



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 75 Sayı-Issue: 4 Aralık-December 2022

Özgün Makaleler / Research Articles

- Uyku Süresinin Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çalışma Belleği ve Sözel Akıcılık İşlevlerine Olan Etkisi
- Üçüncü Basamakta Dermatoloji Konsültasyonu İstenen Pediatrik Yatan Hastalar: 614 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi
- Serum Chitotriosidase Activity in Bronchopulmonary Dysplasia: A Cross-Sectional Study
- Ameliyathane Çalışanlarında Radyasyon Maruziyeti ve Tiroid Kanseri Gelişimi
- Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Status Epileptikuslu Hastaların Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimimiz
- Bruselloz Olgularında Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Enflamasyon Göstergesi Olarak Rolü
- MR Defecography Findings Suggesting Anismus: Reliable or not Reliable?
- Berrak Hücreli Over Kanserlerinin Retrospektif Analizi; Tek Merkez Çalışması
- Kritik COVID-19 Hastalarında Hepsidin, D Vitamini ve Enflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi ve Yoğun Bakım Ünitesi Sonuçlarına Etkisi
- Cartilage Specific MR Sequences in Assessment of Lunate Types and Their Impact on Triangular Fibrocartilage
- How Accurately is the Pre-diagnosis of Electroneuromyography in Pediatric Patients?
- Clinical Profile of Late-Infantile and Juvenile Metachromatic Leukodystrophy: A Retrospective Study
- Diagnostic Value of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width for Massive Pulmonary Embolism in Emergency Care
- Migren Tetikleyici Sayısının Migren Karakteristikleri Üzerine Etkileri
- How Important are Cardiac Electrical Abnormalities in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy?
- Evaluation of Pathogens in Shunt Infections Developed in Newborns Underwent Ventriculoperitoneal Shunt for Hydrocephaly
- Factors Affecting the Attitudes of Individuals with Burn Experience to Using Complementary Treatments
- Short-term Outcomes of Partial Fasciectomy in Patients with Dupuytren's Contracture

Olgu Sunumları / Case Reports

- Mandibular Kitle ve Kistin Eşlik Ettiği IgG4 ile İlişkili Hastalık: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
- Ultrasonography and MR Imaging Findings in a Patient with Tubal Adenofibroma

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof. Dr. Zehra Ayca
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4584-2976
E-mail: zaycan@ankara.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü
Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör
Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7206-3552
E-mail: memikoglu@ankara.edu.tr

Yardımcı Editörler
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7727-3363
E-mail: ckarahan@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Elif İnce
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6846-6048
E-mail: Eince@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Ayhan Cömert
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9309-838X
E-mail: comertayhan@yahoo.com / comert@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Volkan Genç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3883-4791
E-mail: volkan@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Mustafa Şahin
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr - drsahinmustafa@yahoo.com

Önceki Editörler
Prof. Dr. Yücel Kanpolat - Merhum

Prof. Dr. Çetin Erol
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji
Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7396-3818
E-mail: cerol@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Aydın Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Çocuk
Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3294-4482
E-mail: eayagmur@medicine.ankara.edu.tr

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

George Feigl
Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve
Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Avusturya
ORCID ID: 0000-0001-6984-5413
E-mail: Georg.Feigl@uni-wh.de

David Kachlik
2. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek
Cumhuriyeti
ORCID ID: 0000-0002-8150-9663
E-mail: david.kachlik@lfmotol.cuni.cz

Mustafa Sargon
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6360-6008
E-mail: mustafa.sargon@lokmanhekim.edu.tr

Belma Turan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2583-9294
E-mail: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr

Derya Gökmen
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6266-3035
E-mail: oztuna@ankara.edu.tr

Deniz Billur
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8541-8251
E-mail: billur@medicine.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4525-9027
E-mail: ozkavukcu@ankara.edu.tr

Ali Doğan Dursun

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000 E-mail: -0001-9056-0025
E-mail: ali.dursun@atilim.edu.tr

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1256-1051
E-mail: karaars@medicine.ankara.edu.tr

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0007-9006
E-mail: gakarsu@ankara.edu.tr

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7326-5104
E-mail: devrim@ankara.edu.tr

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve
Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7415-9602
E-mail: meraldemiroren@hacettepe.edu.tr

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2043-2444
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3720-3963
E-mail: canturk@medicine.ankara.edu.tr

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4850-8052
E-mail: opolat@medicine.ankara.edu.tr

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0856-9790
E-mail: ceyhan@medicine.ankara.edu.tr

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4955-160X
E-mail: Ergin.Ciftci@ankara.edu.tr

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5949-2298
E-mail: simsek@ankara.edu.tr

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1935-9235
E-mail: ondere@amerikanhastanesi.org

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3570-3825
E-mail: atamans@ankara.edu.tr

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0798-4554
E-mail: sonelb@medicine.ankara.edu.tr

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9778-9882
E-mail: zponen@ankara.edu.tr

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri
Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4877-0122
E-mail: dodabas@ankara.edu.tr

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6555-3579
E-mail: ozgdemir@ankara.edu.tr

Betül Hatipoğlu

Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland Clinic
Ana Kampüsü, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma
Anabilim Dalı, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-00025285-5858
E-mail: hatipob@ccf.org

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Patofizyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1237-8468
E-mail: nurayyazihan@yahoo.com

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466
E-mail: info@drmethektas.com

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Geriatri Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1176-5255
E-mail: mvarli@ankara.edu.tr

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0369-299X
E-mail: mkyuksel@ankara.edu.tr

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, İmmünoloji ve Allerji Tıbbi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8553-5378
E-mail: goksalkeskin@ankara.edu.tr

Mark E. Rosenberg

Amerikan Nefroloji Derneği, Washington, ABD
ORCID ID:
E-mail: rosen0001@umn.edu

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2831-2682
E-mail: sengul@medicine.ankara.edu.tr

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1966-33
E-mail: askinates@ankara.edu.tr

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1631-5739
E-mail: akbulut@medicine.ankara.edu.tr

Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7885-8942
E-mail: ndaltintas@ankara.edu.tr

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1168-9005
E-mail: kayac@ankara.edu.tr

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3605-9365
E-mail: ozdol@ankara.edu.tr

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9118-6338
E-mail: serdar.aksöyek@hacettepe.edu.tr

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2370-7319
E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8441-2912
E-mail: cuzun@ankara.edu.tr

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0932-1508
E-mail: eustuner@ankara.edu.tr

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8515-281X
E-mail: eatman@ankara.edu.tr

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7022-514X
E-mail: nurdancay@ybu.edu.tr

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8840-0233
E-mail: akyurek@medicine.ankara.edu.tr

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2911-8323
E-mail: senturk@ankara.edu.tr

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7897-8349
E-mail: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

Seray Çakmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8536-5946
E-mail: seray.kulcucakmak@sbu.edu.tr

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3473-346X
E-mail: guner@medicine.ankara.edu.tr

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6807-4741
E-mail: ksayar@ankara.edu.tr

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2999-4745
E-mail: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5893-8577
E-mail: mozelic@ankara.edu.tr

Ömer Taylan Akkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4559-1209
E-mail: dr.taylanakkaya@gmail.com

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8137-0510
E-mail: kahilogullari@ankara.edu.tr

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7628-9443
E-mail: nyazihan@ankara.edu.tr

Gülner Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226
E-mail: ggollu@ankara.edu.tr

Eren Berber

Endokrin Cerrahi Merkezi Cleveland Klinik Ana Kampüsü, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-0002-1964-9286
E-mail: BERBERE@ccf.org

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1561-9060
E-mail: kuzu@ankara.edu.tr

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2767-2830
E-mail: cuneyt.koksoy@bcm.edu

Ayten Kayı Cangir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2052-1642
E-mail: cangir@medicine.ankara.edu.tr

Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8963-5146
E-mail: nil.yalcindag@gmail.com

Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2415-1236
E-mail: ecetinkaya@ankara.edu.tr

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7033-3474
E-mail: sevkicelen@sbu.edu.tr

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8195-4380
E-mail: sbeton@ankara.edu.tr



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7739-2717
E-mail: elacmert@kku.edu.tr

Gökhan Çakmak

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7230-2871
E-mail: gokhancakmak@yiu.edu.tr

Bülent Özkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6135-1870
E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bölümü, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0433-0253
E-mail: armangil@ankara.edu.tr

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif
ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8516-3658
E-mail: burakkaya@ankara.edu.tr

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7807-0717
E-mail: heper@medicine.ankara.edu.tr

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Sitopatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6835-8709
E-mail: ckoray@ankara.edu.tr

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4093-5436
E-mail: esuer@ankara.edu.tr

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0869-708X
E-mail: ogulpinar@ankara.edu.tr

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1546-1179
E-mail: bburgu@ankara.edu.tr

Ferdi Tanır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7408-8533
E-mail: ftanir@cu.edu.tr

Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7437-318X
E-mail: erturk@medicine.ankara.edu.tr

AMAÇ VE KAPSAM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 4 sayı olmak üzere Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır. Mecmu; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, **Tübitak/Ulakbim, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Ideonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Dergi Adı (İngilizce): Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Dergi Adı (Türkçe): Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Resmi Kısaltma: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. "Açık erişim" ile, onun ücretsiz erişilebilirliğini kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak iletmesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanmasına izin verir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki telif hakkının tek rolü, yazarlara

çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.

Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkıyla korunan çalışmaların veya çalışmaların ücretsiz dağıtımını sağlayan bir kamu telif hakkı lisansıdır. Yazarlar, çalışmalarını kullanma, paylaşma veya değiştirme hakkını üçüncü şahıslara devretmek için CC lisansını kullanır. Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Yazışma Adresi

Editorial Office:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr



AIMS AND SCOPE

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published four times a year (March, June, September, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial and publication process of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in **Tübitak/Ülkbim TR Dizin, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Ideonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.**

English Title: Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Turkish title: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Official abbreviation: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Journal of Ankara University Faculty of Medicine as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.

Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of copyrighted works or studies. Authors use the CC license to transfer the right to use, share or modify their work to third parties. This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Journal of Ankara University Faculty of Medicine contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

Advertisement Policy

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

Contact

Editorial Office:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Address: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Turkey

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

Phone: +90 (212) 621 99 25

Fax: +90 (212) 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda araştırma, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlamayı amaçlar.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaştıktan bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisine uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

İnsan araştırmaları: Helsinki Declaration as revised in 2013

Sistemik incelemeler ve meta-analizler: PRISMA guidelines

Vaka raporları: Cthe CARE case report guidelines

Klinik denemeler: CONSORT

Hayvan çalışmaları: ARRIVE ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeden aşılmamalıdır.
2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.
3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.
4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.
5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet: Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeden aşılmamalıdır. Kaynaklara atıf yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeden aşılmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.



YAZARLARA BİLGİ

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistik analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazımı için örnekler

Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemli çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilmesi için resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 69 39

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty Medicine is published quarterly (March, June, September, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

Authors are responsible for the contents of the manuscript and the accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published, and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The editorial and publication process of the Journal of the Turkish Academy of Dermatology are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing

The Journal of Ankara University Faculty Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being to be returned or rejected.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, and they should obtain animal ethics committee approval.

The presentation of the article types must be designed in accordance with trial reporting guidelines:

Human research: Helsinki Declaration as revised in 2013

Systematic reviews and meta-analyses: PRISMA guidelines

Case reports: the CARE case report guidelines

Clinical trials: CONSORT

Animal studies: ARRIVE and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Authors must provide disclosure/acknowledgement of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about the manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by the following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of the scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. The abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. The use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given, and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects, and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future

research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signalling. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:79-94.

Book: Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı*; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as a separate page of main document. Each figure must be submitted as a separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hid with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in a separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on a separate page.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Address: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Turkey

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 69 40

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

Phone: +90 (212) 621 99 25

Fax: +90 (212) 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Makaleler / Research Articles

- 479** **Uyku Süresinin Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çalışma Belleği ve Sözel Akıcılık İşlevlerine Olan Etkisi**
Effect of Sleep Duration on Working Memory and Verbal Fluency Functions of Medical Faculty Students
Emel Güneş, Sertaç Üstün, Evrim Gökçe, Fırat Akat, Esra Armağan, Hüseyin Emre Gündoğdu, Kasım Kürşat Bataş, Nilay Ekicioğlu, Sena Nur Akkuş, Yağmur Çil; Ankara, Türkiye
- 486** **Üçüncü Basamakta Dermatoloji Konsültasyonu İstenen Pediatrik Yatan Hastalar: 614 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi**
Pediatric Inpatients Requesting Dermatology Consultation in a Tertiary Care Hospital: Retrospective Analysis of 614 Patients
Ayşe Öktem, Kübra Özoğul, Gözde Laden Erkanoğlu, Dilan Kızılırmak, Beliz Bayındır, Hatice Şanlı; Ankara, Türkiye
- 491** **Serum Chitotriosidase Activity in Bronchopulmonary Dysplasia: A Cross-Sectional Study**
Bronkopulmoner Displazide Serum Kitotriozidaz Aktivitesi: Kesitsel Bir Çalışma
Fatma Tuba Eminoğlu, Elif Keleştemur, Özlem Doğan, Engin Köse, Zehra Şule Haskoloğlu, Nazan Çobanoğlu; Ankara, Turkey
- 497** **Ameliyathane Çalışanlarında Radyasyon Maruziyeti ve Tiroid Kanseri Gelişimi**
Radiation Exposure and Thyroid Cancer Development in Operating Room Staff
Şiyar Ersöz, Yasemin Konuk, Nazmi Onur Okudur, Volkan Genç; Ankara, Türkiye
- 501** **Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Status Epileptikuslu Hastaların Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimimiz**
Evaluation of Patients with Status Epilepticus in The Pediatric Intensive Care Unit; Our Single-center Experience
Merve Havan, Mahmut Aslan; Ankara, Mersin, Türkiye
- 508** **Bruselloz Olgularında Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Enflamasyon Göstergesi Olarak Rolü**
The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as Inflammatory Markers in Brucellosis
Ezgi Gülten, Sengül Üçer, Sümeyye Kazancıoğlu; Ankara, Çorum, Türkiye
- 515** **MR Defecography Findings Suggesting Anismus: Reliable or not Reliable?**
Anismus'a İşaret Eden MR Defekografi Bulguları: Güvenilir mi, Değil mi?
Diğdem Kuru Öz, Nuray Haliloğlu, Ayşe Erden; Ankara, Turkey
- 520** **Berrak Hücreli Over Kanserlerinin Retrospektif Analizi; Tek Merkez Çalışması**
Retrospective Analysis of Clear Cell Ovarian Cancers; A Single-center Study
Engin Eren Kavak, Mustafa Gürbüz, Güngör Utkan; Ankara, Ağrı, Türkiye
- 525** **Kritik COVID-19 Hastalarında Hepsidin, D Vitamini ve Enflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi ve Yoğun Bakım Ünitesi Sonuçlarına Etkisi**
The Relation of Hepsidin, Vitamin D and Inflammatory Parameters, and Effects on Intensive Care Unit Outcome in Critically Ill COVID-19 Patients
Leyla Feriçolak, Nur Seren Bildiren, Özlem Doğan, Merve Yüksel, Meltem Kurt Yüksel, Neriman Defne Altıntaş; Ankara, Türkiye
- 530** **Cartilage Specific MR Sequences in Assessment of Lunate Types and Their Impact on Triangular Fibrocartilage**
Kıkırdığa Özgün MR Sekansları ile Lunat Tipleri ve Bunların Triangüler Fibrokartilaja Etkisinin Değerlendirilmesi
Zehra Akkaya, Elif Peker, Başak Gülpınar, Ayşegül Gürsoy Çoruh, Sena Ünal, Mehmet Mesut Çelebi, Gülden Şahin; Ankara, Turkey
- 538** **How Accurately is the Pre-diagnosis of Electroneuromyography in Pediatric Patients?**
Pediatrik Hastalarda Elektronöromiyografi Ön Teşhisi Ne Kadar Doğru?
Ece Ünlü, Damla Cankurtaran, Zeynep Kırış Ünal, Nihal Tezel; Ankara, Turkey
- 544** **Clinical Profile of Late-Infantile and Juvenile Metachromatic Leukodystrophy: A Retrospective Study**
Geç İnfanitil ve Juvenil Metakromatik Lökodistrofinin Klinik Özellikleri: Retrospektif Bir Çalışma
Ceren Günbey, Didem Ardıçlı, Kader Karlı Oğuz, Meral Topçu; Ankara, Turkey
- 550** **Diagnostic Value of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width for Massive Pulmonary Embolism in Emergency Care**
Acil Serviste Masif Pulmoner Emboli Tanısı için Trombosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Trombosit Hacminin Tanısal Değeri
Didem Oğuz, Yağmur Zengin, Eylem Tunçay; İstanbul, Ankara, Turkey
- 556** **Migren Tetikleyici Sayısının Migren Karakteristikleri Üzerine Etkileri**
Effects of Migraine Trigger Number on Migraine Characteristics
Hatice Yüksel, Safiye Gül Kenar, Görkem Tural Gürsoy, Hesna Bektaş; Ankara, Türkiye
- 562** **How Important are Cardiac Electrical Abnormalities in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy?**
Duchenne ve Becker Musküler Distrofi'de Kardiyak Elektriksel Anomaliler Ne Kadar Önemlidir?
Gökçen Öz Tunçer, İrfan Oğuz Şahin, Ünal Akça, Ayşe Aksoy; Samsun, Turkey

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 570** Evaluation of Pathogens in Shunt Infections Developed in Newborns Underwent Ventriculoperitoneal Shunt for Hydrocephaly
Hidroşefali Tanısı ile Ventriküloperitoneal Şant Takılan Yenidoğan Hastalarda Gelişen Şant Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması
Nurgül Ataş, Hüseyin Gümüş, Şanlıurfa, Turkey
- 576** Factors Affecting the Attitudes of Individuals with Burn Experience to Using Complementary Treatments
Yanık Deneyimi Olan Bireylerin Tamamlayıcı Tedavileri Kullanmaya Yönelik Tutumlarını Etkileyen Faktörler
Yeliz Sürme, Gökçen Aydın Akbuğa, Kayseri, Yozgat, Türkiye
- 584** Short-term Outcomes of Partial Fasciectomy in Patients with Dupuytren's Contracture
Dupuytren Kontraktürü Olan Hastalarda Parsiyel Fasiyektomi Cerrahisi Kısa Dönem Sonuçları
Erdinç Acar, Ankara, Turkey
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 590** Mandibular Kitle ve Kistin Eşlik Ettiği IgG4 ile İlişkili Hastalık: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
IgG4-Related Disease with Mandibular Mass and Cyst: A Case Report and Review of the Literature
Mehmet Oğuz Yenidünya, Betül Dumlu, Ülviye Yalçınkaya, Bursa, Türkiye
- 595** Ultrasonography and MR Imaging Findings in a Patient with Tubal Adenofibroma
Tubal Adenofibromlu Bir Olguda Ultrasonografi ve MR Görüntüleme Bulguları
Esra Özkavukçu, Murat Erden, Diğdem Kuru Öz, Deniz Ateş Özdemir, Mehmet Coşkun Salman, Ankara, Turkey

İndeks / Index

2022 Hakem Dizini / 2022 Referee Index
2022 Yazar Dizini / 2022 Author Index
2022 Konu Dizini / 2022 Subject Index

Uyku Süresinin Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çalışma Belleği ve Sözel Akıcılık İşlevlerine Olan Etkisi

Effect of Sleep Duration on Working Memory and Verbal Fluency Functions of Medical Faculty Students

Emel Güneş¹, Sertaç Üstün¹, Evrim Gökçe², Fırat Akat¹, Esra Armağan³, Hüseyin Emre Gündoğdu³, Kasım Kürşat Bataş³, Nilay Ekicioğlu³, Sena Nur Akkuş³, Yağmur Çil³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Sporcu Rehabilitasyonu Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktorluğu Programı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yeterli ve kaliteli bir uyku genç yetişkinlerin zihinsel fonksiyonlarında büyük öneme sahiptir. Normal fizyolojik uyku için 7-8 saatlik sürenin yeterli olduğu kabul edilmektedir. Uyku bozuklukları çeşitli bilişsel problemlere ve akademik performansta zayıflamaya yol açmaktadır. Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinde, uyku sürelerindeki farklılıkların bilişsel işlevlerden özellikle çalışma belleği ve sözel beceriler üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Katılımcılar, tıp fakültesi öğrencilerinden sağ eli baskın (el tercihi puanı 13 ve 17 arasında olan) öğrenciler arasından, gönüllülük esasına göre seçildi (n=50; 27 kadın, 23 erkek).

Uygulanan çevrimiçi anket sonrasında katılımcılar uyku sürelerine göre üç gruba ayrıldılar:

1. Az uyuyanlar (AU) (≤ 6 saat) (n=10)
2. Normal uyuyanlar (NU) (7-8 saat) (n=28)
3. Fazla uyuyanlar (FU) (≥ 9 saat) (n=12).

Katılımcılara Modifiye Corsi Küp Tıkkatma (CKT) testi ve Sözel Akıcılık testi (SAT) uygulaması yapıldı.

Bulgular: AU grubunda hem sağ el hem de sol elde CKT verilerinin NU grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi. NU ve FU grupları arasında ise anlamlı fark bulunmadı. SAT verilerinde tüm parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Uyku süresinin azalması çalışma belleği performansını literatürle uyumlu olarak azaltmıştır. Sonuçlarımız yeterli sürede uyuyamayan bireylerde çalışma belleğinde meydana gelebilecek bozulmaların altını çizmektedir. Sözel akıcılığın ise genç tıp fakültesi öğrencilerinde uyku süresinden etkilenmediğine işaret etmektedir. Çalışmanın farklı yaş, eğitim düzeyi vb. özelliklere sahip gruplarda uykunun çalışma belleğine, öğrenme süreçlerine ve benzeri başka bilişsel fonksiyonlara olan etkisini de ölçebilen testlerle genişletilerek incelenmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Uyku, Çalışma Belleği, Sözel Akıcılık, Tıp Öğrencileri

Abstract

Objectives: Adequacy and quality of sleep have great importance in the mental functions of young adults. It is accepted that 7-8 hours is sufficient for normal physiological sleep. Sleep disorders lead to various cognitive problems and weakening in academic performance. In our study, the effects of differences in sleep duration on cognitive functions, especially on working memory and verbal skills, were investigated in medical school students.

