hastanın oral steroidi kesildi ve sistemik tansiyon kontrolü için dahiliye polikliniğine yönlendirildi.

Resim 4. Kontrol orbita BT



TARTIŞMA

Retrobulber hematoma nadir görülen ancak görmeyi tehdit eden bir tanıdır. Hafif vakalar olabilmekle beraber hızlıca tedavi edilmezse tam görme kaybına da yol açabilen orbital kompartman sendromudur. Retrobulber hematoma insidansı etiyolojiye bağlı olarak değişir ve %1'den (ameliyat sonrası) %4'e (travma) kadar değişebilir. Tedavinin hayati bir parçası, lateral orbital kantotomi ve kantoliz (LOCC) ile acil orbital dekompresyondur (1).

Retrobulber kanaması olan 93 hastanın değerlendirildiği bir olgu derlemesinde, %74'ünün künt travma, %26'sının ise cerrahi sonrası geliştiği gösterilmiştir. Hastamızda olduğu gibi künt travma etiyolojide büyük bir rol oynamaktadır. Hastaların %51'inde görme keskinliği tamamen düzelirken, %27'sinde kısmi düzelme görülmüştür ve %22'sinde körlük gelişmiştir. Bizim olgumuzda da görme kaybı gelişmişti. İyi prognostik faktörler arasında genç yaş, semptom sayısının azlığı, dekompresyon cerrahisi uygulanmış olması ve tedaviye kadar geçen sürenin kısalığı sayılabilir (2). Kondoff ve ark. yaptığı çalışmada orbita duvar kırıklarının %30'u RBH ile ilişkilendirilmiştir (3). Literatürde blefaroplasti, dakriyosistorinostomi ve perioküler sinir bloğu gibi cerrahilerden sonra da RBH gelişebileceği bildirilmiştir (4,5). Han ve ark. çalışmasında RBH olan 22 hastanın 13'üne herhangi bir tedavi verilmemiş, dördüne medikal tedavi verilmiş, beşine cerrahi tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Hastaların %68'inde görme keskinliği artarken, %27'sinde değişiklik olmamıştır (6). Bizim olgumuzda da olduğu gibi tedaviye rağmen

görme keskinliğinin değişmeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Retrobulber hematoma oral steroid etkili bir tedavi olarak gösterilse de kantoliz ile birlikte lateral kantotominin de birinci basamak tedavi de etkili olduğu gösterilmiştir (6). Bizim olgumuzda sadece steroid tedavisi ile retrobulber lezyon ortadan kaybolmuştur. Oba ve ark. olgusunda travma sonrası periorbital ödem, proptozis ve afferent pupil defekti olduğunu aynı zamanda bizim olgumuzda da olduğu gibi hastanın BT'sinde retrobulber kitle saptandığını bildirmişlerdir. Hastaya lateral kantotomi ve kantoliz işlemi uygulanmış olgunun görme keskinliğinin 3/10 seviyelerinde olduğunu bildirmişlerdir (7). Yazıcı ve ark. bir olguda travmadan dört gün sonra RBH geliştiğini ve hastaya medial orbitotomi yapıldığını işlem sonrası hastanın orbita semptomlarında gerileme ve görme keskinliğinde düzelme meydana geldiğini bildirmişlerdir (8). Bizim olgumuzda ise RBH ilk 24 saat içinde gelmiş ve hastaya cerrahi işlem yerine medikal tedavi uygulandı.

SONUÇ

Retrobulber hematoma tedavisinde cerrahi işlem bir seçenek olsa da steroid tedavisi gibi medikal yaklaşımlar da akılda tutulmalıdır.

Yazar Deklarasyonları

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Yazarlar çalışmanın tüm aşamalarına katkıda bulunduğunu beyan etmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kumar S, Blace N. Retrobulber Hematom. StatPearls [Internet]. November 28, 2022. P 11-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK576417/>
2. Christie B, Block L, Ma Y, Wick A, Afifi A. Retrobulbar hematoma. a systematic review of factors related to outcomes. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71:155-61.
3. Kondoff M, Nassrallah G, Ross M, Deschenes J. Incidence and outcomes of retrobulbar hematoma diagnosed by computed tomography in cases of orbital fracture. Can J Ophthalmol. 2019;54:606-10.