Materials and Methods: Participants were selected on a voluntary basis (n=50; 27 females, 23 males) among right-handed medical school students (with a hand preference score between 13 and 17).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emel Güneş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 761 27 71 E-posta: emelgunes@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3599-5151

Geliş Tarihi/Received: 17.03.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 02.11.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



After the online questionnaire was applied, the participants were divided into three groups according to their sleep duration:

1. Low sleepers (LS) (≤ 6 hours) (n=10)
2. Normal sleepers (NS) (7-8 hours) (n=28)
3. Excessive sleepers (ES) (≥ 9 hours) (n=12).

The Modified Corsi Block Tapping (CBT) test and Verbal Fluency test (VFT) were administered to the participants.

Results: It was observed that CBT data in both the right and left handed participants were significantly decreased in the LS group compared to the NS group. There was no significant difference between the NS and ES groups. No significant difference was found between the groups in all parameters in the VFT data.

Conclusion: Decreased sleep duration decreased working memory performance in line with the literature. Our results underline the impairments that may occur in working memory in individuals who cannot sleep for a sufficient amount of time. It indicates that verbal fluency is not affected by sleep duration in young medical faculty students. It would be beneficial to examine the study by expanding it with tests that can measure the effect of sleep on working memory, learning processes and other similar cognitive functions in groups with characteristics such as different ages and education levels.

Key Words: Sleep, Working Memory, Verbal Fluency, Medical Students

Giriş

Yeterli ve kaliteli bir uykunun genç yetişkinlerin sağlıklı yaşamı için büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde uyku süresinin normal fizyolojik koşullarda en az 7 saat olduğu bildirilmiştir (1,2). Son yıllarda, cep telefonu ve sosyal medya kullanımında görülen artışla birlikte dünya genelinde ortalama uyku süresi ve kalitesinin dramatik bir biçimde azaldığı ortaya konulmuştur (3,4). Uyku alışkanlıklarındaki bozulmanın çeşitli fizyolojik ve bilişsel problemleri beraberinde getirdiği bilinmektedir (5).

Üniversite eğitime başlayan, gençlerin aileden bağımsız hale geldikleri ve uyku düzenlerinin bu değişimden olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Ders yükleri görece daha fazla olan tıp fakültesi öğrencilerinin bu süreçten daha fazla etkilenmeleri olasıdır. Literatürde tıp fakültesinde okuyan öğrencilerin yüzde 60'ının hayat kalitelerini olumsuz etkileyecek seviyede uyku bozukluklarına sahip olduğu ve bu bulguların diğer fakültelerde okuyan öğrencilere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Türkiye'de tıp fakültesi öğrencilerinin uyku alışkanlıklarını inceleyen çalışmalarda öğrencilerin önemli bir kısmında uyku süresi ve kalitesinin yetersiz olduğu; çoğunun dinlenmiş uyanmadığı ve gün içinde uykululuk hali yaşadıkları gösterilmiştir (7-10).

Farklı eğitim seviyelerinde tüm öğrencilerde uyku süresi ve kalitesinde azalma olması öğrenme kapasitesinde düşmeye ve dolayısıyla akademik performansta zayıflamaya yol açmaktadır (11). Literatürde yetersiz uykunun çalışma belleği işlevlerini zayıflatarak akademik başarıyı azaltabileceğine dair görüşler yer almaktadır. Çalışma belleği enformasyonu geçici olarak depolayan ve depolarken işlenmesine olanak veren bir sistem olarak tanımlanmaktadır. Çalışma belleği birçok yüksek bilişsel işlev için kritik öneme sahiptir (12). Çalışma belleği uzay algısı ile ilişkili görsel enformasyonu saklayan ve işleyen bir alt birim ve

işitsel enformasyonu saklayan ve işleyen fonolojik devre isimli bir birimden oluşmaktadır. Ek olarak, epizodik tampon alt birimi bu iki alt birimden aldığı çeşitli bilgilerin entegrasyonunda görev alırken merkezi yürütücü birimi ise tüm bu bilişsel süreçlerin koordinesinden sorumludur (13). Çalışma belleği bilginin uzun süreli belleğe aktarılmasında, dolayısıyla öğrenme süreçleri ve akademik başarıda kritik rol oynamaktadır (14). Mehta ve ark. (15) öğrencilerin çalışma belleği skorları ile akademik başarı skorlarını birlikte değerlendirmiş ve çalışma belleğinin akademik performansla anlamlı derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, yetersiz uykunun çalışma belleğini olumsuz etkilediği ve akademik başarıyı düşürdüğü anlaşılmaktadır. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mehta ve ark. (15) uyku süresi ve çalışma belleği skorları arasında anlamlı bir ilişki bulamazken; Richards ve ark. (16) düşük kaliteli uykunun çalışma belleği üzerine olumsuz etkisi olduğunu ileri sürmüştür.

Sunulan çalışmada, sağlıklı genç erişkin tıp fakültesi öğrencilerinden oluşan katılımcı grubunda, uyku alışkanlıklarının çalışma belleği üzerindeki etkisinin görsel-uzaysal bir görev kullanarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

1. Katılımcıların Belirlenmesi ve Etik Yaklaşım

Katılımcılar, Ankara'da bulunan dört farklı üniversitede (Ankara Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi, Gazi Üniversitesi ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi) eğitimini sürdüren tıp fakültesi öğrencileri arasından gönüllülük esasına göre, yazılı onamları alınarak seçilmiştir (n=50; 27 kadın, 23 erkek). Katılımcılar ile ilgili tanımlayıcı veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Çalışmanın tasarımı, katılımcılara yaklaşım, elde edilen verilerin analizi Helsinki Bildirgesi'nde belirlenen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür (17). Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Araştırmaları Etik Kurulu (karar no: 9595, tarih: 29.01.2019) tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeden önce katılımcılara Genel Katılımcı Anketi ve El Tercihi Anketi (18) çevrimiçi olarak uygulanmıştır. Genel Katılımcı Anketi sosyodemografik verilerin yanı sıra kişilerin uyku alışkanlığını da sorgulamaktadır. Herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı bulunmayan ve sağ eli baskın (el tercihi puanı 13-17 arasında olan) bireyler çalışmaya dahil edilmişlerdir. Kriterleri karşılayan katılımcılar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Nörofizyoloji Laboratuvarı'na davet edildiler.

Katılımcılardan deneye gelmeden bir gece önce uyku düzenlerini değiştirmemeleri (her zaman uyudukları gibi uyumaları), alkol veya nöropsikolojik fonksiyonları değiştiren herhangi başka bir ilaç almamaları istenmiştir. Katılımcılar deneye öğleden önce (09:00-13:00 arasında) ve tok olarak dahil edilmişlerdir.

Literatürde normal uyku süresi ile ilgili elde edilen veriler göz önüne alınarak (1,2) deneye katılan katılımcılar uyku sürelerine göre üç gruba ayrıldılar:

1. Az uyuyanlar (AU) (≤ 6 saat) (n=10)
2. Normal uyuyanlar (NU) (7-8 saat) (n=28)
3. Fazla uyuyanlar (FU) (≥ 9 saat) (n=12).

Katılımcılara uzaysal işlevlerde baskın olduğu kabul edilen sağ hemisfere yönelik bir bilişsel test olan ve görsel-uzaysal çalışma belleği işlevini ölçtüğü bilinen Modifiye Corsi Küp Tıklatma (CKT) testi ve sol hemisferin baskın rol aldığı sözel işlevleri ölçmeye yönelik Sözel Akıcılık testi (SAT) uygulaması yapıldı. Testlerin uygulanma sırası katılımcılar arasında randomize edildi.

2. Nöropsikolojik Testler

2.1. Modifiye Corsi Küp Tıklatma Testi

CKT (19), MatLab programında (Matlab R2017a, Mathworks, Sherborn, MA, ABD) Psychtoolbox-3 programı aracılığıyla uygulandı. Katılımcıların uygulamayı öğrendiğinden emin olmak adına asıl teste başlamadan önce puanlanmayan bir deneme testi uygulandı. Testte 5x5'lik bir matris düzlemi içinde belli

Tablo 1: Katılımcılara ait tanımlayıcı veriler ($\pm$ SS)

	Az uyuyanlar	Normal uyuyanlar	Fazla uyuyanlar
Yaş (yıl)	20,11 $\pm$ 1,06	20,18 $\pm$ 1,31	20,50 $\pm$ 0,80
Cinsiyet			
Erkek (n)	3	11	9
Kadın (n)	7	17	3
Uyku saati	5,75 $\pm$ 0,63	7,52 $\pm$ 0,48	8,96 $\pm$ 0,26

SS: Standart sapma

sayıda sarı küpler belirip, kısa bir süre sonra kaybolmaktadır (Şekil 1).

Katılımcıdan bilgisayar faresini kullanarak ekranda gördüğü küpleri hatırladığı yerlerine yerleştirmesi ve daha sonra "TAMAM" butonuna tıklaması istendi. Asıl testte üç küple başlayıp dokuz küpe kadar ilerlenen testte toplam 17 farklı konfigürasyon uygulandı. Test, sağ ve sol elle tekrarlanacak şekilde iki farklı set şeklinde tasarlanmış olup uygulamada başlangıç eli sıralaması katılımcılar arasında dengelendi. Test sonucunda her iki elle ayrı ayrı doğru yerleştirdiği küplerin toplam sayısı hesaplanarak test skoru elde edildi.

2.2. Sözel Akıcılık Testi

SAT sözel becerilerin yanı sıra yürütücü işlevleri de değerlendirmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Verilen görevin kuralına uygun biçimde uzun bellek aracılığıyla kelime seçilirken, kuralı sürekli hatırlayarak kelime üretmek, bu sırada kural dışı kelimeleri söylememek kişinin çalışma belleği, dikkat, inhibisyon gibi yürütücü işlevlerini de kullanmasını gerektirmektedir. Çalışma belleği sayesinde verilen harf veya kategorinin hatırlanıp, uzun süreli bellekten çekilen buna dahil olacak kelimeler, söylenen kelimelerin hatırlanması sağlanır. Söylenen kelimelerin tekrarlanmaması ve kurala uymayan kelimelerin söylenmemesi inhibisyon becerisine, verilen kurallar arası geçiş yapmak ise zihinsel esnekliğe bağlıdır (20).

SAT katılımcıların verilen kurala uyacak şekilde bir dakika içinde olabildiğince fazla kelime sıralaması istenen sözel işlevleri değerlendiren bilişsel bir testtir. Harf akıcılığı (fonemik) ve kategorik akıcılık (semantik) olmak üzere iki farklı bileşeni kullanılır. Belirlenen süre içerisinde verilen harf ya da kategoriye giren kelimeleri sıralaması istenir. Süre sonunda araştırmacı toplam kelime sayısını ve hata sayısını kaydeder.



Şekil 1: Katılımcılara uygulanan Modifiye Corsi Küp Tıklatma testinin ekranda görünüşü

Çalışmamızda fonemik akıcılık için sırayla K, A ve S harfleri ayrı ayrı olarak değerlendirildi. Semantik akıcılık içinse markette bulunan malzemeler kategorisi kullanıldı. Her biri için 1 dakika içerisinde bu harflerle başlayan nesne ve kavramları sıralamaları istendi. Tüm kelimeler kaydedilerek toplam doğru kelime sayısı ve hatalı kelimeler sayılarak not edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler GraphPad Prism (GraphPad Prism for Windows v5 2007) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tüm parametreler için veri setlerine Shapiro-Wilk testi uygulanarak verilerin normal dağılım gösterip göstermediği tespit edilmiş, elde edilen sonuçlar ışığında parametrik test varsayımlarının sağlandığı kanaati olduğu için çoklu karşılaştırmalarda one-way ANOVA testi tercih edilmiştir. Post-hoc analizler için Tukey testi kullanılmıştır. Cinsiyet ile ilgili karşılaştırmalar Student's t-test kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama ($\bar{X}$) $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulmuştur. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Tablo 1'de uyku sürelerine göre üç gruba ayrılan katılımcılar için örneklem büyüklüğü, yaş ve cinsiyet değerleri görülmektedir. Bu veriler analiz edildiğinde gruplarda yer alan katılımcıların yaş ortalamaları arasında farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(2,47)}=0,4896$; $p=0,6160$). Aynı şekilde, uyku saatleri arasında da cinsiyete bağlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır ($t=1,420$; $df=48$; $p=0,1620$).

1. Modifiye Corsi Küp Tıklatma Testi

CKT ile ilgili sonuçlar Şekil 2'de verilmiştir.

Veriler incelendiğinde hem sol el hem de sağ el ile yapılan CKT'de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $F_{(2,43)}=5,692$; $p=0,0064$ ve $F_{(2,44)}=3,964$; $p=0,0261$). Sol el verileri için AU grubun hem NU ($p=0,0056$) hem de FU ($p=0,0326$) grubuna göre anlamlı düzeyde düşük CKT skorlarına sahipti. NU

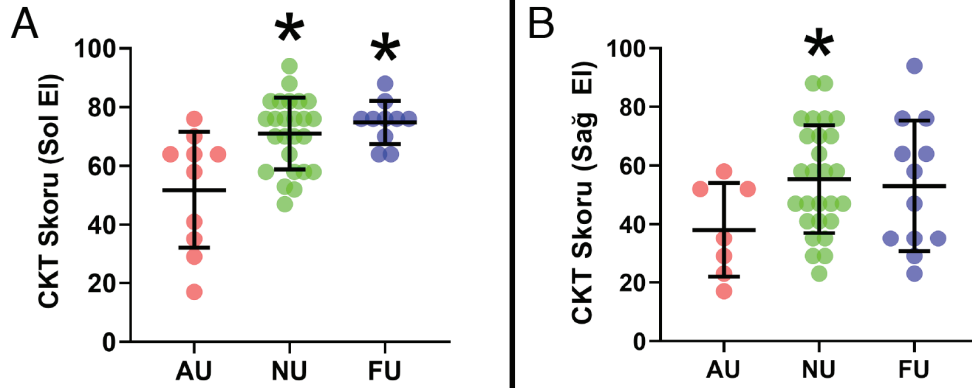
ve FU grupları arasında herhangi bir fark bulunamadı ($p=0,9667$). Sağ el verilerinde benzer bir eğilim görülmekle birlikte, AU ile NU arasında anlamlı bir fark göstermekle ($p=0,0210$) birlikte AU ile FU arasındaki fark anlamsızdı ($p=0,0834$). NU ve FU grupları arasında ise tıpkı sol el verileri gibi anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,9361$). İki cinsiyet arasında testin skorları açısından bir farklılık bulunmadı (Sol: $t=0,9873$; $df=44$; $p=0,3289$ Sağ: $t=1,884$; $df=45$ $p=0,0660$).

2. Sözel Akıcılık Testi

SAT ile ilgili veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Sunulan çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinde uyku süresinin çalışma belleği ve sözel akıcılığa etkisi davranışsal deneyler ile değerlendirilmiştir. Uyku süresinin azalması bilişsel performansı azaltmış ve bu azalma çalışma belleğini ölçen bir test olan CKT sonuçlarına yansımıştır. Katılımcılar testi sol ve sağ elle yanıt vermeleri gerekecek şekilde iki kere tekrarlamıştır. İki durumda da az uyuyan grubun skorları normal uyuyan grubun skorlarına göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Yanıtların sol el ile verildiği durumda buna ek olarak az uyuyan ve fazla uyuyan gruplar arasında da anlamlı fark mevcuttur. Çalışma belleğinin uyku süresinden olumsuz etkilenmesi bulgusu literatürle uyumluluk göstermektedir. Lo ve ark. (21) normal uyuma alışkanlığına sahip okul öğrencilerinden oluşan grupta uyku süresini bir hafta boyunca 5 saatle sınırlandırarak bilişsel performansı değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar uyku süresi kısıtlanan grupta çalışma belleği skorlarının anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (21). Stefansdottir ve ark. (22) bir gece önce az uyuyan katılımcılarda çalışma belleği skorlarının düşük olduğunu göstermiş ve akut uyku azlığının çalışma belleği görevinde, özellikle bellek yükü artırıldığında alınan skorları olumsuz etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Ek olarak, az uyuyan (<7 saat) katılımcıların reaksiyon zamanlarının normal uyuyanlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Uykunun sadece süresi



Şekil 2: Modifiye Corsi Küp Tıklatma testi sonuçları. (A) Sol el kullanılarak elde edilen sonuçlar. (B) Sağ el kullanılarak elde edilen sonuçlar. CKT: Corsi Küp Tıklatma testi, AU: Az uyuyanlar, NU: Normal uyuyanlar, FU: Fazla uyuyanlar, ($\bar{x} \pm SS$) (*: $p < 0,05$ vs. AU)

değil niteliği de bilişsel performans üzerinde etkilidir. Xie ve ark. (23) düşük uyku kalitesinin çalışma belleği kapasitesini anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir.

Görsel-uzaysal işlevlerin kortikal asimetrisi göz önüne alındığında, görsel-uzaysal bir test olan CKT'nin yanıt vermek için kullanılan elden etkilenmesi beklenir. El hareketlerinin kontralateral hemisfer tarafından kontrol edildiği, burada daha belirgin aktivasyona yol açtığı bilinmektedir (24). Buradan hareketle, katılımcıların sol elle yanıt verdiği durumda, özellikle uzaysal işlemler açısından özelleşmiş olan sağ hemisfer aktive olacağından daha yüksek skor elde etmeleri beklenen bir bulgudur. Yanıtların sol el ile verildiği durumda az uyuyan grup, normal ve fazla uyuyan gruba kıyasla anlamlı ölçüde düşük skorlar elde ederken; sağ elin kullanıldığı durumlarda az ve fazla uyuyanlar arasında bir fark bulunmaması yine kortikal asimetri ile açıklanabilir. Sağ el ile yanıt verilen, dolayısıyla sol hemisferin aktive olduğu durumda başarının 3 grupta da düşük olması, az uyuyan ve fazla uyuyan gruplar arasındaki farkın ortaya çıkamamasına yol açmış olabilir.

Araştırmamızda Mehta ve ark.'nın (15) çalışmasında bulduklarına benzer şekilde uyku süresinin çalışma belleğine olan etkisi açısından iki cinsiyet arasında fark olmadığı görüldü. Kadınların uyku bozukluklarına daha fazla meyilli oluşunun depresyon ve anksiyete için de daha yüksek risk taşıyor olmaları ile ilişkilendirilmiştir (25). Çalışmamızda depresyon ve anksiyetenin dışlama kriterleri arasında yer alması sebebiyle bu türden olası etkinin olasılığı baştan azaltılmıştır. Çalışma belleğine yansımaları açısından uykunun cinsiyet üzerindeki etkilerine dair araştırmaların kısıtlı ve bulguların çelişkili olmasına dikkat çeken Souza Medeiros ve ark.'nın (26) güncel bir çalışmasında uyku süresi dışında uykunun niteliğine de dair yaptıkları detaylı incelemede uyku bozukluklarının iki cinsiyette farklı bilişsel etkiler ortaya çıkarabileceğine dikkat çekilmektedir. Örneğin uyku düzeninde ve uyku süresinin verimliliği gibi parametrelerin sadece erkeklerde görsel uzaysal çalışma belleğini olumsuz etkilediğini bildirmektedirler (26). Uyku sorunlarından kaynaklı bilişsel değişikliklerin cinsiyetten nasıl

etkilendiğini daha net ortaya koymak için ileri araştırmalarla uyku ile ilişkili daha geniş veri seti içeren deney dizaynlarına ihtiyaç vardır. Corsi Küp Tıklama görevi, çalışma belleğinin görsel-uzaysal bileşenini ölçer. Literatürde uykunun etkisini bilişsel parametreler üzerindeki etkisini incelemek için genellikle görsel-uzaysal görevler kullanılmakla birlikte bazı çalışmalarda çalışma belleğinin görsel-uzaysal ve fonolojik devre bileşenleri birlikte incelenmiştir.

Del Angel ve ark. (27) uyku azlığının çalışma belleği üzerindeki etkisini hem görsel hem işitsel (fonolojik) testler ile ölçmüşler ve çalışma belleğinin iki bileşeninde de uyku eksikliği ile orantılı performans düşüklüğü göstermişlerdir. Görsel görevde daha belirgin gözlenen performans düşüşü araştırmacılara uyku eksikliğinin çalışma belleğinin görsel-uzaysal bileşenine daha güçlü bir etkisi olduğunu düşündürmüştür (27). Buna paralel olarak Steenari ve ark. (28) uyku süresinde ve kalitesinde azalmanın hem görsel hem işitsel çalışma belleğini olumsuz etkilediği gösterilmişlerdir.

Çalışmamızda, fazla uyuyan grupta normal uyuyan gruba kıyasla, çalışma belleği performansında bir değişim gözlenmemiştir. Literatürde uyku süresi artışının çalışma belleği üzerine etkisini araştıran çalışmalarda normale göre fazla uyuyan kişilerde bilişsel performansın değişmediği bildirilmektedir (16,29). Richards ve ark. (16) uykunun bilişsel performansa olan etkisini 512.823 kişiye çevrimiçi yollarla ulaştıkları geniş kapsamlı bir çalışma ile incelemişlerdir. Araştırmacılar, çalışma belleği de dahil olmak üzere tüm bilişsel test skorlarının 7 saat uyuyanlarda en yüksek olduğunu bildirmişler, en yüksek bilişsel performans için 7 saatlik uyku süresinin ideal olduğunu vurgulamışlardır (16). Verilerimiz bu yönüyle literatür ile uyumludur.

Çalışma belleğinin beyinde temel olarak frontoparyetal devrelerde temsil edildiği bilinmektedir (30). Uyku eksikliğinin nöral temellerini araştıran nörogörüntüleme çalışmalarında frontal bölgelerde uyku eksikliğine bağlı aktivite azalması gösterilmiştir. Frontal bölgelerin etkinliğinde azalma, çalışma belleği başta olmak üzere bu bölgelerle ilişkili bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (5). Chee ve ark. (31)

Tablo 2: Sözel akıcılık testi verileri

		AU	NU	FU	p-değeri
K harfi	Doğru	11,90±2,77	14,32±4,27	15,33±4,64	0,1462
	Yanlış	0,70±0,82	1,11±1,62	0,75±0,87	0,6126
A harfi	Doğru	8,40±2,41	9,11±3,24	8,83±4,32	0,8499
	Yanlış	0,80±1,55	1,21±1,95	1,09±1,64	0,8255
S harfi	Doğru	10,40±3,92	8,82±4,03	8,83±3,43	0,5214
	Yanlış	0,90±1,60	1,57±2,22	1,33±1,44	0,6454
Market kategorisi	Doğru	20,00±9,25	26,46±7,23	26,67±8,28	0,0910
	Yanlış	0,11±0,33	0,43±0,79	0,83±0,94	0,1075

SAT verileri tüm kategorilerde, hem doğru hem de yanlış cevap sayıları için gruplar arasında farksızdı (p>0,05)

AU: Az uyuyanlar, NU: Normal uyuyanlar, FU: Fazla uyuyanlar

uzun süre (24 ve 35 saat) uykusuz kalan katılımcılar ile normal uyuyan katılımcılarda çalışma belleği görevi sırasında işlevsel manyetik rezonans görüntüleme kullanarak beyin işlevlerini değerlendirmişlerdir. Normal uyuyan grupta, prefrontal ve paryetal kortekslerde yüksek aktivasyon gözlenirken, uyku eksikliği gruplarında ise, göreve bağlı aktivasyonlarda azalma gerçekleşmiştir (31).

SAT çeşitli bilişsel parametrelerin yanı sıra çalışma belleği performansını da değerlendirmektedir. Çalışmamızda SAT'nin hem fonemik hem de semantik bileşenleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. SAT skorlarının genel sözel beceriler ve inhibitör yürütücü işlevlerden etkilendiği bilinmektedir (32). Ek olarak, sözel IQ skorları ile sözel akıcılık arasında (özellikle harf akıcılığı alt testlerinin) güçlü bir ilişki (korelasyon) olduğu bildirilmiştir (33). Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların yaşları genç ve akademik açıdan üstün başarılı popülasyondan seçilmiş olması SAT'nin ayırt etme gücünde bir azalmaya neden olmuş olabilir. Bu etkiye "tavan etkisi" adı verilir. Özellikle genç ve sağlıklı gruplarda yapılan çalışmalarda katılımcıların verilen görevleri yaparken zorlanmamaları, görevlerin ayırt edici özelliğini düşürmektedir. Dolayısıyla elde edilen skorlar genç ve sağlıklı gruplarda uyku süresinden oldukça az etkilenmektedir. Orta ve ileri yaşta ayırt ediciliğinin belirginleştiği varsayılmaktadır (22). Kronholm ve ark.'nın (1) 55 yaş üzerindeki 2.232 katılımcı ile yürüttüğü geniş kapsamlı araştırmada normale göre az veya çok uyku süresine sahip katılımcıların SAT skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Çalışmada sözel akıcılık skorlarının anlamlı olarak farklı çıkmamış olması, bu testin katılımcıların yaş ve zihinsel potansiyelleri gibi faktörlerden daha çok etkilenen bir test olmasıyla açıklanabilir. Araştırmamızda yer alan grubun özelliklerini taşıyan bireylerin uyku süresinin sözel akıcılıklarını etkileyip etkilemediğini belirlemek için farklı yaş gruplarını içeren daha geniş bir tıp öğrencisi ve hekim grubunda çalışmanın tekrarlanması yarar görülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Uykunun çok faktörlü karmaşık bir süreç olduğu göz önüne alındığında, çalışmadaki incelemelerin uyku saati üzerinden yapılması çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Ek olarak, çalışmadaki tüm katılımcıların tıp fakültesi öğrencisi olması, farklı öğrenci gruplarıyla bir karşılaştırma içermemesi de çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmanın farklı yaş, eğitim düzeyi vb. özelliklere sahip gruplarda uykunun çalışma belleğine, öğrenme süreçlerine ve benzeri başka bilişsel fonksiyonlara olan etkisini de ölçebilen testlerle genişletilerek incelenmesinin uyku fizyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar yapacağını ve yeni çalışmalara öncü olacağı düşünülmektedir.

Sonuç

Uyku pek çok fizyolojik süreç için olduğu gibi, bilişsel süreçlerin etkin bir biçimde sürdürülebilmesinde kritik rol oynamaktadır. Elde edilen bulgular yetersiz uyku süresinin çalışma belleği üzerindeki olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Çalışma belleğinin öğrenme süreçlerindeki önemi göz önüne alındığında uyku süresi ve kalitesinin akademik başarıda kilit rol oynadığı söylenebilir. Sonuçlarımız tıp fakültesi öğrencileri gibi akademik yoğunluktan ve/veya herhangi başka bir nedenden dolayı yeterli sürede ve kalitede uyuyamayan bireylerde bilişsel performansta meydana gelebilecek bozulmaların altını çizmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Araştırmaları Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır (karar no: 9595, tarih: 29.01.2019).

Hasta Onayı: Yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.G., Ev.G., E.A., H.E.G., K.K.B., N.E., S.N.A., Y.Ç., Dizayn: E.G., S.Ü., Ev.G., F.A., E.A., H.E.G., K.K.B., N.E., S.N.A., Y.Ç., Veri Toplama veya İşleme: E.G., Ev.G., E.A., H.E.G., K.K.B., N.E., S.N.A., Y.Ç., Analiz veya Yorumlama: E.G., S.Ü., F.A., Literatür Arama: E.G., S.Ü., Ev.G., F.A., E.A., H.E.G., K.K.B., N.E., S.N.A., Y.Ç., Yazan: E.G., S.Ü., F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, et al. Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res.* 2009;18:436-446.
2. Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep.* 2015;38:843-844.
3. Bixler E. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Med.* 2009;10 Suppl 1:S3-S6.
4. Foerster M, Henneke A, Chetty-Mhlana S, et al. Impact of Adolescents' Screen Time and Nocturnal Mobile Phone-Related Awakenings on Sleep and General Health Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:518.
5. Frensd SJ, KM Fenn. Sleep Less, Think Worse: The Effect of Sleep Deprivation on Working Memory. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition.* 2016;5:463-469.
6. Preišegolavičiūtė E, Leskauskas D, Adomaitienė V. Associations of quality of sleep with lifestyle factors and profile of studies among Lithuanian students. *Medicina (Kaunas).* 2010;46:482-489.

7. Altıntaş H, Sevcen F, Aslan T, et al. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem dört öğrencilerinin uyku bozukluklarının ve uyku hallerinin Epworth uyku bozukluk ölçeği ile değerlendirilmesi. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2006;15:115-120.
8. Mayda A, Kasap H, Yıldırım C, et al. 4-5-6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinde uyku bozukluğu sıklığı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2012;2:8-11.
9. Kıyak YS, Coşkun Ö, Budakoğlu İ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 Öğrencilerinin Algılanan Öğrenme Düzeyleri, Uyku Kaliteleri Ve İçecek Tüketimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2019;18:56-65.
10. Gümüştaşı RŞ, Kuş C, Uzkır M. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gündüz Uykuluğunun ve Uyku Hijyeninin Değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2020;Suppl:52-62.
11. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*. 2006;10:323-337.
12. Baddeley A. Working memory. *Curr Biol*. 2010;20:R136-R140.
13. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000;4:417-423.
14. Gökçe E, Güneş E, Nalçacı E, Çalışma Belleği Hakkında Kısa Bir Gözden Geçirme. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2021;74:11-17.
15. Mehta B, Kamble PH, Gadhvi M, et al. Correlation of self-reported sleep duration with working memory of adolescents. *J Family Med Prim Care*. 2020;9:4196-4199.
16. Richards A, Inslicht SS, Metzler TJ, et al. Sleep and Cognitive Performance From Teens To Old Age: More Is Not Better. *Sleep*. 2017;40:zsw029.
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-2194.
18. Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, et al. El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:99-106.
19. Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, Çiçek M. Pseudoneglect of males and females on a spatial short-term memory task. *Perceptual and motor skills*. 1997;84:99-105.
20. Shao Z, Janse E, Visser K, et al. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol*. 2014;5:772.
21. Lo JC, Ong JL, Leong RL, et al. Cognitive Performance, Sleepiness, and Mood in Partially Sleep Deprived Adolescents: The Need for Sleep Study. *Sleep*. 2016;39:687-698.
22. Stefansdottir R, Gundersen H, Rognvaldsdottir V, et al. Association between free-living sleep and memory and attention in healthy adolescents. *Sci Rep*. 2020;10:16877.
23. Xie W, Berry A, Lustig C, et al. Poor Sleep Quality and Compromised Visual Working Memory Capacity. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25:583-594.
24. Todor JI, Cisneros J. Accommodation to increased accuracy demands by the right and left hands. *J Mot Behav*. 1985;17:355-372.
25. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005;28:1457-1464.
26. Medeiros LS, Santos FH, Almeida AP, et al. Sex differences in the cognitive performance in adults: role of impaired sleep. *Sleep Sci*. 2022;15:17-25.
27. Del Angel J, Cortez J, Juárez D, et al. Effects of sleep reduction on the phonological and visuospatial components of working memory. *Sleep Sci*. 2015;8:68-74.
28. Steenari MR, Vuontela V, Paavonen EJ, et al. Working memory and sleep in 6- to 13-year-old schoolchildren. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:85-92.
29. Gradsar M, Terrill G, Johnston A, et al. Adolescent sleep and working memory performance. *Sleep and Biological Rhythms*. 2008;6:146-154.
30. Curtis CE. Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*. 2006;139:173-180.
31. Chee MW, Chuah LY, Venkatraman V, et al. Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *Neuroimage*. 2006;31:419-428.
32. Miller E. Verbal fluency as a function of a measure of verbal intelligence and in relation to different types of cerebral pathology. *Br J Clin Psychol*. 1984;23(Pt 1):53-57.
33. Hall J, O'Carroll RE, Frith CD, 7 - Neuropsychology, in *Companion to Psychiatric Studies (Eighth Edition)*, E.C. Johnstone, et al., Editors. Churchill Livingstone: St. Louis.; 2010. s. 121-140.

Üçüncü Basamakta Dermatoloji Konsültasyonu İstenen Pediatrik Yatan Hastalar: 614 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Pediatric Inpatients Requesting Dermatology Consultation in a Tertiary Care Hospital: Retrospective Analysis of 614 Patients

© Ayşe Öktem, © Kübra Özoğlu, © Gözde Laden Erkanoglu, © Dilan Kızıllırmak, © Beliz Bayındır, © Hatice Şanlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak hastanede çocuk hastalıkları kliniğine yatırılan hastaların dermatoloji konsültasyon nedenlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2014-Haziran 2020 tarihleri arasında pediatri kliniklerinde yatarak dermatoloji konsültasyonu istenen 0-18 yaş arası 614 hasta analiz edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, konsültasyon isteyen servisler, dermatolojik tanıları, tanıya ulaşmak için gerekli olan prosedür ve muayeneler, tedavi modaliteleri hastane veri tabanından retrospektif olarak elde edildi. Veriler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak analiz edildi. Analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

Bulgular: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 11'e göre toplam 71 farklı dermatolojik tanı koyuldu. Tanı konmadan sadece tıbbi tavsiye verilen hastalar "döküntü, tanımlanmamış" kategorisi altında gruplandı ve bu kategori (%16,1) hasta ile lider kategori oldu. İkinci kategori (%8) hastada 'ekzantematöz ilaç döküntüsü', ardından (%6,5) hastada "graft versus host hastalığı", (%5) hastada "dermatit veya egzama, tanımlanmamış" idi. Hastaların çoğuna klinik bulgularla tanı konuldu, (%17,7) hastaya deri biyopsisi uygulandı ve (%5,5) hastalardan bakteri veya mantar kültürü istendi. Ayrıca (%15) hastalardan ileri işlemler istendi. Hastaların %47,9'una topikal tedavi, %9'una sistemik tedavi, %22'sine lokal ve sistemik tedavi birlikte, (%1,5) eksizyon, kriyocerrahi ve elektrokoter tedavilerinden biri uygulanırken (%19,7) hastada hiçbir tedavi uygulanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, farklı merkezlerde pediatrik hastaların dermatoloji kliniğine danışılma nedenlerinin farklılık gösterebildiğini ve kesitsel olarak üçüncü basamak sağlık merkezinde bu nedenlerin hangi hastalıklar olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik, Yatan Hasta, Konsültasyon, Dermatoloji

Abstract

Objectives: The aim of the study was to investigate the reasons for the dermatology consult of patients who were hospitalized in a pediatric clinic in a tertiary care hospital.

Materials and Methods: Analyzed in this study were 614 patients, aged 0-18 years, who were hospitalized in pediatrics clinics and requested dermatology consultation, between January 2014 and June 2020. The ages, genders of the patients, services requesting consultation, dermatological diagnoses, procedure and examinations required to reach the diagnosis, and treatment modality were obtained from the hospital database retrospectively. Data were analyzed using the descriptive statistics. IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for the analysis.

Results: A total of 71 different dermatological diagnoses were observed according to the International Classification of Disease 11. The patients who were given only medical advice without a diagnosis were grouped under the category of "rash, unspecified" and this was the leading category, with (16.1%) patients. The second category was "exanthematous drug eruption" with (8%) patients, followed by "graft versus host disease" with (6.5%) patients, "dermatitis or eczema, unspecified" with (5%) patients. Most of the patients were diagnosed with clinical findings, skin biopsy was

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Özoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 543 364 10 43 E-posta: kubrazgl95@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7076-380X

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2023

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



implemented for (17.7%) patients and (5.5%) patients were asked for bacterial or fungus cultures. Moreover, (15%) patients were requested to have further procedures. Topical treatment was applied to (47.9%) of the patients, systemic treatment to (9%), local and systemic treatment together to (22%), one of excision, cryosurgery, and electrocautery to (1.5%), while no treatment was given to (19.7%).

Conclusion: The results obtained in the current study showed that the reasons for dermatology clinic consultations by pediatric patients in different centers may vary and which diseases are these reasons in a tertiary health care center cross-sectionally.

Key Words: Pediatrics, Inpatient, Consultation, Dermatology

Giriş

Dermatoloji kliniği diğer bölümler tarafından sıklıkla konsültasyon istenen ve günlük rutin pratiğinin önemli bir kısmında pediatrik hastaların deri bulgularının danışıldığı bir bölümdür. Pediatri kliniğinde yatan hastaların yatış sırasında halihazırda var olan ya da yatış esnasında gelişen dermatolojik yakınma ve bulguları hekimlerin sıklıkla dermatoloji konsültasyonuna ihtiyaç duymasına neden olmaktadır. Bu çalışmada üçüncü basamak sağlık kuruluşunda pediatri kliniğine yatırılarak takip edilen hastaların dermatolojiye danışılma nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2014-Haziran 2020 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Klinikleri'nde yatırılarak tedavi edilen ve dermatoloji konsültasyonu istenen 0-18 yaş arası 614 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, konsültasyon isteyen servisler, hastaların dermatolojik tanıları, tanıya ulaşmak için uygulanan işlem ve istenen tetkikler, tanı sonrası aldıkları tedaviler hastane veri tabanından elde edilerek retrospektif olarak kaydedilmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre yenidoğan ve infant (0-1 yaş), okul öncesi (2-5 yaş), okul çağı (6-11 yaş) ve adolesan (12-18 yaş) olarak dört gruba ayrılmıştır. Dermatolojik tanıları International Classification of Disease 11'e (ICD-11) göre kategorize edilmiştir. Kesin tanı koyulamamış durumlar "raš, non-spesifik" başlığı altında toplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlayıcı istatistiklerle analiz edilmiştir. Analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 22.0, Chicago, IL) kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır (karar no: İ10-637-20, tarih: 27.11.2020).

Bulgular

Pediatri kliniğine yatırılarak dermatoloji kliniğinden konsültasyon istenen toplam 614 hastanın 318'i (%51,8) erkek, 296'sı (%48,2) kız çocuklardan oluşmaktaydı (erkek:kadın oranı 1,07:1). Hastaların %16,9'u (n=104) yenidoğan ve infant

dönemi, %20,7'si (n=127) okul öncesi, %30'u (n=184) okul çağı, %32,4'ü (n=199) adolesan yaş grubu idi (Tablo 1). En fazla konsültasyon isteyen bölüm çocuk immünoloji ve alerji servisi, olup bunu çocuk hematoloji, çocuk nefroloji, çocuk enfeksiyon hastalıkları, çocuk romatoloji ve çocuk onkoloji izlemekteydi (Tablo 2).

Altı yüz on dört hastaya ICD-11'e göre toplam 71 farklı dermatolojik tanı koyulmuş, tanı koyulmadan yalnızca önerilerde bulunulan hastalar "raš, non-spesifik" başlığı altında toplanmıştı ve bu grup 99 (%16,1) hasta ile ilk sırayı oluşturmaktaydı. İkinci sırada 49 (%8) ekzantematöz ilaç erüpsiyonu, sonra sırası ile 40 (%6,5) graft versus host hastalığı (GVHD), 31 (%5) dermatit/egzama, non-spesifik (alerjik kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit ve numuler dermatit tanıları da bu başlığa

Tablo 1: Yaş gruplarına göre dağılım

Yaş grubu	Hasta sayısı (n)	(%)
Yenidoğan ve infant (0-1 yaş)	104	16,9
Okul öncesi (2-5 yaş)	127	20,7
Okul çağı (6-11 yaş)	184	30
Adolesan (12-18 yaş)	199	32,4
Toplam	614	100

Tablo 2: Konsültasyon isteyen servislerinin dağılımı

Konsültasyon isteyen bölüm	Hasta sayısı (n)	(%)
Çocuk İmmünoloji ve Alerji	98	16
Çocuk Hematoloji	86	14
Çocuk Nefroloji	65	10,6
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları	64	10,4
Çocuk Romatoloji	62	10,1
Çocuk Onkoloji	60	9,8
Çocuk Gastroenteroloji	48	7,8
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	35	5,7
Çocuk KİT Servisi	28	4,6
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	16	2,6
Çocuk Nöroloji	14	2,3
Çocuk Endokrinoloji	13	2,1
Çocuk Kardiyoloji	13	2,1
Çocuk Göğüs Hastalıkları	11	1,8
Çocuk Metabolizma Hastalıkları	1	0,2
Toplam	614	100

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Tablo 3. Tüm konsültasyonlarda belirlenen deri hastalıklarının dağılımı

Dermatolojik hastalık	Hasta sayısı (n)	(%)
Raş, non-spesifik	99	16,1
Ekzantematöz ilaç erüpsiyonu	49	8,0
GVHD	40	6,5
Dermatit/egzama, nonspesifik	31	5,0
Atopik dermatit	29	4,7
Deri kandidası	29	4,7
Akne, non-spesifik	18	2,9
Ksrosis kutis veya asteatoz	18	2,9
Derinin travmatik ülserasyonu	17	2,8
Bebek bezi dermatiti	13	2,1
Dermatofitoz	13	2,1
Behçet hastalığı	12	2,0
Verruka vulgaris	12	2,0
Tırnak bozuklukları	11	1,8
Oral aft veya afta benzeri ülserasyon	11	1,8
Seboreik dermatit	11	1,8
Psoriasis	11	1,8
İlaca bağlı akne	10	1,6
Miliarya	10	1,6
Viral ekzantem	10	1,6
Kaşıntı	8	1,3
Stafilokokal haşlanmış deri sendromu	7	1,1
DRESS	6	1,0
Belirtilmemiş tipte iktiyozis	6	1,0
Böcek ısırığı	6	1,0
Folikülit	6	1,0
Skabiyez	6	1,0
Alopesi areata	5	0,8
Epidermolizis bülloza	5	0,8
Neoplastik hemanjiyom	4	0,7
Herpes simpleks enfeksiyonu	4	0,7
İnkontinensiya pigmenti	4	0,7
Langerhans hücreli histiyositoz	4	0,7
Morfea	4	0,7
Eritema multiforme	4	0,7
Selülit, tanımlanmamış	4	0,7
Vitiligo	3	0,5
Paronişi enfeksiyonu	3	0,5
Varisella	3	0,5
Pemfigus vulgaris	3	0,5
Mantar enfeksiyonu (derin)	3	0,5
Trombofilebit	3	0,5
Pannikülit	3	0,5
Vaskülit	3	0,5

Tablo 3. Devamı

Dermatolojik hastalık	Hasta sayısı (n)	(%)
Molluskum contagiosum	3	0,5
Kutanöz mastositoz	3	0,5
Ürtiker	3	0,5
Kazanılmış melanositik nevüs	3	0,5
Aplazi kutis	3	0,5
Telogen effluvium	3	0,5
Keylit	3	0,5
Dermatomiyoit	3	0,5
Liken planus	2	0,3
Kutanöz stria	2	0,3
Leishmania	2	0,3
Lineer iga bülloz dermatoz	2	0,3
Hidradenitis suppurativa	2	0,3
Pityriasis versikolor	2	0,3
Piyoderma gangrenozum	2	0,3
Pediküloz kapitis	1	0,2
Epidermodisplazi verrusiformis	1	0,2
Subakut kutanöz lupus eritematozus	1	0,2
Sweet sendromu	1	0,2
Lenfomatoit granülomatoz	1	0,2
Dermatitis herpetiformis	1	0,2
Kalsinoz kutis	1	0,2
Mukormikoz	1	0,2
Rozasea	1	0,2
Kutanöz tüberküloz	1	0,2
Kutis marmoratus	1	0,2
Toplam	614	100

GVHD: Graft versus host hastalığı, DRESS: Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu

dahil edilmiştir). Beşinci sırada ise 29 (%4,7) hasta ile atopik dermatit ve deri kandidası yer almaktaydı (Tablo 3). En fazla sayıda konsültasyon isteyen bölüm olan çocuk immünoloji ve alerji bölümünün kendi içinde en sık aldığı tanı yine hastaların geneli ile uyumlu olarak raş, non-spesifik iken ikinci sırada "deri kandidası" ve onu takiben GVHD tanıları gelmekte olup diğer bölümler tarafından danışılan hastaların aldıkları tanıları Tablo 4'te verilmiştir.