4. Wolford FG, Vaughan TE, Wolford SF, Nevarre DR. Retrobulbar hematoma and blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:2154-62.
5. Yartsev VD, Atkova EL, Danilov SS. Retrobulbar hematoma in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Vestn Otorinolaringol.* 2021;86:112-6.
6. Han JK, Caughey RJ, Gross CW, Newman S. Management of retrobulbar hematoma. *Am J Rhinol.* 2008;22:522-4.
7. Oba E, Pamukçu C, Arslan B, Odabaşı M. Travmatik akut retrobulber hemoraji: olgu sunumu. *MN Oftalmolji.* 2011;18:267-4.
8. Yazici B, Taner P. Delayed orbital subperiosteal hemorrhage after blunt trauma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23:315-6.

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ HAKKINDA

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.); Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesinin bilimsel yayın organıdır.

Tıbbın her alanında yürütülen, uluslararası bilimsel temele dayalı, hakemli çalışmaları yayınlayan bağımsız, tarafsız, açık erişimli, ulusal ve uluslararası bir dergidir. Yılda 4 defa olmak üzere (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) periyodik olarak dijital ortamda yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yazarlardan yayınlarının değerlendirilmesi veya yayımlanması aşamasında herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.); Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesinin bilimsel yayın organıdır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. İngilizce ismi Journal of İzmir Faculty of Medicine (J İzmir Faculty Med.) dir.

Tıbbın her alanında yürütülen, uluslararası bilimsel temele dayalı, hakemli araştırma makalelerini, derlemeleri ve olgu sunumları ile editöre mektupları yayınlayan, yazarlardan yayınlarının değerlendirilmesi veya yayımlanması aşamasında herhangi bir ücret talep etmeyen, bağımsız, tarafsız, açık erişimli, ulusal ve uluslararası bir dergidir. Yılda 4 defa olmak üzere (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) periyodik olarak dijital ortamda yayınlanmaktadır.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisinin amacı; uluslararası ve ulusal tıp literatürüne katkı ve açık erişim sağlamak, tıbbın her alanındaki araştırmaların yayınlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen çalışmalar özgün olmalı, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere değerlendirilme aşamasında olmamalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce başka bir dergide yayınlanmadığını veya yayınlanmak üzere değerlendirilme aşamasında olmadığını beyan etmek zorundadırlar. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazarlar sorumlu olacaktırlar.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi; tüm çalışmaların değerlendirme sürecinde objektifliği arttırmak için "çift kör" yöntemini kullanmakta, yazar ve hakem kimlikleri gizlenmektedir. Yayımlanacak materyalin bilimsel içeriği, makalelerin yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu ile

makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, gerekli gördüğü takdirde makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar.

YAZIM KURALLARI

Dergiye makale gönderimi

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>

adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır.

Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez. Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup " <https://orcid.org/register> " adresinden hesap oluşturulabilir.

Yayın Değerlendirme Süreci

Gönderilen çalışmalar; dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcıları ve en az iki hakemin onayı alındıktan sonra yayımlanır. Değerlendirme sürecinde gönderilen çalışmalar ilk olarak baş editör ve editör tarafından değerlendirilir. Derginin amaç ve kapsamına uymayan, dil ve anlatım kuralları açısından sorunlu, bilimsel bulguları şüpheli ve kritik hatalar içeren, özgün değeri olmayan ve yayın politikalarını karşılamayan çalışmalar reddedilir. Reddedilen çalışmaların yazarları, gönderim tarihinden itibaren en geç bir ay içinde bilgilendirilir.

Uygun bulunan çalışmalar çalışmanın ilgili olduğu alana yönelik bir alan editörüne ve yazım editörüne yönlendirilir. Alan editörleri çalışmanın dergi yayın politikaları ve kapsamına uygunluğu ile "Turnitin" programı aracılığıyla özgünlüğünü değerlendirir. Yazım editörleri çalışmanın dergi yazım kurallarına uygunluğunu denetler. Uygun bulunmayan veya yazım kurallarındaki eksik ve hataları yazarları tarafından düzeltilmeyen çalışmalar en geç 1 ay içerisinde iade edilir. Uygun bulunan çalışmalar istatistik danışmanına gönderilir. Gerekli görülürse yazardan revizyon yapması istenir. İlk değerlendirme sürecinde uygun bulunan çalışmalar hakem atama sürecine alınır. Hakem atamaları başvuru tarihinden itibaren en geç 30 gün içinde yapılır.