Toplamda 397 (%64,7) hastaya klinik bulgular ile tanı koyulabilmişken, 109 (%17,7) hastada tanıya ulaşmak için deri biyopsisi yapılmış, 34 (%5,5) hastadan bakteri veya mantar kültürü istenmiş, 92 (%15) hastadan ise laboratuvar tetkikleri, görüntüleme, paterji testi, skabiyez tarama, yama testi gibi ek tetkikler istenmiştir (Tablo 5).

Tüm bu tetkik ve tanı süreçlerinin sonunda 294 (%47,9) hastaya topikal tedavi verilmiş, 135 (%22) hastaya topikal ve sistemik tedavi birlikte verilmiş, 121 (%19,7) hastada tedaviye

gerek duyulmayıp takip veya önerilerde bulunulmuş, 55 (%9) hastaya sistemik tedavi verilmiş, 9 (%1,5) hastaya ise eksizyon, kriyocerrahi ve koterizasyon işlemlerinden biri uygulanmıştır (Tablo 6).

Tablo 4.1: Çocuk immünoloji ve alerji bölümü konsültasyonlarında en sık saptanan üç deri hastalığı

Dermatolojik hastalık	Hasta sayısı (n)	(%)
Raş, non-spesifik	17	17,3
Deri kandidası	10	10,2
GVHD	8	8,2

GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.2: Çocuk hematoloji bölümü konsültasyonlarında en sık saptanan üç deri hastalığı

Dermatolojik hastalık	Hasta sayısı (n)	(%)
GVHD	22	25,6
Raş, non-spesifik	15	17,4
Ekzantematöz ilaç erüpsiyonu	11	12,8

GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 4.3: Çocuk nefroloji bölümü konsültasyonlarında en sık saptanan beş deri hastalığı

Dermatolojik hastalık	Hasta sayısı (n)	(%)
Ekzantematöz ilaç erüpsiyonu	8	12,3
Akne, non-spesifik	6	9,2
Psoriasis	6	9,2
Atopik dermatit	6	9,2
Deri kandidası	6	9,2

Tablo 5: Tanı için gerekli prosedürler, "diğer" kategorisi laboratuvar testleri, radyoloji, paterji testi, skabiyez taraması, yama testini içermektedir

Prosedür	Hasta sayısı (n)	(%)
Klinik tanı	397	64,7
Deri biyopsisi	109	17,7
Diğer	92	15
Kültür (bakteri/mantar)	34	5,5
Toplam	614	100

Tablo 6: Deri hastalıklarına verilen tedaviler

Tedavi	Hasta sayısı (n)	(%)
Topikal	294	47,9
Topikal + sistemik	135	22
Tedavi verilmeyen	121	19,7
Sistemik	55	9
Eksizyon, kriyocerrahi, koterizasyon	9	1,5
Toplam	614	100

Tartışma

Bu çalışmada pediatrik yatan hastalar popülasyonundan istenen dermatoloji konsültasyonlarının ne sıklıkta olduğu, tanı çeşitliliğinin gözden geçirilmesi, ileri tetkik sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Deri ile ilgili problemler, hastaneye yatış sırasında primer deri hastalığı olarak mevcut olabilir veya hastanede kalış sırasında dermatoloji konsültasyonu gerektirecek şekilde ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir (1,2).

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer olarak hafif bir erkek cinsiyet üstünlüğü mevcuttu (1-5). Bazı çalışmalar en sık konsültasyon istenen yaş grubunu infantil yaş grubu olarak belirlese de (1,2) bizim çalışmamızda Cruz-Manzano ve ark.'nın (4) çalışması ile benzer şekilde en çok konsülte edilen yaş grubu adolesanlar olarak saptandı.

En fazla sayıda konsültasyon isteyen bölüm daha önceki benzer çalışmalarda genel pediatri servisi olarak saptanmakla birlikte (1,2,4,5) bizim merkezimizde genel pediatri bölümü yalnızca poliklinik hizmeti vermekte olup yataklı servisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda konsültasyon isteyen bölümlerin ilk sırasında olan pediatrik immünoloji ve alerji bölümü referans merkez olmasından dolayı hem hasta sayısı hem de hasta çeşitliliği fazla olan bir bölümdür. Bu bölümün takibinde olan immün yetmezlik tanılı çocukların önemli bir kısmında egzamatöz dermatitler, viral, bakteriyel veya fungal deri enfeksiyonları gibi deri bulguları sık görülmektedir. Bu bölümden istenen konsültasyonlarda deri bulgularına çoğunlukla kesin tanı konulamamakla birlikte, tanı alan hastalarda en sık derinin kandida enfeksiyonu ve GVHD tanıları koyulmuştur. İmmün yetmezlik sebebiyle kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastaların da çocuk immünoloji ve alerji servisinde takip ediliyor olması GVHD tanısının sıklığının beklenen bir sonuç olduğunu göstermektedir. İkinci sıklıkta konsültasyon istenen bölüm çalışmamızda çocuk hematoloji bölümü olup bu oran ülkemizde daha önce yapılmış başka bir çalışma ile benzerdir (1). Hematoloji servisinden istenen konsültasyonlarda GVHD'nin ilk sırada yer alması da beklenen bir sonuçtur, ikinci sırada "raş, non-spesifik" yer almakta olup bu grupta viral erüpsiyonlar, hafif şiddette ilaç erüpsiyonları veya ateş yüksekliğine bağlı olabilecek benzer döküntüler ön tanılarda bulunmakta ancak net ayırım yapılmadığı için bu başlık altında toplanmaktadır. Üçüncü sırada ise ekzantematöz ilaç erüpsiyonu bulunmakta, bu durum ise kemoterapötikler veya profilaksi amacıyla verilen antimikrobiyal tedavi ajanlarının sık kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Çocuk nefroloji bölümünün kendi içinde aldığı tanılarda ilk sırada yine "raş, non-spesifik", onu takiben "akne, non-spesifik, psoriasis, atopik dermatit, deri kandidası" eşit sayıda görülmektedir. Buradaki tanı çeşitliliği, nefroloji hastalarının spesifik bir dermatolojik tanıyla ilişkilendirilmesinin doğru bir yaklaşım olmayacağını, bu hastalarda önceden de var olan dermatolojik

hastalıkların alevlenmesi dolayısıyla dermatoloji konsültasyonu istendiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın genelinde en fazla koyulan dermatolojik tanı ekzantematöz ilaç erüpsiyonu, sonra sırası ile GVHD, dermatit/egzama, non-spesifik, daha sonra ise atopik dermatit ve deri kandidası eşit sayıda yer almaktadır. Daha önceki çalışmaların çoğunda atopik dermatit ve deri enfeksiyonları ilk sıralarda yer almıştır (1-5). Atopik dermatit çoğunlukla yatış sırasında konsültasyon gerektirmeyen ayaktan takip edilebilecek hasta grubunu oluşturmaktadır, bazı durumlarda, özellikle şiddetli olduğunda, kesin tanı koyulmakta zorluklar yaşanabilir ancak çalışmamızda görece düşük oranda olması bu hasta popülasyonu ile karşılaşan pediatri hekimlerinin atopik dermatiti tanıma ve yönetebilmede etkin olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların yarısından fazlasında ek bir prosedüre gerek duyulmadan klinik bulgulara dayanarak, hepsine net tanı koyulmasa da, tedavi verilmiş veya önerilerde bulunulmuştur. Genellikle ilaç erüpsiyonlarının ve kutanöz GVHD'nin tanısı için deri biyopsisi gerekmiştir.

Hastaların yaklaşık yarısına (%47,9) topikal tedavi verilmiştir ve bu poliklinik hastalarının tedavisi ile benzer oranlardadır. Onu takiben topikal ve sistemik tedavi birlikte verilmiştir, sistemik tedavilerin çoğunu sistemik antifungal, antibiyotik veya sistemik steroidler oluşturmaktadır. Yüz yirmi bir hastaya (%19,7) herhangi bir tedavi verilmeyerek takip veya farklı bir bölüme konsülte edilmesi önerilmiş, tetikleyicilerden kaçınma, ıslak pansuman, düzenli emolyen kullanımı gibi ek önerilerde bulunulmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastaların çoğuna net tanı koyulmayıp önerilerde bulunulması, bu hastaların çoğunlukla ikinci bir değerlendirme ile kontrol edilmesi gerekliliğine sebep olmuştur. Ancak bu ikinci değerlendirme yapılarına kadar hastalar genellikle taburcu edilmiş ve kontrol için dermatoloji polikliniğe başvurmuş veya şikayeti gerileyen hastalar tekrar danışılmamıştır. Bu hastaların akıbetinin belirsiz kalmış olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, farklı merkezlerde pediatrik hastaların dermatoloji kliniğine danışılma nedenlerinin

farklılık gösterebildiğini ve kesitsel olarak üçüncü basamak sağlık merkezinde bu nedenlerin hangi hastalıklar olduğunu göstermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır (karar no: İ10-637-20, tarih: 27.11.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş., Dizayn: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş., Veri Toplama veya İşleme: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş., Analiz veya Yorumlama: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş., Literatür Arama: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş., Yazan: A.Ö., K.Ö., G.L.E., D.K., B.B., H.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Afsar FS. Analysis of pediatric dermatology inpatient consultations in a pediatric teaching hospital. Arch Argent Pediatr. 2017;115:e377-e384.
2. Srinivas SM, Hiremagalore R, Venkataramaiah LD, et al. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study. Indian J Pediatr. 2015;82:541-544.
3. McMahon P, Goddard D, Frieden IJ. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study of 427 cases. J Am Acad Dermatol. 2013;68:926-931.
4. Cruz-Manzano M, Brau-Javier CN, Valentin-Nogueras S, et al. Pediatric Inpatient and Emergency Dermatology Consultations: A 5-Year Retrospective Analysis. P R Health Sci J. 2018;37:105-109.
5. Peñate Y, Borrego L, Hernández N, et al. Pediatric dermatology consultations: a retrospective analysis of inpatient consultations referred to the dermatology service. Pediatr Dermatol. 2012;29:115-118.

Serum Chitotriosidase Activity in Bronchopulmonary Dysplasia: A Cross-Sectional Study

Bronkopulmoner Displazide Serum Kitotriozidaz Aktivitesi: Kesitsel Bir Çalışma

© Fatma Tuba Eminoğlu¹, © Elif Keleştemur², © Özlem Doğan³, © Engin Köse¹, © Zehra Şule Haskoloğlu⁴, © Nazan Çobanoğlu⁵

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Metabolism, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

⁴Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara, Turkey

⁵Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, Ankara, Turkey

Abstract

Amaç: Serum kitotriozidaz (*CHIT1*), hava yolu ve akciğer hastalıkları dahil olmak üzere enflamatuvar hastalıklarda kullanılan yeni bir biyobelirteçtir. Bugüne kadar, bronkopulmoner displazi (BPD) hastalarında enflamasyonu belirlemek için serum *CHIT1* aktivitesini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, serum *CHIT1* aktivitesinin BPD hastalarında enflamasyonu belirlemede yararlı bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmada, BPD'li hastalarda (n=21) ve sağlıklı kontrollerde (n=19) demografik veriler ve serum *CHIT1* aktivitesi karşılaştırıldı. Tedaviye göre BPD hastaları inhale steroid tedavisi almayan (n=13) ve inhale steroid tedavisi alan (n=8) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve yukarıda belirtilen tüm veriler bu iki grup arasında da karşılaştırıldı.

Bulgular: Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında, sağlıklı grup ile BPD grubu arasında C-reaktif protein (CRP), albümin ve CRP/albümin oranı (CAO) açısından anlamlı fark bulunmadı. BPD grubunda $[16,4 \pm 13,0 \text{ nmol/mL/h}]$ sağlıklı gruba $[12,1 \pm 8,3 \text{ nmol/mL/h}]$ göre daha yüksek *CHIT1* aktivitesi saptanırken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,456$). Öte yandan, inhale steroid içermeyen BPD hastalarında *CHIT1* aktivitesi inhale steroid tedavisi alanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$). Tüm çalışma popülasyonunda yaş ile serum *CHIT1* ($r=0,26$, $p=0,025$) arasında pozitif bir korelasyon vardı. Öte yandan laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizinde tüm çalışma popülasyonunda *CHIT1* düzeyi ile CRP, albümin ve CAO arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Sonuç: Bu çalışma, inhale steroid tedavisinin BPD'de serum *CHIT1* aktivitesini azaltabileceğine dair bazı kanıtlar sağlasa da, daha fazla hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner Displazi, Kitotriozidaz Aktivitesi, enflamasyon

Öz

Objectives: Serum chitotriosidase (*CHIT1*) is a novel and promising biomarker of inflammatory diseases including airway and lung diseases. To date, there are no studies regarding serum *CHIT1* activity in bronchopulmonary dysplasia (BPD) patients for determining inflammation. The aim of this study was to investigate whether serum *CHIT1* activity is a useful marker for determining inflammation in BPD patients.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, demographic data and serum *CHIT1* activity in patients with BPD (n=21) and in healthy controls (n=19) were compared. According to therapy, BPD patients were divided into two groups: inhaled steroid-free (n=13) and inhaled steroid-positive (n=8), and all the aforementioned data were compared between these two groups also.

Results: In the comparison of laboratory parameters, no significant differences were in C-reactive protein (CRP), albumin and CRP/albumin ratio (CAR) between healthy group and BPD group. While higher *CHIT1* activity was detected in BPD group $[16.4 \pm 13.0 \text{ nmol/mL/h}]$ compared to healthy

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatma Tuba Eminoğlu

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Metabolism, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 249 95 72 E-mail: tubaeminoglu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5880-1113

Received/Geliş Tarihi: 03.05.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 14.12.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



group [12.1 ± 8.3 nmol/mL/h], this difference was not statistically significant. ($p=0.456$). On the other hand, *CHIT1* activity was significantly higher in inhaled steroid-free BPD patients ($p=0.025$) than inhaled steroid-positive ones. There was a positive correlation between ages and serum *CHIT1* ($r=0.26$, $p=0.025$) in all subjects. On the other hand, in the correlation analysis of laboratory parameters, there was no correlation between *CHIT1* level and CRP, albumin and CAR in all subjects.

Conclusion: Although this study provided some evidence that inhaled steroid treatment might decrease serum *CHIT1* activity in BPD, further studies with more patients are necessary.

Key Words: Bronchopulmonary Dysplasia, Chitotriosidase Activity, Inflammation

Introduction

The lining of the digestive tracts of many insects, the exoskeleton of crustaceans (crabs, shrimp, etc.) and insects, the cell walls of bacteria and fungi, mushrooms, and the microfilariae sheath of parasitic nematodes contain chitin (1-3).

Hosts produce the chitinases, the key degrading enzymes to against to organisms include chitin (4). Although they do not have chitin, a wide range of organisms from prokaryotes to eukaryotes, including mammals, express chitinases (5,6). Humans have acidic mammalian chitinase and chitotriosidase (*CHIT1*) (6).

Gaucher cells, neutrophils, and lung macrophages express *CHIT1*. While, *CHIT1* expression in monocyte-derived macrophages is stimulated by proinflammatory cytokines and lipopolysaccharide, interferon- γ and interleukin-4 inhibit *CHIT1* expression (7,8). Increased *CHIT1* expression have been described not only in lysosomal storage disorders but also in bacterial and fungal infections, chronic inflammation such as atherosclerosis and sarcoidosis, and neurodegenerative diseases (9,10).

YKL-40 is a chitinase-like protein and the dysregulation of YKL-40, seen in acute or chronic inflammation and tissue remodeling such as asthma, cystic fibrosis (CF) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) (11-13).

As inflammation has a key role in the pathogenesis of BPD, measurement and then suppression of inflammation is important for this disease. Therefore, we aimed in this study to investigate whether serum *CHIT1* activity is a useful marker for determining inflammation in BPD patients. To the best of the authors' knowledge, there are no studies regarding serum *CHIT1* activity in BPD patients for determining inflammation.

Materials and Methods

Study Population and Study Design

In this cross-sectional study, BPD patients who were admitted to the pediatric pulmonology outpatient clinic and age-sex matched healthy control children who were admitted to the general outpatient clinic of our hospital, were consecutively

enrolled to the study between September 2018 and September 2019.

Mild and moderate BPD diagnosed patients were enrolled in study. According to therapy, BPD patients were divided into two groups: inhaled steroid-free and inhaled steroid-positive. All patients treated with steroid were administered prophylactic inhaled budesonide (125 microgram twice daily) to avoid asthma and chronic obstructive lung disease. Inclusion criteria were as follows: a) For all cases, to be younger than 6 years old; b) For BPD patients, to be without any acute infection; c) For the control group, not to have any chronic diseases and to be without any acute infection.

Demographic data (age, gender), physical examination findings [weight (kg) Height (cm), Body mass index (BMI) Z score] and blood samples drawn for serum *CHIT1* activity and serum C-reactive protein (CRP) levels, and serum CRP and albumin ratio (CAR) - a biomarker to assess the inflammation and oxidative stress in many diseases including restless leg syndrome (14), Crohn's disease (15), and to predict mortality and morbidity in patients on parenteral nutrition (16) - were collected from children in the groups. Serum samples were stored at -80°C until the analysis of *CHIT1* activity. Collected data were compared among groups.

Chitotriosidase Assay

Fasting venous blood was collected in the 8.5 mL plastic non-anticoagulant evacuated tubes (BD Vacutainer Systems, Becton Dickinson, Plymouth, UK). The sample tubes were left in upright position for 30 min at room temperature for complete clot formation. All were then centrifuged at $2500 \times g$ for 10 minutes (according to the instruction of the tube manufacturer). Serum samples were checked visually for hemolysis and lipemia for possible interferences. Serum samples were aliquoted into 1.5 mL Eppendorf (Eppendorf, Milano, Italy) tubes. Serum samples were stored -80°C about 9 months (until chitotriosidase assay).

The *CHIT1* was analyzed essentially as described by Hollak et al. (17). Briefly, 5 μL of plasma was incubated with 100 μL of 22 $\mu\text{mol/L}$ 4-methylumbelliferyl- β -D-N-N'-N''-triacylchitotriosidase (Sigma-Aldrich ChemieGmbH, Taufkirchen, Germany) in phosphate-citrate buffer; pH=5.2, for 1 hr at 37.0°C in darkness. The reaction was stopped by the

addition of 1 mL 0.25 mol/L glycine-NaOH. In the quantitative method, the fluorescence of 4-methylumbelliferone was measured in a Microfluor plate by a fluorometer (Thermo-Fisher Varioskan, US) at excitation and emission wavelengths of 360 nm and 450 nm, respectively. CHT activity was expressed as nanomoles of substrate hydrolyzed per milliliter per hour (nmol/mL/h). In the study 10 serum samples activity mean was 10.06, standard deviation was 1.53 and intraassay coefficients of variation were 15.22% (17,18).

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical approval was obtained from Ankara University Clinical Research Ethics Committee (Approval no: 21.311.17, Date: 25.12.2017). Written informed consent was obtained from parents of the children enrolled to the study.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as number and percentage (%) and assessed by means of the chi-square test. Continuous variables [mean $\pm$ standard deviation (minimum-maximum)] were assessed with Mann-Whitney U test. Spearman's correlation coefficient was used to analyze the associations between continuous variables (age, *CHIT1*, albumin, CAR levels). The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (version 21.0; SPSS, Chicago, IL) computer software was used for data analysis. A two-tailed p-value <0.05 was considered significant.

Results

Forty subjects were enrolled in this cross-sectional study. Of these 21 were BPD (21 female) and 19 were healthy children (13 female). The mean age of study population was 34.9 ± 16.1 (6-67) months. There were no significant differences between BPD diagnosed patients and healthy subjects in terms of age and gender ($p=0.056$ and $p=0.055$) (Table 1).

While the weight and height of healthy group were found to be higher than BPD group ($p<0.0001$ and $p=0.001$), no significant difference in BMI z score was determined between two groups ($p=0.062$) (Table 1).

In the comparison of laboratory parameters, no significant differences were in CRP, albumin and CAR between healthy group and BPD group (Table 1). While higher *CHIT1* activity was detected in BPD group [16.4 ± 13.0 (0-52.8) nmol/mL/h] compared to healthy group [12.1 ± 8.3 (0-37.4) nmol/mL/h], this difference was not statistically significant ($p=0.456$) (Table 1).

In BPD diagnosed patients, while 8 were treated with inhaled steroid and 13 of them were not treated with inhaled steroid (Table 2). In the comparison of BPD diagnosed patients treated with inhaled steroid and inhaled steroid free patients, there were no significant differences in terms of age, gender, weight, height and Z score. Serum *CHIT1* activity was significantly lower in patients treated with inhaled steroid BPD patients [9.1 ± 6.8 (0.001-0.24) nmol/mL/h] than inhaled steroid-free patients [20.9 ± 14.2 (3.9-52.8) nmol/mL/h] ($p=0.014$) (Table 2).

In the comparison of inhaled steroid free BPD patients and healthy controls, there was almost statistically significant

Table 1: Demographic and laboratory findings of control group and BPD group

Parameters	Total (n=40)	Healthy group (n=19)	BPD group (n=21)	p-value
Age (month), mean $\pm$ SD (min.-max.)	34.9 $\pm$ 16.1 (6-67)	40.3 $\pm$ 16.2 (15-67)	30.2 $\pm$ 15.0 (6-61)	0.056
Gender (F/M), n (%)	21 (52.5)/19 (47.5)	13 (68.4)/6 (31.6)	8 (38.1)/13 (61.9)	0.055
Weight (kg), mean $\pm$ SD (min.-max.)	12.9 $\pm$ 3.8 (3.6-19.6)	15.2 $\pm$ 3.0 (10.4-19.6)	10.8 $\pm$ 3.3 (2.6-17.0)	<0.0001
Height (cm), mean $\pm$ SD (min.-max.)	89.9 $\pm$ 14.4 (47-114)	97.6 $\pm$ 10.1 (77-114)	83.0 $\pm$ 14.3 (47-102)	0.001
BMI Z score mean $\pm$ SD (min.-max.)	-0.77 $\pm$ 1.71 (-6.04-2.84)	-0.16 $\pm$ 0.02 (-2.34-2.84)	-1.31 $\pm$ 1.85 (-6.04-2.1)	0.062
CRP (mg/dL), mean $\pm$ SD (min.-max.)	1.4 $\pm$ 2.3 (0.2-11.2)	1.2 $\pm$ 1.4 (0.2-5.81)	1.7 $\pm$ 2.9 (0.2-11.2)	0.588
Albumin (g/L), mean $\pm$ SD (min.-max.)	44.9 $\pm$ 2.7 (35.4-57.8)	45.8 $\pm$ 2.6 (40.7-49.6)	44.2 $\pm$ 4.4 (35.4-57.8)	0.072
CAR, mean $\pm$ SD (min.-max.)	0.03 $\pm$ 0.06 (0.003-0.27)	0.026 $\pm$ 0.10 (0.01-1.39)	0.039 $\pm$ 0.01 (0.01-0.27)	0.524
CHIT1 (nmol/mL/h), mean $\pm$ SD (min.-max.)	14.3 $\pm$ 11.2 (0-52.8)	12.1 $\pm$ 8.3 (0-37.4)	16.4 $\pm$ 13.0 (0-52.8)	0.456

BPD: Bronchopulmonary dysplasia, CAR: CRP/albumin ratio, CHIT1: Chitotriosidase, CRP: C-reactive protein, F: Female, M: Male, min.-max.: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

difference in terms of *CHIT1* activity [20.9 ± 14.2 (3.9-52.8) vs 12.1 ± 8.3 (0-37.4)] ($p=0.065$).

There was a positive correlation between ages and serum *CHIT1* ($r=0.26$, $p=0.025$) in all subjects. On the other hand, in the correlation analysis of laboratory parameters, there was no correlation between *CHIT1* level and CRP, albumin and CAR in all subjects. Furthermore, no significant correlation between *CHIT1* levels and CRP and CAR was determined in BPD group, and subgroups (inhaled steroid treated patients and inhaled steroid free patients). A positive correlation between *CHIT1* and albumin levels were detected in BPD diagnosed patients and patients treated with inhaled steroid ($r=0.458$, $p=0.037$; $r=0.731$, $p=0.04$).

Discussion

In CF, YKL-40 bronchoalveolar lavage fluid levels consist with the inflammation of airway and the infection of lung disease in early CF and inversely correlate with lung function (11). In another study, the systemically increase of YKL-40 levels in CF patients was defined (19). These findings suggest that YKL-40 may be a reliable biomarker to assess disease severity, chronic airway inflammation and airflow obstruction in CF patients. Similar relations in patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma and smokers were detected with the activity of *CHIT1* compared to healthy control subject (20-22). To the best of the authors' knowledge, there are no studies regarding serum *CHIT1* activity in BPD patients for determining inflammation.

Although the results of this study did not support our hypothesis that serum *CHIT1* activity is a useful biomarker in the detection of inflammation in BPD patients, this is the first reported study evaluating serum *CHIT1* activity in BPD. However, we believe that this hypothesis should be evaluated in larger population.

It is well known that due to the exogenous chitin from fungi or dust mites, an accumulation of chitin could be present in the lungs which could initiate an exaggerated pro-inflammatory response without active *CHIT1*. In a healthy population, *CHIT1* activity is very low and originates in the circulating polymorphonuclear cells (23). The *CHIT1* gene is localized in 1q31-q32 chromosome, which includes 12 exons, and covers 20 kb of DNA (18). The complete lack of *CHIT1* activity is presented in individuals with homozygous for a relatively common 24-bp duplication in exon 10 of *CHIT1* (rs3831317) (23). *CHIT1* deficiency in humans appears as an autosomal incompletely dominant disorder. While, no activity is detected in homozygous subjects for the defective allele, almost half-normal activities in heterozygous subjects are revealed. In fact, a high incidence of *CHIT1* gene mutations was found in different populations (23). James et al. (24) analyzed the effect of common polymorphisms in the *CHIT1* gene and their results supported that *CHIT1* activity is subject to genetic regulation. They have demonstrated that *CHIT1* genes strongly affect serum *CHIT1* levels. In the present study, we did not evaluate *CHIT1* gene mutations of the patients and the control group, an important factor that might influence the results.

Table 2: Demographic and laboratory findings of BPD patients treated and not treated with inhaled steroid

Parameters	BPD group (n=21)		p-value
	Inhaled steroid treated patients (n=8)	Inhaled steroid-free patients (n=13)	
Age (month), mean $\pm$ SD (min.-max.)	24.0 $\pm$ 12.3 (6-48)	34.0 $\pm$ 15.7 (8-62)	0.095
Gender (F/M), n (%)	1 (12.5)/7 (87.5)	7 (53.8)/8 (46.2)	0.074
Weight (kg), mean $\pm$ SD (min.-max.)	10.9 $\pm$ 3.0 (6.8-17.0)	10.7 $\pm$ 3.6 (3.6-17.0)	0.772
Height (cm), mean $\pm$ SD (min.-max.)	81.3 $\pm$ 13.7 (58-101)	84.1 $\pm$ 15.1 (47-102)	0.468
BMI Z score mean $\pm$ SD (min.-max.)	-1.02 $\pm$ 1.4 (-3.88-0.89)	-1.49 $\pm$ 2.1 (-6.04-0.21)	0.664
CRP (mg/dL), mean $\pm$ SD (min.-max.)	1.9 $\pm$ 3.2 (0.2-9.6)	1.5 $\pm$ 2.9 (0.4-11.2)	0.664
Albumin (g/L), mean $\pm$ SD (min.-max.)	42.4 $\pm$ 3.6 (35.4-46.1)	45.4 $\pm$ 4.6 (41.1-57.8)	0.137
CAR, mean $\pm$ SD (min.-max.)	0.046 $\pm$ 0.08 (0.01-0.24)	0.035 $\pm$ 0.07 (0.01-0.27)	0.717
CHIT1 (nmol/mL/h), mean $\pm$ SD (min.-max.)	9.1 $\pm$ 6.8 (0-22.7)	20.9 $\pm$ 14.2 (3.9-52.8)	0.014

BPD: Bronchopulmonary dysplasia, CAR: CRP/albumin ratio, CHIT1: Chitotriosidase, CRP: C-reactive protein, F: Female, M: Male, min.-max.: Minimum-maximum, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index

James et al. (24) also found that the other factor affecting *CHIT1* activity was age. They have demonstrated a positive correlation with the serum levels of *CHIT1* and age. In another study, *CHIT1* activity was analyzed in adult sarcoidosis patients with a control group (25). The mean $\pm$ SD age was 52.2 ± 17.2 years and mean $\pm$ SD *CHIT1* activity was 34.2 ± 13.8 nmol/mL/h in the control group in their study. In their adult based study, Bargagli et al. (22) found that mean $\pm$ SD *CHIT1* activity was 16.13 ± 13.27 nmol/mL/h in the control group. In the present study, we enrolled children younger than 6 years old and mean (minimum-maximum) serum *CHIT1* activity in the control group was 12.1 (0-37.4) nmol/mL/h. We detected a weak positive relation between age and *CHIT1* levels of BPD patients. The juvenility of the children that were enrolled in the present study might have an important impact on those results. In their study, James et al. (24) did not observe any relationships between *CHIT1* with corticosteroid therapies. They found no effect of steroid treatment on *CHIT1* activity in patients with asthma. The serum *CHIT1* activity was higher in inhaled steroid-free BPD patients compared to inhaled steroid-using ones in the present study, which was not compatible with the aforementioned study.

Not only the serum activity of *CHIT1* but also serum CRP and CAR levels of BPD patients and healthy controls were not statistically different. This finding might be related to the lack of inflammation in BPD patients enrolled in our study.

Study Limitations

There are several limitations of this study. First, the sample size and subgroup size are low. In the comparison of healthy and BPD groups, with an error rate of 5% the power of study is 25% while the power of study is 77% in the comparison of inhaled steroid treated patients and inhaled steroid-free patient groups. We believe that evaluation of *CHIT1* activity in larger groups led us to obtain more significant results. Second, it is well known that 6-10% of population are genetically *CHIT1* activity negative which may effect our results (23). Third, in this study we only evaluated the CRP albumin and CAR level with *CHIT1* activity. However, it would be better if we analyzed other inflammatory markers such as erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin. Finally, we did not analysis the relation between severity of BPD and *CHIT1* level due to small number of subgroups.

Conclusion

In this study, serum *CHIT1* activity in BPD patients was not sufficiently statistically different from healthy children to accept it as a potential biomarker for detecting airway inflammation in BPD patients. Although this study provided some evidence that inhaled steroid treatment might decrease serum *CHIT1* activity

in BPD, further large population studies are needed to confirm these findings.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Ankara University Clinical Research Ethics Committee (Approval no: 21.311.17, Date: 25.12.2017).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from parents of the children enrolled to the study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: F.T.E., E.I.K., N.Ç., Design: F.T.E., Ö.D., Data Collection and Processing: Ö.D., E.K., Z.Ş.H., Analysis or Interpretation: F.T.E., E.K., Literature Search: F.T.E., E.I.K., E.K., Writing: F.T.E., E.K.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

1. Araujo AC, Souto-Padrón T, de Souza W. Cytochemical localization of carbohydrate residues in microfilariae of *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi*. *J Histochem Cytochem*. 1993;41:571-578.
2. Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annu Rev Microbiol*. 1994;48:471-497.
3. Shahabuddin M, Kaslow DC. Plasmodium: parasite chitinase and its role in malaria transmission. *Exp Parasitol*. 1994;79:85-88.
4. Burton OT, Zaccane P. The potential role of chitin in allergic reactions. *Trends Immunol*. 2007;28:419-422.
5. Funkhouser JD, Aronson NN Jr. Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC Evol Biol*. 2007;7:96.
6. Boot RG, Blommaert EF, Swart E, et al. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem*. 2001;276:6770-6778.
7. Di Rosa M, Musumeci M, Scuto A, et al. Effect of interferon-gamma, interleukin-10, lipopolysaccharide and tumor necrosis factor-alpha on chitotriosidase synthesis in human macrophages. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:499-502.
8. van Eijk M, van Roomen CP, Renkema GH, et al. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int Immunol*. 2005;17:1505-1512.
9. Kzhyskowska J, Gratchev A, Goerdts S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights*. 2007;2:128-146.
10. Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2006;55:1313-1320.
11. Fantino E, Gangel CL, Hartl D, Sly PD, AREST CF. Airway, but not serum or urinary, levels of YKL-40 reflect inflammation in early cystic fibrosis lung disease. *BMC Pulm Med*. 2014;14:28.
12. Leonardi S, Parisi GF, Capizzi A, Manti S, et al. YKL-40 as marker of severe lung disease in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15:583-586.
13. Mack I, Hector A, Ballbach M, et al. The role of chitin, chitinases, and chitinase-like proteins in pediatric lung diseases. *Mol Cell Pediatr*. 2015;2:3.

14. Olgun Yazar H, Yazar T, Özdemir S, et al. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2019;58:61-65.
15. Qin G, Tu J, Liu L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit.* 2016;22:4393-4400.
16. Llop-Talaveron J, Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E. An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37:1575-1583.
17. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994;93:1288-1292.
18. Young E, Chatterton C, Vellodi A, et al. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase. *J Inher Metab Dis.* 1997;20:595-602.
19. Hector A, Kormann MS, Mack I, et al. The chitinase-like protein YKL-40 modulates cystic fibrosis lung disease. *PLoS One.* 2011;6:e24399.
20. Seibold MA, Donnelly S, Solon M, et al. Chitotriosidase is the primary active chitinase in the human lung and is modulated by genotype and smoking habit. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:944-950.e3.
21. Létuvé S, Kozhich A, Humbles A, et al. Lung chitinolytic activity and chitotriosidase are elevated in chronic obstructive pulmonary disease and contribute to lung inflammation. *Am J Pathol.* 2010;176:638-649.
22. Bargagli E, Olivieri C, Margollicci M, et al. Serum chitotriosidase levels in patients with allergic and non-allergic asthma. *Respiration.* 2010;79:437-438.
23. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem.* 1998;273:25680-25685.
24. James AJ, Reinius LE, Verhoek M, et al. Increased YKL-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:131-142.
25. Bennett D, Cameli P, Lanzarone N, et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis. *Respir Res.* 2020;21:6.

Ameliyathane Çalışanlarında Radyasyon Maruziyeti ve Tiroid Kanseri Gelişimi

Radiation Exposure and Thyroid Cancer Development in Operating Room Staff

Şiyar Ersöz, Yasemin Konuk, Nazmi Onur Okudur, Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Radyasyon maruziyeti, tiroid kanserlerinin bilinen önemli risk faktörlerinden biridir. Radyasyon maruziyeti olan bireylerde en sık görülen kanser tipi papiller tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanserlerinin oluşumu için en az 5-10 yıllık ve her yıl için ortalama 20 mSv maruziyet gerekmesi birlikte kanser maruziyetten yıllar sonra ortaya çıkabilir.

Gereç ve Yöntem: Ameliyathanede intraoperatif olarak yapılan radyolojik tetkikler (floroskopi, navigasyon vb.) sağlık personelleri üzerinde yoğun radyasyon maruziyeti yaratmaktadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde çalışmakta olan rastgele seçilmiş ve ameliyathane şartlarında radyasyon maruziyeti yaşadığı öngörülen 58 sağlık personeline tiroid nodülü ve malignite kontrolü amaçlı tiroid ultrasonografisi, ultrasonografi konusunda deneyimli bir endokrin cerrah tarafından yapılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların 28 tanesinde ultrasonografik görüntüleme normaldir. Kalan 30 katılımcının 3 tanesinde tiroidit ile uyumlu görünüm saptanmıştır. On beş katılımcıda <5 mm boyutlarda nodül saptanmış olup 6 ay ara ile klinik ve radyolojik takip programına alınmıştır. Ultrasonografik olarak nodül saptanan 12 katılımcının 5 tanesinde >1 cm, 7 tanesinde 5-10 mm boyutlarında nodül görülmüştür. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) sınıflama kriterlerine göre ultrasonografik olarak yüksek şüpheli 5 ve orta şüpheli 2 nodüle ince iğne aspirasyon biyopsisi yine aynı cerrah tarafından onsite sitolojik değerlendirme eşliğinde yapılmıştır. Sitoloji sonuçları 3'ünde Bethesda Tip 6, 1'inde Bethesda Tip 5, ve 1'inde Bethesda Tip 3 ve 2'sinde de Bethesda Tip 1 olarak raporlanmıştır.

Sonuç: Ameliyathane çalışanları, çalışma koşulları göz önüne alındığında genel topluma ve diğer sağlık çalışanlarında göre daha fazla radyasyon maruziyeti yaşamaktadır. Genel toplumda tiroid nodüllerinde malignite saptanma oranı %5 iken, çalışmamızda sağlık çalışanlarında saptadığımız ve ATA kılavuzu eşliğinde değerlendirdiğimiz 27 nodülden 4'ünde kanser saptanmış olup (%14,8) bu oran genel toplumun yaklaşık 3 katıdır. Kümülatif maruziyet sonrasında yıllar içerisinde tiroid nodülü ve kanseri gelişebileceği göz önüne alındığında her ne kadar tiroid kanseri için bir tarama programı olmasa da radyasyon maruziyetinin yüksek olduğu alanlarda çalışanlarda ultrasonografi ile tiroid kanseri taraması yapılması gerektiğine inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Kanseri, Radyasyon Maruziyeti, Ameliyathane Çalışanları, Tarama

Abstract

Objectives: Radiation exposure is one of the important known risk factors for thyroid cancers. The most common type of cancer in individuals exposed to radiation is papillary thyroid cancer. Papillary thyroid cancer requires an exposure of at least 5-10 years and an average of 20 mSv per year.

Materials and Methods: Radiological examinations performed in the operating room create intense radiation exposure on healthcare personnel. Fifty-eight health personnel randomly selected working in the Ankara University Faculty of Medicine operating room and who were predicted to have radiation exposure, were given thyroid ultrasonography for thyroid nodule and malignancy control.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şiyar Ersöz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 756 41 25 E-posta: drsiyar@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1824-8453

Geliş Tarihi/Received: 30.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: Ultrasonographic imaging was normal in 28 of the participants. In 3 of the remaining 30 participants, thyroiditis was detected. Nodules of <5 mm in size were detected in 15 participants, and they were included in the follow-up program at 6-month intervals. Nodules measuring >1 cm were observed in 5 of 12 participants, and nodules measuring 5-10 mm were observed in 7 of 12 participants. According to American Thyroid Association (ATA) classification criteria, fine needle aspiration biopsy of 5 highly suspicious and 2 moderately suspicious nodules was performed by the same surgeon, accompanied by onsite cytological evaluation. Cytology results were reported as Bethesda Type 6 in 3, Type 5 in 1, Type 3 in 1 and Type 1 in 2 cases.

Conclusion: Considering the working conditions, operating room workers experience more radiation exposure than the general population and the other healthcare workers. While the rate of detection of malignancy in thyroid nodules in the general population is 5%, cancer was detected in 4 (14.8%) out of 27 healthcare workers, which are evaluated according to ATA classification, in our study, which is approximately 3 times the rate of the general population. Considering that thyroid nodules and cancer may develop over the years after cumulative exposure, we believe that although there is no screening program for thyroid cancer, it is necessary to screen for thyroid cancer with ultrasonography in those working in areas with high radiation exposure.

Key Words: Thyroid Cancer, Radiation Exposure, Operating Room Staff, Screening

Giriş

Tiroid kanseri, en sık görülen malign endokrin tümör olmakla birlikte tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Avrupa Kanseri Kayıtları Veritabanı'na göre kadınlarda daha yüksek oranda (yılda 100.000 kişi başına 9,3 olgu) olmak üzere hızlı bir insidans artışı göstermektedir (1).

Tiroid kanseri gelişimde, radyasyon maruziyeti bilinen önemli risk faktörlerinden biridir. İyonize radyasyon, malignite oluşumuna yatkınlık oluşturan genetik mutasyonlara neden olmaktadır. Tiroid kanseri, diğer malignitelere göre genetik mutasyonlardan daha çok etkilenmektedir ve tiroid kanserinin açıkça belirtilmiş tek çevresel risk faktörü radyasyon maruziyetidir. Radyasyon maruziyeti sonrası tiroid kanseri gelişim riski, çocukluk çağında maruz kalanlarda ve radyasyon dozunun yüksekliğinde artmaktadır (2).

Japonya'daki atom bombası patlaması sonrasında hayatta kalanlar içerisinde görülen ilk solid malign tümör, artmış insidansı ile tiroid karsinomudur. Daha sonra Marshall adalarındaki termonükleer patlama ve Çernobil patlaması ile tiroid karsinomu insidansında belirgin artış izlenmiştir (2).

Radyasyon maruziyeti olan bireylerde en sık görülen kanser tipi papiller tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanserlerinin oluşumu için en az 5-10 yıllık ve her yıl için ortalama 20 mSv (miliSievert) maruziyet gerekmesiyle birlikte kanser maruziyetten yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu kanserlerin karakteristiği aynı yaş grubunda radyasyon maruziyet öyküsü olmayan papiller tiroid kanserli olgulardan farklı değildir ve genellikle agresif seyir göstermezler (3).

Günümüzde sağlık çalışanları, birçok çalışma alanında radyasyon maruziyeti yaşamaktadır. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi'nde bulunan "Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği"ne göre yıllık doz sınırlaması radyasyon görevlileri için etkin doz ardışık beş yılın ortalaması 20 mSv, herhangi bir yılda ise 50 mSv olarak belirlenmiştir. Yine aynı yönetmeliğe göre kritik değere ulaşmış kayıt altına alınması gereken maruziyet

ise aylık dönemlerde radyasyon görevlileri için 0,2 mSv olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada, belirlenen radyasyon sınırlarının papiller tiroid kanseri gelişim riskinde kümülatif etkisinin yüksek olması nedeni ile ameliyathane sağlık çalışanlarında tiroid kanseri taraması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ameliyathanede intraoperatif olarak yapılan radyolojik tetkikler (floroskopi, navigasyon vb.) sağlık personelleri üzerinde yoğun radyasyon maruziyeti yaratmaktadır. Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi ameliyathanesi yan yana bitişik koridorlardan oluşan karma bir ameliyathane modeli ile dizayn edilmiş olup toplam 28 cerrahi masa bulundurmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi ameliyathanesinde çalışmakta olan rastgele seçilmiş ve ameliyathane şartlarında radyasyon maruziyeti yaşadığı öngörülen 58 sağlık personeline (28 erkek, 30 kadın; 40 hemşire, 11 ameliyathane personeli, 7 radyoloji teknisyeni) tiroid nodülü ve malignite kontrolü amaçlı tiroid ultrasonografisi, ultrasonografi konusunda deneyimli bir endokrin cerrah tarafından yapılmıştır.

Ultrasonografi yapılan hastaların demografik özellikleri ve ameliyathanede çalışma süreleri veri tabanına eklenmiştir. Görüntülemelerine göre malignite taşıyan ve patoloji ihtiyacı olan hastaların patoloji sonuçları takip edilmiş olup sonuçlarına göre bazı çalışanlara operasyon planlanmıştır. Operasyon sonrası hastaların patoloji sonuçlarının takibi yapılmıştır.

Bulgular

Katılımcıların 28 tanesinde ultrasonografik görüntüleme normaldir. Kalan 30 katılımcının 3 tanesinde tiroidit ile uyumlu görünüm saptanmıştır. On beş katılımcıda <5 mm boyutlarda nodül saptanmış olup 6 ay ara ile klinik ve radyolojik takip programına alınmıştır. Ultrasonografik görüntüleme ile nodül saptanan 12 katılımcının 5 tanesinde >1 cm, 7 tanesinde

5-10 mm boyutlarında nodül görülmüştür. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) sınıflama kriterlerine göre ultrasonografik olarak yüksek şüpheli 5 ve orta şüpheli 2 nodüle ince iğne aspirasyon biyopsisi yine aynı endokrin cerrah tarafından on site sitolojik değerlendirme eşliğinde yapılmıştır. Sitoloji sonuçları 3'ünde Bethesda Tip 6, 1'inde Bethesda Tip 5, ve 1'inde Bethesda Tip 3 ve 2'sinde de Bethesda Tip 1 olarak raporlanmıştır.

Bethesda Tip 3 olarak raporlanan hastanın ek moleküler analiz raporu ihtiyacı olmaması ve nodül özelliklerinden dolayı 6 aylık ultrasonografik takibe alınmıştır. Takiplerinde bir değişiklik olmaması üzerine hasta opere edilmemiştir.