Çalışmanın içeriğine ve uzmanlık alanına uygun olacak şekilde İzmir Tıp Fakültesi dergisinin veya DergiPark'ın ulusal hakem havuzundan en az iki hakeme davet gönderilir. Davet gönderilen hakemlerin cevap vermeleri için verilen süre 14 gündür. Süre sonunda herhangi bir şekilde cevap

vermeyen hakeme, bir defaya mahsus olmak üzere hatırlatma maili atılır ve 7 gün uzatma yapılır. Bu sürecin sonunda cevap verilmemesi durumunda, hakem daveti iptal edilerek başka hakeme davetiye gönderilir. Değerlendirme yapmayı kabul eden hakemlere bir defaya mahsus olmak üzere 7 gün ek süre verilir. Hakemler bir çalışma için gerekli görürlerse birden fazla düzeltme talep edebilirler. Hakemlerin çalışma için verdikleri revizyon, kabul veya red kararları en geç 7 gün içinde yazara iletilir. Revizyon önerilerinin yapılması için yazara 14 gün süre verilir. Yazar bu süre içerisinde revizyonları tamamlamaz veya ek süre talep ederse bir defaya mahsus olmak üzere yazara 7 gün ek süre verilir. İzmir Tıp Fakültesi dergisine gönderilen çalışmaların yayın değerlendirme sürecinin 3 ay içerisinde sonuçlandırılması öngörülmektedir. Ancak atanan hakemlerin çeşitli nedenlerle değerlendirme yapmaması sonucu başka bir hakem atanması ve hakem atama sürecinin baştan başlaması, hakemlerin birden fazla revizyon isteklerinin olması veya yazarların revizyon isteklerine cevaplarının gecikmesi gibi nedenlerle 3 aylık süre uzayabilmektedir. Hakem süreci “kabul” olarak tamamlanan çalışmaların sonucu en geç 7 gün içerisinde yazara iletilir. Bu çalışmalar sırasıyla dil, son okuyucu ve mizanpaj editörlerine gönderilerek yayıma hazırlanır. Çalışmanın basım öncesi son hali (proof) yazara gönderilerek basım onayı alınır. Yazar düzeltme talep ederse düzeltme sonrası proof tekrar yazarın onayına sunulur. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür.

Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmaktadır. Özet ve kaynaklar bölümü sınırlamaların dışındadır.

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistematiik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	Özet yok	5	4	Tablo yok	2

Sisteme Yüklenecek Dosyalar

Makale dosyaları aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlanmalı ve sisteme ayrı dosyalar olarak yüklemelidir.

1. Başlık Sayfası
2. Ana Metin
3. Tablolar
4. Resimler ve Şekiller
5. ICMJE Disclosure (Çıkar çatışması) Formu

1. Başlık Sayfası:

- Bu dosya ana metin, şekil veya tablo içermemelidir
- Yazının 150 karakteri aşmayan Türkçe ve İngilizce başlıkları yazılmalıdır
- Tüm yazarların isim-soyadları, güncel çalıştıkları kurum bilgileri (Türkçe makalelerde Türkçe, İngilizce makalelerde İngilizce olmalıdır), ORCID ID’leri, e-mailleri ve sorumlu yazarın akademik ünvanı ile ulaşılabilir telefon numarası olmalıdır
- Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir
- Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı belirtilmelidir
- Yazı eğer bir tez çalışmasından oluşturuldu ise tez danışmanının yazıda yazar olarak bulunup bulunmadığı, eğer yoksa tez danışmanının onayının varlığı yazılmalıdır
- Çıkar çatışması bildirimi (conflict of interest)
- Finansal destek (financial disclosure)
- Yazar katkıları (author contributions) belirtilmelidir

2. Ana Metin

Bu dosyada kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır

a. Öz

- Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır.
- Çalışmayı ana hatları ile açıklamalı ve 350 kelimeyi geçmemelidir.
- Türkçe öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, tartışma ve sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- İngilizce abstract bölümü; aim, materials and methods, results ve conclusion alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- Derlemelerde öz ve abstract başlığı yeterlidir.
- Olgu sunumlarında gereç ve yöntem yerine olgu (lar) yazılmalıdır.

b. Anahtar sözcükler:

Anahtar sözcükler hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır.

- Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir.
- Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır.
- Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalıdır.
- Anahtar sözcükler; Index Medicus Medical Subject headings;
- <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> veri tabanından seçilmelidir.

c. Ana Metin:

Türkçe özgün araştırma makaleleri ve sistematik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler,

- Bulgular, tartışma ve sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- İngilizce özgün araştırma makaleleri ve sistematik derleme/meta-analizler; introduction, materials and methods, results ve conclusion alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır.
- Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde önce uzun hali ve sonrasında parantez içerisinde olacak şekilde verilmelidir.
- Ana metinde referanslar, tablo, şekil ve resimlere yapılan atıflar sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır.
- Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda izinle ilgili bilgilere (kurul adı, tarih ve sayı no) makalenin gereç ve yöntem bölümünde yer verilmelidir
- Olgu sunumlarında onam formu alındığına dair bilgi verilmelidir.
- Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak teşekkür yazısı makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

d. Kaynaklar:

- Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlelerin sonunda parantez içinde (nokta işaretinden önce) belirtilmelidir.
- Altı ve daha az yazar olduğunda tüm yazarlar listelenmeli, 7 yazar ve üstü 6 yazardan sonra “ve ark. /et al” şeklinde yazılmalıdır.
- Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasında virgül konulmalıdır (örn. 1,2,5).

- Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasına kesme işareti konulmalıdır (örn.1-5)
- En son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir.
- Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.
- Kaynaklar “International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)” tarafından geliştirilmiş “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” kurallarına göre hazırlanmalıdır. Belirtilmemiş kaynak biçimleri için
- http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web sitesi rehber olarak kullanılabilir.
- Dergi isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergilerin isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus’da dizinlenen dergiler listesine ya da <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakılabilir.

Kaynak örnekleri

Dergi (Journal)

Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? Ann Surg. 2008;247:276-81.

Basım Öncesi, Sayı ve Sayfa Numarası Henüz Belli Olmayan Yayın (Journal Article By DOI - Before Issue Publication with Page Numbers)

O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004. doi:10.1007/s00259-003-1399-3.

Çevrim İçi (Online) Dergi:

Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/im2264

Kitap (Books):

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap Bölümü (Book Chapter):

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

3. Tablolar:

- Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.
- Tablo stilleri kutucuklar şeklinde standart bir formatta yapılmış olmalıdır.
- Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalıdır.
- Metin içinde belirtilecek ise cümle sonunda nokta işaretinden önce parantez içinde gösterilmelidir.
- Her tablonun kısa başlığı tablonun üstünde, kısaltmalarının açıklamaları ise altında olmalıdır.

4. Resimler ve Şekiller:

- Resimler ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.
- Bütün resim ve şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalıdır.
- Metin içinde belirtilecek ise cümle sonunda nokta işaretinden önce parantez içinde gösterilmelidir.
- Resimler; TIFF veya JPEG formatında, minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır.
- Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir ancak zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.
- Her resmin ve şeklin kısa başlığı resim ve şeklin üstünde, kısaltmalarının açıklamaları ise altında olmalıdır.

5. ICMJE Disclosure (Çıkar çatışması) Formu

Dergi Etik Kuralları ayrıntılı olarak yayın politikaları bölümünde yer almaktadır.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

Dergide yayınlanan makalelerde belirtilen ifadeler veya görüşler editörlerin ve editöryal kurulun görüşlerini yansıtmaz. Editörler ve editöryal kurul yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler yazarlara aittir. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanması için gönderilen çalışmaların tüm yazarları İzmir Tıp Fakültesi dergisi Etik İlkeler ve Yayın Politikasında belirtilen tüm içeriği kabul etmiş olurlar. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Çıkar çatışması

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini

zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarların çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını “Çıkar Çatışması Formu” ile beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için web sitemizdeki “Çıkar Çatışması Formu” incelenebilir.

Telif hakkı

Yazarlar gönderdikleri çalışmaların telif hakkını tüm yazarların ıslak imzasını içerip sisteme yüklenen “Telif Hakkı Devir Formu” ile İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışma dergiye gönderildikten sonra çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça başka bir yerde kullanılamaz, yazar ekleme veya çıkarma yapılamaz ve yazar sırası değiştirilemez.