Bethesda Tip 5 olan hasta, 8 yıldır ameliyathanede hemşire olarak çalışmaktadır. Hastanın malignite şüphesi söz konusu olması nedeni ile hasta ile konuşulmuş ve ortak karar ile total tiroidektomi prosedürü uygulanmıştır. Hastanın patoloji sonucu papiller mikrokarsinom ile uyumlu gelmiştir.

Bethesda Tip 6 olarak tespit edilen hastaların 2 tanesi ameliyathane hemşiresi olup 1 tanesi anestezi uzmanıdır. Ameliyathane hemşirelerinden biri 12 yıl, diğeri ise 10 yıldır ameliyathanede çalışmaktadır. Anestezi uzmanı ise 16 yıldır ameliyathane içerisinde çalışmaktadır. Bir hasta, papiller tiroid karsinomu ön tanısı ile total tiroidektomi prosedürü uygulanarak opere edilmiş ve operasyon sonrası patoloji raporu ile uyumlu gelmiştir. Bir hastaya ise şüpheli santral lenf nodları izlenmesi üzerine total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu prosedürü uygulanmıştır; hastanın patoloji sonucu papiller mikrokarsinom ve reaktif lenf nodları olarak raporlanmıştır. Bir hastaya ise kendi isteği üzerine sağ lobektomi ve sağ santral lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır; hastanın patoloji sonucu papiller mikrokarsinom ve reaktif lenf nodları olarak raporlanmıştır. Hastaların patoloji raporlarında herhangi bir genetik mutasyona rastlanmamıştır.

Ameliyathane çalışanları, çalışma koşulları göz önüne alındığında genel topluma ve diğer sağlık çalışanlarına göre daha fazla radyasyon maruziyeti yaşamaktadır. Genel toplumda tiroid nodüllerinde malignite saptanma oranı %5 iken, çalışmamızda sağlık çalışanlarında saptadığımız ve ATA kılavuzu eşliğinde değerlendirdiğimiz 27 nodülden 4'ünde kanser saptanmış olup (%14,8) bu oran genel toplumun yaklaşık 3 katıdır.

Tartışma

Yeryüzünde meydana gelen radyoaktif afetler sonrasında tiroid kanseri insidansında artış meydana gelmesi ile bilim insanlarının tiroid kanseri ile ilgili araştırmalarında yoğunluk başlamıştır. Japonya'da gerçekleşen patlama sonrasında tarafından başlatılan ve Veiga ve ark. (4) tarafından yapılan kohort çalışmada, eksternal radyasyon maruziyeti sonrasında kanser gelişiminin maruz kalan yaşa ve maruziyet sonrasında geçen süreye bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızda da

benzer sonuçlar mevcut olup Bethesda Tip 6 olarak tespit edilen hastaların 10 yıldan uzun süre ile ameliyathanede çalıştığı görülmüştür.

Radyasyon ve tiroid kanser gelişimi arasındaki ilişkinin en önemli basamağının genetik mutasyonlar olduğu bilinmektedir. Yapılan genetik çalışmalara göre genç yaş ve radyasyon maruziyeti özellikle RET gen mutasyonuna bağlı papiller tiroid kanseri gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çernobil kazası sonrası yapılan araştırmalarda papiller kanser gelişen hastaların %70 kadarında RET gen mutasyonu ortaya konulmuştur. Nikiforova ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada; Çernobil sonrası papiller tiroid karsinomu gelişen 55 hasta ile sporadik papiller tiroid karsinomu olan 82 hasta BRAF nokta mutasyonları ve RET gen mutasyonları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda radyasyon ile ilişkili kanserler BRAF mutasyonu açısından düşük prevalans (%4) göstermiş olup RET gen mutasyonu açısından yüksek prevalansa (%58) sahiptir (5). Çernobil kazası sonrası tiroid kanseri gelişen hastalar ile normal tiroid dokusundaki genetik farklılıkların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise radyasyona maruz kalmanın neden olduğu tiroid tümörlerindeki radyasyon ilişkili gen ekspresyonlarının ortaya konulabileceği kanıtlanmıştır (6). Normal ve tümörlü tiroid dokusunda bulunan dozla ilişkili gen ekspresyonu bulgusu, tümör dokusunda bulunan ek değişikliklerle birleştiğinde histolojik olarak normal dokuda başlamış olabilecek çok aşamalı bir radyasyon karsinogenez sürecini düşündürmektedir. Bu bulgu, takip sırasında gelişmiş sürveyans potansiyeli taşıyabilir; ancak gelecek çalışmalar ile doğrulama gerektirmektedir (7). Çalışmamızda karsinom saptanan hastaların patolojisinde herhangi bir gen mutasyonu tespit edilmemiştir. Ancak sınırlı bir sayıda popülasyon olması nedeni ile daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılmalıdır.

Ameliyathane çalışanlarında radyasyon maruziyetinin süresi de cerrahi prosedür ve uygulanan işlemin karmaşıklığına göre artmış durumdadır. Robotjazi ve ark. (8) tarafından 2022 yılında ameliyathane çalışanları ile yapılan çalışmada, alınan radyasyon dozunun mesafe, yükseklik, ışın yönü ve geri saçılan radyasyona bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Ameliyathane personeli için pozisyon ve mesafe, personelin izlediği cerrahi tekniklere ve radyasyon güvenliği uygulamalarına bağlı olduğu belirtilmiştir (8).

Yoğun radyasyon maruziyeti yaşanan ameliyathane çalışanları için korunma ve çalışan güvenliğinin sağlanması ilk hedefi oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar spesifik meslekler ile radyasyon maruziyeti sonuçları ile belirgin bir korelasyon ortaya koyamasa da radyasyon temelli tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanıldığı alanlarda çalışan kişilerde, tekrarlayan düşük doz radyasyon alımına bağlı olduğu düşünülen papiller tiroid kanser sıklığında artış saptanmıştır (9). Çalışmamızda ise Bethesda Tip 5 ve 6 tespit edilen hastaların ameliyathane hemşiresi ve anestezi

uzmanı olduğu izlenmiştir. Bu durum ise ameliyathane hemşirelerinin cerrahlara göre ameliyatlara katılımda daha az spesifik olup daha çeşitli ameliyatlara katılması neticesinde daha fazla radyasyona maruz kaldığı görüşüne bağlanmıştır. Benzer durumun anestezi doktorları için de geçerli olduğu düşünülmüştür. 2019 yılında Bratschitsch ve ark. (3) tarafından yapılan bir çalışmada, kurşun önlük ve boyunluk kullanımının ameliyathane çalışanlarında radyasyon maruziyetini önlemede ne kadar etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre radyasyon dozunun kurşun boyunluk takanlarda tiroid bölgesinde %96,9, kurşun önlük giyenlerde ise gonadal bölgede %94,2 azaldığı gösterilmiştir (3).

Korunmanın yanı sıra her hastalıkta olduğu gibi erken tanı ve tedavi de tiroid kanseri için önemlidir. Radyasyon maruziyeti olduğu bilinen sağlık çalışanları için uygun tarama programları oluşturulmalıdır. 1988 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada radyasyon maruziyeti olan sağlık çalışanları incelenmiş ve özellikle artmış tiroid ve kadın meme kanseri olgularına rastlanmıştır. Yıllar içerisinde insidans artışı ile ilerleyen tiroid kanser olgularının tespit edilmesi ise rutin kanser tarama programlarının düzenli kullanımına ve erken tanı alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (10).

Sonuç

Çalışmamızın verileri doğrultusunda ameliyathane çalışanları yüksek radyasyon maruziyeti yaşamakta ve sonucunda tiroid kanser gelişim riski artmaktadır. Kümülatif maruziyet sonrasında yıllar içerisinde tiroid nodülü ve kanseri gelişebileceği göz önüne alındığında öncelikli olarak radyasyona karşı gerekli güvenlik önlemleri (kurşun önlük, boyunluk vs) alınmalı ve her ne kadar tiroid kanseri için bir tarama programı olmasa da özellikle radyasyon maruziyetinin yüksek olduğu alanlarda çalışanlarda ultrasonografi ile tiroid kanseri taraması yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılmış olan uzmanlık tezinden türetilmiş bir çalışma olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: İ3-215-21, tarih: 11.03.2021).

Hasta Onayı: Yapılan tüm tanı ve tedaviler hastalara bilgilendirilmiş onam yapılarak kendi rızaları ile kabul edilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.E., Y.K., N.O.O., V.G., Dizayn: Ş.E., V.G., Veri Toplama veya İşleme: Ş.E., Y.K., N.O.O., V.G., Analiz veya Yorumlama: Ş.E., Y.K., Literatür Arama: Ş.E., Y.K., N.O.O., Yazan: Ş.E., Y.K.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1856-1883.
2. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: A review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017;61:180-187.
3. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: An updated pooled analysis of 12 studies. *Radiation Research*. 2016;185:473-484.
4. Nikiforova MN, Ciampi R, Salvatore G, et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Letters*. 2004;209:1-6.
5. Abend M, Pfeiffer RM, Port M, et al. Utility of gene expression studies in relation to radiation exposure and clinical outcomes: thyroid cancer in the Ukrainian-American cohort and late health effects in a MAYAK worker cohort. *International Journal of Radiation Biology*. Published online 2020.
6. Abend M, Pfeiffer RM, Ruf C, et al. Iodine-131 dose dependent gene expression in thyroid cancers and corresponding normal tissues following the chernobyl accident. *PLoS ONE*. 2012;7.
7. Robatjazi M, Dareyni A, Baghani HR, et al. Investigation of radiation dose around C-arm fluoroscopy and relevant cancer risk to operating room staff. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2022;61:301-307.
8. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, et al. Radiation and thyroid cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5).
9. Bratschitsch G, Leitner L, Stücklschweiger G, et al. Radiation Exposure of Patient and Operating Room Personnel by Fluoroscopy and Navigation during Spinal Surgery. *Scientific Reports*. 2019;9.
10. Wang J X, Boice Jr J D, Li B X, et al. Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80:344-350.

Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Status Epileptikuslu Hastaların Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimimiz

Evaluation of Patients with Status Epilepticus in The Pediatric Intensive Care Unit; Our Single-center Experience

© Merve Havan¹, © Mahmut Aslan²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²VM Medikal Park Mersin Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Status epileptikus (SE) çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik acillerindendir. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitemizde (ÇYBÜ) SE tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi, tedavi protokolleri ve sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak olarak hizmet veren ÇYBÜ'de Ocak 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında SE nedeni ile takip edilen 1 ay-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, yatış endikasyonları, SE etiyojisi ve tipleri, uygulanan tedavi, mortalite ve morbidite durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 72 hasta [29 (%40,3) kız, 43 (%59,7) erkek] alındı. Hastaların yaş ortalaması 11,78±12,87 ay idi. Otuz üç (%45,8) hasta SE, 32 (%44,4) hasta refrakter SE (RSE), 7 (%9,7) hasta ise süper RSE (SRSE) ile takip edildi. En fazla hasta sayısı 1-5 yaş grubunda idi ve en sık SE etiyojisi kronik statik santral sinir sistemi bozukluğu zemininde gelişen SE idi. Çalışmada 40 (%55,56) hastaya midazolam infüzyonu, sekiz (%11,11) hastaya ketamin infüzyonu, yedi (%9,7) hastaya tiopental infüzyonu, dört (%5) hastaya ketamin ve propofol infüzyonu, iki (%2,7) hastaya da valproik asit infüzyonu verildi. Tüm hastaların konvulziyonu kontrol altına alındı. Çalışmada yedi hasta (%9,7) kaybedildi. Bu hastaların ölüm sebebi SE'den bağımsız olarak altta yatan hastalıklarıydı.

Sonuç: SE'nin zamanında tanınması ve uygun medikasyonun zamanında yapılması kritik hasta çocuk takibinde önemlidir. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların altta yatan süregelen hastalıkları, prognoz ve mortaliteye etki etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Status Epileptikus, Çocuk Yoğun Bakım, Antiepileptik ilaç

Abstract

Objectives: Status epilepticus (SE) is one of the most common neurologic emergencies in children. The aim of this study was to investigate the clinical and demographic characteristics, treatment protocols, and outcomes of patients in our pediatric intensive care unit (PICU).

Materials and Methods: Patients aged 1 month to 18 years, who were treated in the PICU with a diagnosis of SE between January 2020 and September 2021, were retrospectively evaluated. Demographics, indications for hospitalization, etiology, and types of SE, treatment modalities, mortality, and morbidity were recorded.

Results: Seventy two patients [29 (40.3%) female, 43 (59.7%) male] were enrolled in the study. The mean age of the patients was 11.78±12.87 months. Thirty-three (45.8%) patients were followed up with SE, 32 (44.4%) patients with refractory SE (RSE), and 7 (9.7%) patients with super RSE (SRSE). Most of the patients were in the age group of 1-5 years, and the most common etiology was remote symptomatic SE. Midazolam infusion was given to 40 (55.56%) patients, ketamine infusion to eight (11.11%) patients, thiopental infusion to seven (9.7%) patients, ketamine and propofol infusion to four (5%) patients, and valproic acid infusion to two (2.7%) patients. Seven patients (9.7%) died during the study, and the cause of death was due to their underlying diseases, independent of SE.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Merve Havan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 544 260 46 94 E-posta: merve-havan@outlook.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3431-7906

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Timely recognition of SE and timely administration of appropriate medications are important in the follow-up of critically ill children. Chronic underlying diseases of patients followed up with RSE and SRSE affect prognosis and mortality.

Key Words: Status Epilepticus, Pediatric Intensive Care, Antiepileptic Drugs

Giriş

Status epileptikus (SE) çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik acilerindendir. SE'nin erken dönemde tanınip doğru ve erken tedavi edilmesi mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltmaktadır. SE; nöbet aktivitesinin 30 dakikadan uzun sürmesi veya bilinç düzelmeksizin iki ve daha fazla nöbet geçirilmesi durumudur (1). Son yıllarda 5 dakikayı geçen nöbetlere de SE gibi yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği 2015 yılında yeni tanımlama yapmıştır. Bu tanımlama ile t1 noktası olarak tanımlanan nöbet başlama zamanı ve t2 olarak tanımlanan nöronal ölüm ve nöronal hasar dönemi eklenmiştir (2). Klinik nöbeti başlatan mekanizmalar kesin olarak bilinemese de SE'de temel sorun başlamış olan nöbetin sonlandırılmaması, bozulmuş aşırı eksitasyon veya yetersiz inhibisyon ile karakterize dengesizliğin düzeltilmemesidir. Fizyopatolojisinde; gelişmekte olan beyinde eksitator sinapslar daha erken, inhibitör nöronlar nispeten daha geç geliştiklerinden, küçük yaşlarda nöbet eşiğinin düşük olması nedeniyle nöbet ve uzamış nöbete yatkınlığın arttığı bilinmektedir (3).

Çocukluk çağıında SE insidansı 17-23/100.000 olarak tahmin edilmektedir. En yüksek insidans ilk 1 yaşta görülmektedir. Epilepsi tanılı çocuklarda SE oranı çeşitli çalışmalarda %1,3-16 arasında gösterilmektedir. Çocukluk yaş grubunda mortalite %1-3 civarındadır (3,4). SE'de erken ve uygun tedavi mortalite ve morbiditede belirgin düşüş ile ilişkilidir (5). SE yönetiminde farklı ülkeler ve bölgelerde farklı tedavi protokolleri mevcuttur. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitemize (ÇYBÜ) SE tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve tedavi protokolleri ve sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, üçüncü basamak olarak hizmet veren otuz yataklı ÇYBÜ'de Ocak 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında SE nedeni ile takip edilen 1 ay-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya acil servis ve diğer yataklı servislerde izlenirken SE nedeni ile ÇYBÜ'de yatış endikasyonu olan hastalar ve ÇYBÜ'de yatışı sırasında SE ile izlenen hastalar dahil edilmiştir. SE tanılı hastanın ÇYBÜ'de yatış endikasyonu; ikinci basamak antiepileptik tedaviden [intravenöz (İV) fenitoin, fenobarbital (İV veya oral), İV sodyum valproat (VA), İV levitirasetam] fayda görülmemesi, SE'nin tedaviye rağmen bir saatten daha uzun sürmesi [refrakter SE (RSE) ve süper RSE (SRSE)], postiktal dönem sonrası bilinç kaybının [Glaskow Koma skoru (GKS)

12 altında] uzun süre devam etmesi ve entübasyon ihtiyacı gelişmesi olarak belirlenmiştir. Çalışmada RSE; 60 dakikayı geçen ve benzodiazapin ve ikinci grup antiepileptik ilaçlara (AEİ) cevap vermeyen SE, SRSE ise; tüm tedavilere rağmen 24 saat ve daha uzun süre devam edip; anestezi ilaçlara yanıt alınmaması durumu olarak kabul edilmiştir (3).

Hastaların demografik verileri, ÇYBÜ yatış endikasyonları, başvuru şekilleri, SE şekli, nöbet süresi, ateşin eşlik edip etmediği, yoğun bakım takibi sırasında geçirilen nöbet sayısı ve süresi, uygulanan antiepileptik tedaviler, nöbetin sonlanma şekli, görüntüleme yöntemleri, elektroensefalografi (EEG) bulguları ve taburculuk-mortalite durumları kaydedilmiştir. Dosyalarında eksik verileri olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Olguların tedavisinde Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneğinin 2017 ve 2020 yıllarında güncellenen SE tedavi protokolü uygulanmıştır (3,6). Midazolam için 0,1-0,2 mg/kg/doz İV puşe, levitirasetam için 20 mg/kg yükleme dozu sonrası, 20 mg/kg/gün idame dozu, fenitoin ve fenobarbital için 15-20 mg/kg yükleme dozu sonrası, 5 mg/kg/gün idame dozu, sodyum VA için 20-30 mg/kg/gün tedavi dozu uygulanmış, ikincil tedavi olarak ise, özellikle antiepileptik tedavi kullanan çocuklarda kendi kullandıkları ilaçlar öncelikli olarak İV formda tercih edilmiştir. RSE ve SRSE tedavisinde ilk basamak tedavide midazolam infüzyonu verilmiştir, artan doza (16 mcg/kg/dakika) rağmen yanıt alınmazsa tedaviye ketamin infüzyonu eklenip, konvulziyonun devam etmesi halinde sodyum tiyopental infüzyonu tedaviye eklenmiştir. Midazolam infüzyonu için 0,2 mg/kg/doz puşe sonrası 0,1 mg/kg/saat başlangıç dozu, VA gerekli durumlarda 3-5 mg/kg/saat sürekli infüzyon dozu, topiramat 8-10 mg/kg yükleme sonrası 5 mg/kg idame, sodyum tiyopental 3-5 mg/kg İV yükleme dozunu takiben 1-6 mg/kg/saat infüzyon olacak şekilde uygulanmıştır. Dirençli ve progresif epilepsi grubunda takip edilen bazı hastaların tedavilerine, EEG sonuçlarına göre lakozamid, klobozam, zonisamid, lamotrigin ve vigabatrin gibi AEİ'ler eklenmiştir. Gerekli durumlarda ketamin, propofol ve lidokain infüzyonları tedavi protokolü dozlarına uygun olacak şekilde verilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/01/2022 tarihli 6/1 sayılı etik kurul onamı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 25.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları ve yüzdeleri verildi. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel metotlardan normal dağılan veriler için ortalama, standart

sapma kullanılırken normal dağılmayan veriler için ortanca ve genişlikleri ile ortalamaları kullanıldı. Verilerin normal dağılımının tespitinde Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza otuz yataklı üçüncü basamak ÇYBÜ'de yatan 86 hasta dahil edilmiştir. Dosyalarında eksik verileri olan 14 hasta çalışmadan çıkartılmış, 72 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastalarımızın 29'u (%40,3) kız, 43'ü (%59,7) erkek idi. Hastalarımızın yaş aralığı 0-85 ay, yaş ortalaması ise $11,78 \pm 12,87$ ay idi. Otuz üç (%45,8) hasta SE, 32 (%44,4) hasta RSE, 7 (%9,7) hasta ise SRSE ile takip edildi. RSE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 28,75 ay (aralık 3-184 ay), SRSE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 35,03 ay (aralık 9-168 ay) idi. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların 30'unda (%76,9) altta yatan metabolik hastalık, serebral palsi, hidrocefali ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) vardı. Altı hasta (%15,3) daha önceden epilepsi ile takipliydi, üç (%7,69) hasta ise daha öncesinde sağlıklıydı. SE ile başvuran 43 (%59,7) hastada öncesinde epilepsi öyküsü vardı. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Altmış dört (%88,9) hastamız afebril, sekiz (%11,1) hastamız ise febril status ile başvurdu. SE ile başvuran 10 (%13,9) hastaya lomber ponksiyon yapıldı ve altı hastada santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu izlendi. Hastaların SE etiyolojisine göre değerlendirildiğinde en çok hastanın kronik statik SSS bozukluğu zemininde SE ile izlenen hastalar olduğu görüldü (29 hasta %40,2), hastaların SE etiyolojisine göre sınıflandırılması Tablo 2'de verildi. Hastalar yaş gruplarına göre SE etiyolojisi açısından değerlendirildiğinde bir yaş altı grupta en sık sebebin akut semptomatik SE (%68,4), bir yaş üstünde ise kronik statik SSS bozukluğu zemininde SE olduğu görüldü. Hastalar nöbet semiyolojisine göre değerlendirildiğinde 13 (%18) hastada fokal, 52 (%72,2) hasta generalize [38 (%73) hastada tonik-klonik, 6 (%11,5) hastada miyoklonik, 5 (%9,6) hastada klonik, 3 (%0,5) hastada tonik], 7 (%9,7) hasta ise bilinmeyen grupta idi.

Hastalarımızın ortalama nöbet sayısı $6,29 \pm 12,3$; ortalama nöbet süresi $312,71 \pm 832,967$ dakika idi. SE ile başvuran 15 (%20,8) hastada altta yatan herhangi bir hastalık yoktu ve ilk kez nöbet ile başvurdular. On beş hastanın 5'i febril status diğer 10'u ise afebrildi. Febril status ile başvuran iki hasta Koronavirüs hastalığı 2019, bir hasta ise pediatrik MIS-C tanısı aldı. On (%13,8) hasta ise epilepsi ile takipliydi ve altı hasta son zamanlarda kullandığı AEİ aksatmıştı. On iki (%16,6) hasta serebral palsi, 11 (%15,2) hasta ise serebral palsi ve epilepsi ile takipliydi. On hasta (%13,8) metabolik hastalık, beş (%6,9) hasta ise metabolik hastalık ve epilepsi ile takipliydi. Yedi (%9,72) hasta hidrocefali, beş (%6,9) hasta travmatik beyin hasarı, iki (%2,4)

Tablo 1: Status epileptikus ile çocuk yoğun bakıma yatan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	
Kız	29 (40,2)
Erkek	43 (59,7)
Yaş	
1 yaş altı	23 (31,9)
1-5 yaş	34 (47,2)
5 yaş üstü	15 (20,8)
Status epileptikus	33 (45,8)
Öncesinde sağlıklı	12 (16,6)
Metabolik hastalık	8 (11,1)
Serebral palsi + hidrocefali	4 (5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3 (4,1)
Travmatik beyin hasarı	3 (4,1)
Diğer (zehirlenme, serebrovasküler olay)	3 (4,1)
Refrakter SE	32 (41,5)
Serebral palsi	8 (11,1)
Metabolik hastalık ve epilepsi	5 (6,9)
Hipoksik iskemik ensefalopati, hidrocefali	5 (6,9)
Genetik hastalık	4 (5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3 (4,1)
Metabolik hastalık	2 (2,7)
Öncesinde sağlıklı	2 (2,7)
Diğer (travmatik beyin hasarı, İKK, malignite)	3 (4,1)
Süperrefrakter SE	7 (9,7)
Hipoksik iskemik ensefalopati	2 (2,7)
FİRES	1 (1,3)
MERRF	1 (1,3)
MİS-C	1 (1,3)
Genetik (tuberoskleroz)	1 (1,3)
Öncesinde sağlıklı (NORSE)	1 (1,3)
EEG bulguları	
Normal	15 (20,8)
Anormal	57 (79,1)
Generalize	24 (33,3)
Fokal	30 (41,6)
Elektriksel status	3 (4,1)
Nörogörüntüleme	
Normal	20 (31,7)
Anormal	43 (68,2)

FİRES: Ateşli enfeksiyona bağlı epilepsi sendromu, İKK: İntrakraniyal kanama, MERRF: Miyoklonik epilepsi (ragged-red fibers), MİS-C: Pediatrik Multisistem enflamatuvar sendrom, NORSE: Yeni başlangıçlı (new-onset) refrakter status epileptikus, SE: Status epileptikus

hasta ise ensefalit sekeli ile takipliydi. Beş hastada (%6,9), ÇYBÜ yatışı sırasında tüm ekzon dizi analizi çalışıldı ve genetik hastalık (charcot marie tooth hastalığı, alegille sendromu, tuberoskleroza, pontoserebellar hipoplazi, NAXE gen mutasyonu ilişkili progresif ensefalopati sendromu) tanısı aldı. Çalışmamızda nonkonvulziv SE tanılı hasta yoktu.

Hastalarımızın 63'üne (%87,5) kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildi. Yirmi (%27,7) hastanın MRG normaldi. MIS-C ile takip edilen hastada bilateral yaygın bazal gangliyon tutulumu mevcuttu. Yirmi yedi (%37,5) hastada sekel lezyonlar, 6 (%8,3) hastada metabolik hastalık bulguları, 7 (%9,7) hastada hidrosefali, 2 (%2,7) hastada ise SSS malformasyonları izlendi. Hastalarımızın tamamına AEİ infüzyonları kesimi sonrasında ve SRSE ve RSE ile takip edilen hastalarda ise uygulanan sürekli infüzyon tedavisi sırasında ve AEİ infüzyonlarından geri çekilme sırasında elektriksel aktiviteyi değerlendirmek için EEG çekildi. On beş (%20,8) hastada EEG normaldi. Yirmi dört (%33,3) hastada jeneralize epileptik anormallik, 30 (%41,6) hastada fokal epileptik anormallik izlendi. Üç [%4,17 hastada elektriksel SE izlendi. Otuz (%41,6)] hastamızda ise zemin ritminde düzensizlik izlendi.

Hastalarımızın 20'si (%27,7) klasik AEİ yanıt verdi ve nöbetleri kontrol altına alındı. Çalışmada beş (%6,9) hastanın konvulziyonu levitirasetam, 3 hastanın (%4,1) fenitoin yükleme, iki hastanın da önceden kullandığı VA yükleme tedavisi sonrası durdu. İkinci basamak AEİ tedaviye yanıt vermeyen kırk (%55,5) hastaya midazolam infüzyonu, sekiz (%11,1) hastaya ketamin infüzyonu, yedi (%9,7) hastaya tiopental infüzyonu, dört (%5) hastaya ketamin ve propofol infüzyonu, iki (%2,7) hastaya da VA infüzyonu verildi. RSE olan hastalardan 28'inin (%87,5) konvulziyonu midazolam infüzyonu ile durdu. Dört (%5) hastaya ketojenik diyet uygulandı. Yirmi sekiz (%38,8) hastanın konvulziyonu midazolam infüzyonu ile, üç (%4,1) hastanın midazolam ve ketamin infüzyonu ile, altı (%8,3)

hastanın tiopental infüzyonu ile, iki (%2,7) hastanın ise tiopental infüzyonuna ilave olarak eklenen lidokain ve propofol infüzyonuna eklenen oral lakozamid tedavisi ile kontrol altına alındı. Çalışmada sadece tiopental infüzyonu kullanan dört hastada hipotansiyon oldu ve inotrop ajan (adrenalin infüzyonu) kullanıldı, AEİ tedavisine bağlı başka yan etki izlenmedi. Çalışmada altı hastaya İV immünoglobulin (İVİG), dört hastaya pulse steroid, beş hastaya İVİG ve pulse steroid birlikte verildi. İki hastaya plazmaferез yapıldı. Çalışmada iki hastaya zonisamid (%2,7), yedi hastaya clobazam (%9,7), dört hastaya lamotrigin (%5,5), bir hastaya vigabatrin (%1,3) verildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 32,99±41,02 gün, hastanede ortalama yatış süresi 43,40±45,58 gün idi. Altmış beş hasta (%90,2) ÇYBÜ'den taburcu oldu; bunlardan 46 (%70,7) hastanın taburculuk sırasında artmış nörolojik defisiti yoktu [28 (%38,8) hastanın taburculukta GKS 15 idi]. Sekiz (%11,1) hasta epilepsi, dört (%5,5) hasta metabolik hastalık, beş (%6,9) hasta genetik hastalık, bir hasta Rasmussen ensefaliti tanısı aldı. Sekelsiz taburcu edilen hastalardan dört hastaya akut nekrotizan ensefalopati tanısı konuldu. Dirençli epilepsi ile takip edilen yedi (%9,7) hastaya ÇYBÜ yatışı sırasında trakeostomi açıldı; bunlardan dört hasta oksijen t-tüp ile oksijen desteği, üç hasta ev tipi mekanik ventilatör ile servise devredildi. Çalışmada yedi (%9,7; beş erkek, iki kız) hasta öldü. Ölen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'de verildi. Çalışmada SE, RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların kendi grupları içinde ölüm oranı sırasıyla; %6, %9,3 ve %28,5 idi. Bir hasta dışında (hasta 5), hastaların hepsinin önceden epilepsi tanısı ve altta yatan kronik hastalığı vardı. Ölen hastalardan iki hastanın (hasta 2 ve 7) ÇYBÜ kabulü öncesi kardiyak arrest öyküsü bulunmaktaydı. Bunlardan bir hasta beyin ölümü tanısı aldı. Ölen hastalarda konvulziyonu kontrol altına alınmayan hasta olmadı. Dört hasta septik şok nedeni ile kaybedildi. Çalışmamızda primer neden olarak SE'ye bağlı ölen hasta olmadı.

Tablo 2: Etiyolojilerine göre hastaların sınıflandırılması

Etiyoloji	Hasta sayısı (%)
İdyopatik SE	10 (7,2)
Febril SE	8 (11,1)
Akut semptomatik	22 (30,5)
SSS enfeksiyonu	6 (8,3)
Travmatik beyin hasarı	6 (8,3)
AEİ kullanmama	6 (8,3)
Akut hidrosefali, VP şant disfonksiyonu/enfeksiyonu	3 (4,1)
İKK	1 (1,3)
Kronik statik santral sinir sistemi bozukluğu zemininde SE	29 (40,2)
Progresif SE	3 (4,1)

AEİ: Antiepileptik ilaç, SE: Status epileptikus, İKK: İntrakraniyal kanama, VP: Ventriküloperitoneal, SSS: Santral sinir sistemi

Tartışma

SE, ÇYBÜ'lerinde nörolojik hastalık nedeniyle takip edilen kritik hasta çocukların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğunun erkek (%59,7) ve 1-5 yaş arasında (%47,2) olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde SE etiyolojisinde cinsiyetin önem taşımamakla birlikte, en fazla insidansın bir yaşın altında olduğu (51/100.000), yaş büyüdükçe SE insidansının azaldığı bilinmektedir (5,7). Bizim çalışmamızda bir yaş altı hastalar ikinci sıklıkta (%31,9) idi.

Çocuk yaş grubunda SE olgularının en sık (%32-52) ateşli enfeksiyonlar, ikinci sıklıkta (%9-17) ise akut metabolik düzensizlik ya da SSS enfeksiyonu sonrası geliştiği bilinmektedir (5,8-10). Ayrıca SE olgularında hasta ne kadar küçükse akut etiyolojinin bulunma olasılığının o kadar fazla olduğu ve büyük çocuklarda da altta yatan nörolojik nedenin prognoz ile

ilişkili olduğu bilinmektedir (11). Çalışmamızda hastalarımız SE etiyolojisine göre sınıflandırdığımızda en fazla hastanın kronik statik SSS bozukluğu zemininde gelişen SE olduğu görülmektedir ve akut semptomatik SE olguları ikinci sıklıktadır. Bunun nedeni, çalışmamızda hastaların büyük kısmının (%68) bir yaşın üstünde olması ve bu hastalarda kronik SSS hastalığı zemininde gelişen SE oranının fazla olmasıdır. Bir yaş altındaki grupta ise diğer çalışmalara benzer şekilde en sık etiyoloji akut semptomatik SE idi.

RSE ve SRSE, sınırlı tedavi seçenekleri olan nörolojik acil durumlardır. Literatürde SE hastalarının %10-40'ının RSE, %7-12,8'inin SRSE olduğu ve RSE'nin mortalite oranı %16-43,5 iken, SRSE'nin mortalite oranının %11,7 olduğu belirtilmektedir (5,12,13). Çalışmamızda ise hastaların %51'ini RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların oluşturduğu görülmektedir. RSE ve SRSE'ye neden olan altta yatan etiyolojiyi belirlemek tedavide önemli faktörlerden biridir fakat, bunu sağlamak her zaman mümkün değildir. Enflamatuvar ve immünolojik etiyolojiler için laboratuvar araştırmaları (lomber ponksiyon, serum ve beyin omurilik sıvısı - otoantikörleri, immünoglobulin G indeksi) ve mümkünse kontrastlı kraniyal görüntülemeler yapılmalıdır (14,15). Etiyoloji saptanamayan hastalarda, özellikle küçük yaş, dismorfik özellikler, gelişimsel gecikme veya ailede epilepsi öyküsü olanlar hastalarda genetik epilepsi sendromları için değerlendirmelerin yapılması düşünülmelidir. Çalışmamızda yeni başlangıçlı RSE yeni başlangıçlı (new-onset) RSE klinik tanısı ile takip edilen ve tüm diagnostik testlere rağmen tanı alamayan sekiz hastadan beşi ÇYBÜ yatışı sırasında gönderilen tüm ekzon dizin analizi ile tanı almıştır, sadece üç hastanın tanısı konulamamıştır. EEG SE ile takip edilen hastalarda nöbetlerin tanımlanması için önemlidir. RSE ve SRSE'de ise verilen tedaviye klinik yanıtı değerlendirmek, burst supresyon ve farmakolojik koma durumunu değerlendirmek ve AEİ infüzyonlarından geri

çekilirken elektriksel nöbetleri değerlendirmek için sürekli EEG çekilmesi önerilmektedir (5,9,12,16). Bizim çalışmamızda RSE ve SRSE ile takip edilen hastalara sürekli EEG çekilememiştir, fakat klinisyenlerin endikasyon koyduğu durumlarda özellikle AEİ infüzyon tedavisine cevabı değerlendirmek için hastalara düzenli olarak EEG çekilmiştir.

SE ile ilgili güncel bir meta-analizde intramusküler (İM) midazolam ve İV lorezapamin ilk basamak tedavide eşit derecede etkili olduğu ve bunların da İV ya da İM diazepamdan daha üstün olduğu belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da, ilk basamak tedavide İV, İM ya da bukkal midazolam kullanıldı ve diazepam kullanılan hasta olmadı. RSE ve SRSE tedavisinde anestezi ajanlarla koma indüksiyonu, birinci ve ikinci basamak AEİ'ler başarısız olduğunda en yaygın uygulanan tedavidir. Anestezi ajan seçimi, klinik uygulamaya rehberlik edecek yeterli randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle, genellikle bireyseldir (16,17). Çalışmamızda RSE grubunda olan hastaların çoğunda midazolam infüzyonu ile konvulziyon kontrol altına alınmıştır. SRSE tedavisinde nöbetin devam etmesi durumunda alternatif tedaviler de uygulanabilmektedir. Bunlar immünmodulator tedaviler (steroid ve İVİG), magnezyum, piridoksin gibi farmakolojik tedavilerden veya hipotermi, ketojenik diyet, elektrokonvülsiv tedavi veya epilepsi cerrahisi gibi farmakolojik olmayan tedavilerden oluşmaktadır (18,19). Çalışmamızda alternatif tedavi olarak sadece on beş hastaya immünmodulator tedavi, dört hastaya ise ketojenik diyet verildi. Bir hasta dışında hastalarımızın hepsinin konvulziyonu uyguladığımız tedavi protokolü ile kontrol altına alındı. Literatür incelendiğinde, daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilse de, lakoamidin fokal ilaca dirençli epilepsi ve RSE olan pediatrik hastalarda ek tedavi olarak iyi bir seçenek olduğu belirtilmektedir (20,21). Bizim çalışmamızda da SRSE grubunda olan iki hastanın konvulziyonu lakoamid eklendikten sonra kontrol altına alınmıştır.

Tablo 3: Ölen hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Altta yatan/eşlik eden hastalık	Status tipi	Yoğun bakımdaki nöbet süresi	Yoğun bakım yatış gün sayısı	Ölüm nedeni
1	Erkek	14 ay	Hidrocefali, dirençli epilepsi	SE	48 dakika	140	VP şant enfeksiyonu sonrası septik şok
2	Erkek	10 yaş	Serebral palsy, HİE sekeli, dirençli epilepsi, hastane dışı arrest	Refrakter SE	90 dakika	2	Arrest sonrası hemodinamik dekompanzasyon
3	Kız	14 yaş	MERRF sendromu	Süper refrakter SE	22 gün	103	Septik şok
4	Erkek	21 ay	Hipotonik infant, epilepsi	SE	35 dakika	97	P-ARDS, septik şok
5	Kız	12 ay	Epileptik ensefalopati	Refrakter SE	75 dakika	90	Septik şok
6	Erkek	12 ay	Tuberoskleroz, West sendromu	Süper refrakter SE	38 saat	3	Aritmiye sekonder ani kardiyak arrest
7	Erkek	9 ay	Hipotonik infant, musküler distrofi, hastane içi arrest	Refrakter SE	85 dakika	7	Beyin ölümü

P-ARDS: Pediatrik akut respiratuvar distress sendromu, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, MERRF: Miyoklonik epilepsi (ragged-red fibers), VP: Venriküloperitoneal, SE: Status epileptikus

Çalışmamızın mortalitesi %9,7 olarak bulunmuştur. Mortalite oranımız literatürde tanımlanan çocuklarda SE'nin mortalite oranına (%1-3) göre yüksektir. Gruplara göre mortalite oranımız değerlendirildiğinde ise SE ve SRSE grubunda mortalite oranımız diğer çalışmalara göre yüksek iken RSE grubunda mortalite oranımızın diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (12,14,17,22). Bunun nedeninin çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yoğun bakım takibi gerektiren kritik hasta çocuklardan oluşması ve hastaların çoğunda altta yatan ciddi komorbid durumların olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde küçük çocukların daha büyük çocuklara göre daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (5,23). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ölen hastaların çoğunu küçük yaşta hastalar oluşturmaktaydı fakat kaybedilen olguların hepsi SE'den bağımsız olarak tamamen altta yatan hastalıklar ve komorbid durumlar nedeniyledi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkez olması, retrospektif olması ve RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların sürekli EEG monitorizasyonu ile takip edilmemesidir. Özellikle bu hasta grubunda verdiğimiz AEİ infüzyonlarının dozlarının arttırılması ve azaltılması çoğunlukla klinik gözleme dayalı olarak yapılmıştır.

Sonuç

SE ÇYBÜ'de takip edilen nörolojik acillerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu hastaların takibinde önemli olan SE'nin zamanında tanınması ve uygun medikasyonun zamanında yapılmasıdır. RSE ve SRSE ile takip edilen hastaların altta yatan süregelen hastalıkları, yoğun bakımda hasta takibi sırasında prognoza ve mortaliteye etki etmektedir. Bu hasta grubunda tedavi algoritmasının oluşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Çalışmamız süresince hasta takibi ve tedavi süresince çocuk yoğun bakım ekibinin büyük bir parçası olan tüm pediatri uzmanı meslektaşlarımıza, tüm hemşir ve hemşirelerimize, EEG teknisyenimize ve verileri toplamamıza yardımcı olan hastanemizin tıbbi sekreterlerine ve istatistik ekibine teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Toros Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28/01/2022 tarihli 6/1 sayılı etik kurul onamı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.H., M.A., Dizayn: M.H., M.A., Veri Toplama veya İşleme: M.H., M.A., Analiz veya Yorumlama: M.H., M.A., Literatür Arama: M.H., M.A., Yazan: M.H., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Acer H, Canpolat M, Kumandaş S. Türkiye Klinikleri Çocukluk Çağı Epilepsileri. 2020:179-183.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-1523.
3. Nilgün Erkek, Nilüfer Öztürk, Esra Şevketoğlu, et al. Status Epileptikus Tedavi Protokolü. *Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020;7(Suppl-1):64-71.
4. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37:429-433.
5. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al. Lessons from the RAMPART study—and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:74-77.
6. Erkek N, Öztürk N, Şevketoğlu E. Status Epileptikus Tedavi Protokolü. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği Website. Ulaşılabılır: [http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/C%CC%A7AYD%20Status%20Epileptikus%20protokolu%CC%88%20\(01022018\).pdf](http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/C%CC%A7AYD%20Status%20Epileptikus%20protokolu%CC%88%20(01022018).pdf).2017.
7. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and shortterm outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-229.
8. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*. 2014;23:87-97.
9. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, populationbased epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
10. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-642.
11. Barzegar M, Mahdavi M, Galegolab Behbehani A, et al. Refractory convulsive status epilepticus in children: etiology, associated risk factors and outcome. *Iran J Child Neurol* 2015;9:24-31.
12. Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail: how effective is second line therapy for status epilepticus in children. *Emerg Med Australas*. 2006;18:45- 50.
13. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, et al. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65:1316-1318.
14. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:553-561.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
16. Vasquez A, Farias-Moeller F, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
17. Zhao ZY, Wen B, Yang ZB, et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2016;31:1093-1107.
18. Abend NS, Bearden D, Helbig I, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21:263-274.

19. Aguilar CB, Fernández IS, Loddenkemper MP. Status Epilepticus—Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol.* 2020;40: 661–674
20. Abarrategui B, García-García ME, Toledano R, et al. Lacosamide for refractory generalized tonic-clonic seizures of non-focal origin in clinical practice: A clinical and VEEG study. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2017;8:63–65.
21. Rosa JSO, Ladino LD, Rodriquez PJ, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;56:34–40.
22. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: a population-based study on German health insurance data. *Epilepsia.* 2019;60:911–920.
23. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, et al. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia.* 2001;42:1461–1467.

Bruselloz Olgularında Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Enflamasyon Göstergesi Olarak Rolü

The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as Inflammatory Markers in Brucellosis

● Ezgi Gülten¹, ● Sengül Üçer², ● Sümeyye Kazancıoğlu³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bruselloz zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. C-reaktif protein (CRP) bruselloz tanı ve tedavi takibinde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Ancak, CRP özgül bir test değildir. Bu çalışmada nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) brusellozda enflamasyon göstergesi olarak rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Ocak 2017 ve 1 Ocak 2019 tarihleri arasında takip edilen ≥ 18 yaş ve üzeri bruselloz hastaları dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi sistemleri vasıtasıyla elde edildi. Başlangıç ve aylık ardışık nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları, RDW ve CRP değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 136 hasta dahil edildi. Olguların %63,2'si (n=86) erkekti. Hastaların %7,4'ünde kültürde *Brucella* spp. ürediği saptandı. Hastalara ortalama 7 (6-40) hafta süreyle antibakteriyel tedavi verildi. CRP ve NLO tedavi altında anlamlı biçimde geriledi (p<0,05). RDW birinci ve ikinci ay sonunda anlamlı değişiklik göstermekteydi (p<0,05), aynı ilişki üçüncü ay sonunda saptanamadı (p=0,059). CRP değerleri ve değişimiyle yalnız NLO ve değişimi arasında anlamlı korelasyon bulundu (p<0,05).

Sonuç: Bruselloz olgularında NLO ve RDW değerlerinin tedavi yanıtının izleminde yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu değerler otomatize tam kan sayımıyla, hızlı bir şekilde ve ek maliyet ve iş gücü gerekmeksizin ölçülebildiğinden avantaj taşımaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği, Bruselloz, Brusellozda enflamasyon Göstergeleri

Abstract

Objectives: Brucellosis is a zoonotic infectious disease. C-reactive protein (CRP) is widely used in the diagnosis, treatment and follow-up of brucellosis. However, CRP is not a specific test. In this study, it is aimed to investigate the role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width (RDW) as inflammatory markers in brucellosis.