Yayın ve açık erişim politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nin yayın politikası; International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors (CSE) (<https://www.councilscienceeditors.org>)

politikaları ile uyumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler yazarına ve orijinal kaynağa atıfta bulunduğu sürece kullanıma açıktır. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nin açık erişim politikası; Budapeşte Açık Erişim Bildirgesinde yer alan, hakemli dergi literatürünün açık erişimli olması girişimini desteklemektedir. Bu bildirgede açık erişim, “bilimsel literatürün İnternet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik bariyerler olmaksızın, erişilebilir, okunabilir, kaydedilebilir, kopyalanabilir, yazdırılabilir, taranabilir, tam metne bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması” anlamında tanımlanmıştır. 12 Eylül 2012 tarihinde kabul edilen, yayın kurumumuzun da benimsediği bu açık erişim politikalarına

<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation> adresinden ulaşılabilir. Bu bildirge kapsamında İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılar herkesin okuyabileceği ve indirebileceği bir ortamda ücretsiz olarak sunulmaktadır.

Creative Commons

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi; yayınlanan tüm yazılar için "Creative Commons Attribution License (Attribution NonCommercial NoDerivatives 4.0, International CC BY-NC-ND)" lisansı ile uyumludur. Creative Commons lisansı; telif hakkı

bulunan bir eserin veya çalışmanın ücretsiz olarak dağıtılmasını sağlayan bir çeşit kamu telif hakkı lisansıdır. Bir yazar oluşturduğu eserin kullanılması için paylaşmak veya üzerinde değişiklikler yapma hakkını vermek istediğinde CC lisansını kullanır. Bu lisans, diğer yazarların, ticari olmayan amaçla ve eserinize atıfta bulunmak şartıyla, eserini kendi eserlerinde kullanmasına izin vermektedir.

Etik İlkeler

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanması için gönderilen yazılar için tüm yazarlar; araştırma makaleleri için Etik Kurul onay belgesinin olduğunu ve tarih ile numarasını, olgu sunumları için hasta(lar)dan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onamlarının alındığını, çalışmada hibe veya destek kullanılıp kullanılmadığı bilgisini, tüm yazarların çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulunduklarını ve makalenin son halini onayladıklarını, çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını, varsa çalışmaya katkıda bulunanlar için teşekkürlerini beyan etmek zorundadırlar.

Etik kurul onayı; “Gereç ve Yöntem” bölümünde belirtilmelidir. Diğer tüm beyanlar makalenin sonunda yer almalıdır. Onsekiz yaşın altındaki olgular için alınan imzalı olgu sunumu onamı her iki ebeveyninden veya kişinin yasal vasisinden alınmalıdır.

İnsan ve Hayvan Hakları

Deneyisel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”) bağlılığına ilişkin bir beyan zorunludur. Deneyisel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır.

İntihal ve Etik Suistimal

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi; yayınlanması başvurusu ile gelen tüm yazıları ilk başvuru aşamasında intihali önlemek için uluslararası yazılımlar ile taramadan geçirmektedir. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak yapılmaktadır. Tarama sonucu %20 üstünde benzerlik olan çalışmalar sürece alınmamaktadır.

Baş Editör ve Editörün Sorumlulukları

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermekten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal

gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseye paylaşmamalıdır. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez. Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır. Yazarlar, yayınlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayınlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

Hakemlerin Sorumlulukları

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen “Hakem Değerlendirme Formu” nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak, Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyarmak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölçeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, yetkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır. Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

Yazarların Sorumlulukları

Tüm yazarlar; 2547 sayılı Yükseköğretim Kanununun 11. ve 24. maddelerine dayanılarak hazırlanan “Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” tarafından belirlenen, her tür bilimsel araştırma, çalışma, yayın ve etkinliklerde uyulması gereken bilim etiği kurallarına uymakla yükümlüdürler.

İletişim Bilgileri

Baş Editör

Prof. Dr. Enver İLHAN

E-posta: enverhan60@gmail.com

Editör

Prof. Dr. Yücel KARAMAN

E-posta: izmirtipfakderg@gmail.com

İdari Editör

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

E-posta: mehmetyildi@gmail.com