Materials and Methods: In our study, ≥ 18 year old brucellosis patients followed between January 1st, 2017 and January 1st, 2019 were included. Patients' data were obtained through hospital information systems. Initial and monthly consecutive values of neutrophil counts, lymphocyte counts, platelet counts, RDW and CRP levels were recorded.

Results: One hundred and thirty-six patients were included in the study. 63.2% (n=86) of the cases were male. It was determined that *Brucella* spp. was cultured in 7.4% of the patients' samples. The patients were given antibacterial treatment during the median period of 7 (6-40) weeks.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ezgi Gülten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 530 934 63 20 E-posta: ezgiztop@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0248-7716

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2022

*Bu çalışma XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (13-16 Mart 2019, Antalya) P-035 poster numarasıyla poster olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Under treatment, CRP and NLR declined significantly ($p<0.05$). At the end of the first and second months, RDW declined significantly but the same association could not be detected at the end of the third month ($p=0.059$). It was found that only NLR was correlated with CRP levels and its declining trend ($p<0.05$).

Conclusion: It is concluded that the values of NLR and RDW are useful to monitor treatment response in brucellosis patients. These values provide advantage since they can speedily be measured via automated complete blood count analyzer with no necessity for additional cost and human capital.

Key Words: Neutrophil To Lymphocyte Ratio, Platelet To Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width, Brucellosis, Inflammatory Markers In Brucellosis

Giriş

Bruselloz önemli bir halk sağlığı sorunu olup Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde bruselloz insidansı 100.000'de 23-25 arasındadır (1). Zoonotik bir enfeksiyon hastalığı olan brusellozda etken; *Brucella* cinsi, küçük, Gram-negatif, fakültatif, hücre içi yerleşim özelliği gösteren, kapsülsüz ve sporsuz bakterilerdir (2). *Brucella* spp. hayvanlardan insana enfekte doku, vücut sıvısı, idrar, süt veya süt ürünleriyle bulaşır (3). Bruselloz; ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve eklem ağrısı gibi spesifik olmayan belirtilerle kendini gösterir (3). Sistemik bir enfeksiyon hastalığı olması nedeniyle, brusellozda klinik tablo ve laboratuvar bulguları tutulan doku ve organa göre değişkenlik gösterir (3). Ülkemizdeki olguların çoğunluğunda osteoartiküler ve hematopoetik sistem tutulumu görülmektedir (4).

Bruselloz tanısı klinik bulgular varlığında mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler test sonuçlarıyla konulmaktadır. Altın standart tanı yöntemi kültürde *Brucella* spp. üremesinin gösterilmesidir (5). Tüp aglütinasyon testinde 1:160 ve üzeri titrede antikor varlığının gösterilmesi brusellozun serolojik tanı yöntemlerinden biridir. Hastalığın neden olduğu enflamatuvar durum akut faz reaktanlarının yükselmesiyle sonuçlanmaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı bruselloz tanı ve tedavi takibinde sık kullanılan enflamatuvar belirteçlerdir (6). Ancak bu değerlerin yaş, cinsiyet, enfeksiyon hastalıkları dışı enflamatuvar hastalıklar ve maligniteler gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (7). Enflamasyonu gösteren altın standart bir parametrenin yokluğu, enfeksiyon hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılabilecek belirteçlere olan ilgiyi gün geçtikçe artırmaktadır. Bu çalışmada klasik belirteç olan CRP'nin yanı sıra, rutin tam kan sayımının parçası olan değişkenlerle kolaylıkla hesaplanabilecek nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) bruselloz tanı ve takibindeki rolü irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız üç merkezde gerçekleştirilmiş olup retrospektif ve tanımlayıcı niteliktedir. 1 Ocak 2017-1 Ocak

2019 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniklerince ayaktan/yatırılarak izlenmiş, tedavisi ve takipleri tamamlanmış 18 yaş ve üzeri bruselloz olguları değerlendirmeye alınmıştır. Bu olguların yaş, cinsiyet, bruselloz tanısının konulma yöntemi, enfeksiyonun tutulum yeri, reçete edilen antibakteriyel tedavi, tedavi süresi, tedavi başlangıcında ve takip süresince aylık nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, RDW ve CRP değerlerine ilişkin bilgiler hastane bilgi sistemleri vasıtasıyla geriye dönük elde edilmiştir. Tedavisi tamamlanmış olup takiplerinde relaps gözlenen bruselloz hastaları, bilinen ek enfeksiyöz, enflamatuvar ve neoplastik hastalık öyküsü olanlar ve çalışma için kullanılan klinik ve laboratuvar değerlerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

NLO ve PLO değerleri sırasıyla nötrofil ve platelet sayılarının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir. NLO ve PLO için uluslararası kabul görmüş normal değer aralığı bulunmamaktadır. RDW ve CRP için laboratuvar alt ve/veya üst sınır değerleri referans alınmıştır. Buna göre %11,5-14,5 aralığındaki RDW ve ≤ 5 CRP mg/L değerleri normal kabul edilmiştir. NLO, PLO ve RDW ölçümlerinin bruselloz olgularının ilk tanı anında ve tedavi süresince aylık değerleri ve değerlerin değişimi değerlendirilmiştir. Bu değerler ve tedavi sürecindeki değişimleri CRP değerleri ve değişimiyle karşılaştırılmıştır.

Verilerin bir araya getirilmesi ve istatistiksel analizinde IBM SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences version 24) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin bağımsız gruplar arasındaki farkının tespit edilmesinde ki-kare testi ve Fisher'in kesin testinden yararlanılmıştır. Niceliksel verilerin gruplar arasındaki dağılımının irdelenmesinde Mann-Whitney U analizi tercih edilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin ortalamalarının tekrarlayan ölçümlerdeki farklılığının belirlenmesinde one-way ANOVA analizi ve post-hoc testler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesi için $p<0,05$ değeri seçilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun bir biçimde gerçekleştirilmiş olup Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Nisan 2019 tarihinde, 2019/62 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza 136 hasta dahil edilmiştir. Olguların 86'sı (%63,2) erkek olup, kadın (48,24±16,19) ve erkek (45,41±13,47) olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların 47'sinin (%34,5) yatırılarak takip edildiği belirlenmiştir.

Hastalara bruselloz tanısının konma yöntemi irdelenmiştir. Tüm hastalarda Rose-Bengal testinin pozitif ve standart tüp aglütinasyon testinde saptanan antikor titresinin 1:160 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ek olarak; 8'i (%5,9) komplike olmayan akut bruselloz ve 1'i (%0,7) bruselloz ilişkili spondilodiskit tanısı konan 9 (%6,6) hastanın kan kültüründe ve nörobruselloz tanısı alan 1 (%0,7) hastanın da beyin omurilik sıvısında *Brucella* spp. üremesi tespit edilmiştir.

Olgular bruselloz tutulum şekilleri açısından incelendiğinde; sırasıyla 101 (%74,2), 13 (%9,6), 7 (%5,1), 6 (%4,4), 4 (%3), 4 (%3) ve 1 (%0,7) olgunun komplike olmayan akut bruselloz, bruselloz ilişkili spondilodiskit, bruselloz ilişkili epididimorşit, bruselloz ilişkili artrit, bruselloz ilişkili sakroileit, nörobruselloz ve bruselloz ilişkili lenfadenit nedeniyle takip edildiği belirlenmiştir. Bruselloz tutulum şekline göre yaş ve cinsiyet (epididimorşit olguları dışarıda bırakıldığında) dağılımı farklılık göstermemektedir ($p=0,645$ ve $p=0,103$). Tüm hastalara ortalama 9,09±5,09 ve ortalama 7 (6-40) hafta süreyle antibakteriyel tedavi verildiği saptanmıştır. Bruselloz tutulum şekline göre hastalara verilen tedavi rejimleri ve tedavi süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma tasarımı gereğince; olguların tedavi başlangıcı ve takiplerdeki ardışık aylık laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Buna göre; hastaların bruselloz tutulum şekline göre en az altı ve en fazla 40 hafta süreyle tedavi aldığı belirlenmiş ve böylece hastaların 2-10 ardışık laboratuvar değerleri değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi süreleri post-hoc analizler ve tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizi sonucunda ancak 12. hafta dahil olmak üzere tekrarlayan

ölçümlerin analiz edilmesine olanak tanımıştır. Olguların tamamının başlangıç ve birinci ay sonu, ek olarak sırasıyla 63 (%46,3) ve 28'inin (%20,6) 2. ve 3. ay sonu değerleri dahil edilerek analizler tamamlanmıştır. Buna göre; CRP ve NLO değerlerinin tedavi başlangıcına göre 1., 2. ve 3. ay sonu değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde gerilediği belirlenmiştir ($p<0,05$). RDW değeri tedavi başlangıcına göre 1. ve 2. ay sonunda anlamlı değişiklik göstermekteyken ($p<0,05$), aynı ilişki 3. ay sonunda saptanamamıştır ($p=0,059$). PLO değerinin tedavi başlangıcıyla karşılaştırıldığında ardışık aylık takiplerde değişiklik göstermediği izlenmiştir ($p=0,115$). Tablo 2'de olguların başlangıç ve takiplerdeki CRP, NLO, RDW ve PLO değerleri ve değişimlerinin istatistiksel analizine yer verilmiştir. Hastaların başlangıç ve ardışık aylık takiplerde kaydedilen CRP, NLO, RDW ve PLO değerlerinin değişiminin yaş, cinsiyet ve tedavi süresiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Sırasıyla; yaş, cinsiyet ve tedavi süresine göre CRP için p değerleri $p=0,117$, $p=0,106$, $p=0,109$, NLO için p değerleri $p=0,445$, $p=0,605$, $p=0,869$, RDW için p değerleri $p=0,834$, $p=0,357$, $p=0,296$ ve PLO için p değerleri $p=0,09$, $p=0,585$, $p=0,62$ bulunmuştur.

NLO, RDW ve PLO'nun başlangıçtaki ve takiplerdeki ardışık aylık değerleri ve değişimleriyle, başlangıçtaki ve ardışık aylık CRP değerleri ve değişimleri arasındaki ilişkinin korelasyonu incelenmiştir. Buna göre; CRP değerleri ve değişimiyle yalnız NLO değerleri ve değişimi arasında pozitif yönde ve istatistiksel anlamlı korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 3'te olguların NLO, RDW ve PLO değerlerinin CRP ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Tartışma

Bruselloz ülkemizde sık rastlanan zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Fokal brusellozda en sık tutulan sistem osteoartriküler sistem olup ülkemizden yapılan yayınlarda sıklık %19-68 arasında değişmektedir (8,9). Kazak ve ark. (10) 164 bruselloz olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların

Tablo 1: Bruselloz tutulum şekline göre tedavi rejimleri ve tedavi süreleri

Bruselloz tutulum şekli	Tedavi verilen hasta sayısı (%)			Tedavi süresi (hafta)
	R*+DOKS ⁺	R*+DOKS++ CIP [§] /STM [§] /CRO /TMP-SXT [†]	Diğer	Ortanca (min.-maks.)
Non-komplike akut bruselloz	80 (%59)	12 (%8,8)	9 (%6,6)	6 (6-17)
Spondilodiskit	1 (%0,7)	10 (%7,4)	2 (%1,5)	18 (11-40)
Epididimorşit	4 (%2,9)	3 (%2,2)	0	8 (6-12)
Artrit	3 (%2,2)	2 (%1,5)	1 (%0,7)	13 (7-15)
Sakroileit	3 (%2,2)	0	1 (%0,7)	14 (6-20)
Nörobruselloz	0	4 (%2,9)	0	11 (8-11)
Lenfadenit	1 (%0,7)	0	0	6
Toplam	92 (%67,7)	31 (%22,8)	13 (%9,5)	

*R: Rifampisin, ⁺DOKS: Doksisisiklin, [§]CIP: Siprofloksasin, [§]STM: Streptomisin, ^{||}CRO: Seftriakson, [†]TMP: Trimetoprim sulfametoksazol, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

sırasıyla %53, %8, %6,1, %4,3 ve %1,8 inde osteoartriküler tutulum (artrit %6,7, spondilodiskit %39, sakroileit %20, bursit %1,8), orşit, nörobruselloz, deri tutulumu ve endokardit geliştiğini saptamışlardır. Çalışmamızda da, bruselloz olgularının %74,2'sinin komplike olmadığı ve en sık fokal tutulumun osteoartriküler tutulum olduğu belirlenmiştir (spondilodiskit %9,6, artrit %4,4, sakroileit %3).

Bruselloz tanısında altın standart; kan ya da doku kültüründe mikroorganizma varlığının gösterilmesidir (5). Çalışmamızda olguların yalnız %7,4'ünde kültürde *Brucella* spp. üretildiği belirlenmiştir. Kültürle tanı konan hastaların azlığının olguların

%65,5'inin ayaktan izlenmesi ve ayaktan izlenen olgularda kan kültürü alınmamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bruselloz şüphesinde, serum aglütinasyon testinde tek serum örneğinde 1:160 ve üzeri titre olması ve/veya iki hafta aralıkla tekrarlanan serum örneklerinde en az dört kat titre artışı olması bruselloz tanısı koydurmaktadır (3). Nitekim; hastalarımızın tamamında serum tüp aglütinasyon testinde 1:160 ve üzeri titrede antikor varlığı tespit edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü bruselloz tedavisinde öncelikli olarak doksisisiklin-rifampisin ve doksisisiklin-streptomisin tedavilerini önermektedir (11).

Tablo 2: Olguların başlangıç ve takiplerdeki CRP, NLO, RDW ve PLO değerleri ve tedavi sürecindeki aylık değişimleri

		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min.-maks.)	F	P	1. ay değişimi	2. ay değişimi	3. ay değişimi
CRP (mg/L)	Tedavi öncesi	36,98 $\pm$ 56,64	21,2 (1-477)	14.796	0,000	0,002	0,000	0,000
	1. ay sonu	7,82 $\pm$ 13,5	4 (0,3-128)					
	2. ay sonu	5,02 $\pm$ 7,68	3,2 (0,3-60)					
	3. ay sonu	4,26 $\pm$ 2,33	4 (1-9,6)					
NLO	Tedavi öncesi	1,94 $\pm$ 1,25	1,61 (0,52-9,33)	5.572	0,011	0,010	0,024	0,015
	1. ay sonu	1,5 $\pm$ 1	1,35 (0,5-10,55)					
	2. ay sonu	1,48 $\pm$ 0,65	1,42 (0,57-4,18)					
	3. ay sonu	1,44 $\pm$ 0,66	1,37 (0,57-3,88)					
RDW (%)	Tedavi öncesi	14,16 $\pm$ 1,8	13,85 (11,5-25,3)	9.829	0,000	0,000	0,000	0,059
	1. ay sonu	14,98 $\pm$ 2	14,6 (11,7-23,9)					
	2. ay sonu	15,21 $\pm$ 1,69	15,1 (12-20,2)					
	3. ay sonu	15,05 $\pm$ 1,5	14,9 (13-18,7)					
PLO	Tedavi öncesi	125,7 $\pm$ 61,73	115,5 (16,3-403,8)	2.426	0,115	0,08	0,44	0,09
	1. ay sonu	109,21 $\pm$ 48,85	99,15 (6,5-457,1)					
	2. ay sonu	121,49 $\pm$ 90,74	105,2 (50,6-780,9)					
	3. ay sonu	113,49 $\pm$ 42,16	107,8 (52,3-246,8)					

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 3: Olguların NLO, RDW ve PLO değerlerinin tedavi sürecindeki değişiminin CRP değişimiyle ilişkisi

		CRP		
		1. ay değişimi	2. ay değişimi	3. ay değişimi
NLO	1. ay değişimi	r 0,233	-	-
		p 0,006		
	2. ay değişimi	r -	0,325 0,009	-
		p -		
	3. ay değişimi	r -	-	0,395 0,037
		p -		
RDW	1. ay değişimi	r -0,089	-	-
		p 0,303		
	2. ay değişimi	r -	-0,158 0,216	-
		p -		
	3. ay değişimi	r -	-	-0,054 0,787
		p -		
PLO	1. ay değişimi	r 0,118	-	-
		p 0,173		
	2. ay değişimi	r -	0,079 0,538	-
		p -		
	3. ay değişimi	r -	-	0,318 0,099
		p -		

CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Bu öneriye uygun bir biçimde, çalışmamızda yer alan olguların %67,7'sine doksisisiklin-rifampisin tedavisinin verildiği tespit edilmiştir. Ancak; geri kalan hastaların tedavisinde, hastalığın tutulum şekli, ilaç yan etkileri ve hastaların ilaçları tolere edememesi nedeniyle, doksisisiklin, rifampisin, seftriakson, streptomisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol tedavilerinin diğer kombinasyonları kullanılmıştır.

Bruselloz olgularının tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CRP yararlı bir belirteç olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (12-14). CRP, duyarlı bir akut faz proteini olmakla birlikte tüm akut enflamatuvar durumlarda yükselebileceğinden özgüllüğü zayıftır. Bu nedenle, çalışmamızın tasarımında enflamasyona neden olabilecek diğer tıbbi durumları bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Olgularımızın CRP değerlerinin ilk tanı anında yüksek olduğu ve takipte gerilediği grlmştir. Bu nedenle CRP halen tanı ve tedavide kullanılabilecek değerli bir göstergedir. Ancak; lkemizde brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde tanısıl ve takip amaçlı kullanılan tetkik olanakları yetersiz olabilir. Dahası; antikör titreri tedavisi sonrasında da uzun süre pozitif kalabilir. Bu nedenle; tedavinin kesilme zamanını belirlemek klinisyeni zorlayabilir (6). Takipte kullanılabilecek basit ve yaygın kullanılan yöntemlerin varlığının tespiti, bu sorunun ortadan kalkmasına yardım edebilir.

NLO; ilk kez Zahorec (15) tarafından klinik pratikte kullanılabilecek ek bir enfeksiyon belirtici olarak önerilmiştir. Takiben, pnömoni, bakteremi, enfektif endokardit, sepsis ve septik şokta hastalığın ciddiyetini ngren bir parametre olarak ne srlmştir (16-18). Bakteriyel enfeksiyonların da dahil olduğu çeşitli stres etkenlerine bağlı olarak dolaşımdaki total lökosit ve nötrofil sayıları artarken lenfosit sayısı azalmaktadır. Bu nedenle NLO'nun bakteriyel enfeksiyonlarda tek başına nötrofili veya lenfopeni kullanımından daha değerli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (19,20). Bunun yanı sıra, malignitelerden kardiyovasküler hastalıklara kadar birçok klinik tabloda, NLO'nun hastalık ciddiyeti ve sağkalımla korelasyon gösteren bir belirteç olduğu ve takipte kullanılabileceği raporlanmıştır (21,22). Bruselloz olgularının tam kan sayımı parametrelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada bruselloz tanısı konuğu andaki NLO değeri sağlıklı olgulardan belirgin daha yüksek saptanmıştır (23). Cift ve Yucel (24) başlangıçtaki NLO ve RDW değerlerini *Brucella* spp. ilişkili olan ve olmayan epididimşit hastalarını birbirinden ayırt edebilen bir parametre olarak önermişlerdir. Olt ve ark. (23) erişkin bruselloz hastalarında NLO değerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Bozdemir ve ark. (25) NLO'nun çocukluk ağı bruselloz hastalarında tedavi takibinde kullanılabilecek iyi bir enflamasyon belirtici olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da NLO değerinin tedavi altında gerilediği ve aylık kan takiplerindeki NLO değeri değişiminin istatistiksel anlamlılığı taşıdığı belirlenmiştir.

RDW değeri otomatize tam kan sayımı sistemlerinin bir sonucu olarak rutin elde edilebilmektedir. RDW dolaşan eritrositlerin büyüklüğündeki heterojeniteyi yansıtır. RDW dolaşan eritrositlerin boyutunun bir lş olmasının yanı sıra immün aktivasyonu da göstermektedir (26,27). Enflamatuvar durumlarda RDW artışı proenflamatuvar sitokinlerin etkisiyle eritrosit yarı ömrünün kısalması, kemik iliğinde eritrosit üretiminin artması ve inefektif eritropoezle ilişkilendirilmektedir (28-30). Enflamatuvar barsak hastalığı, lyak hastalığı, romatoid artrit, pulmoner emboli, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ilişkili koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, akut pankreatit, bakteremi, pnömoni, sepsis, septik şok, enfektif endokardit ve transplantasyon enfeksiyonları gibi enflamatuvar ve enfeksiyöz patolojilerde RDW'nin prognostik değeri tanımlanmıştır (31-35). Bruselloz olgularında RDW'nin seyrini değerlendirdikleri çalışmalarında Togan ve ark. (36) RDW değerini başlangıçta ve takipte normal sınırlar içerisinde bulmuşlar, tanı ve tedavi takibinde güvenilir bir parametre olmadığını belirtmişlerdir. Diğer taraftan, erişkin ve çocukluk ağı bruselloz hastalarını değerlendiren çeşitli çalışmalarda tedavi ncesi RDW değeri yüksek bulunmuş ve tedaviyle gerilediği saptanmıştır (24,37). Çalışmamızda RDW değerinin tedaviyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda gerilediği grlmştir. Ancak tedavi süresi daha uzun olan komplike bruselloz olgularında daha sonraki tedavi ayında değişim olmadığı belirlenmiştir.

Trombositler enflamasyonda aktif rol oynar ve immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri bulunmaktadır (38). Enflamasyonla değişen platelet ve lenfosit sayıları PLO'nun enflamatuvar belirteç olarak kullanımını gündeme getirmiştir. PLO'nun neoplastik, kardiyovasküler ve mikrobiyolojik etiyolojiye bağlı gelişen birçok hastalıkta sistemik enflamasyonu ve prognozu ngren değerli bir parametre olduğu bildirilmiştir (39). Ancak bruselloz olgularında PLO'nun enflamatuvar belirteç olarak rolünün değerlendirildiği çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Aktar ve ark. (37) ocukluk ağı bruselloz olgularında tedavi ncesi PLO değerinin tedavi sonrası değere göre daha yüksek olduğunu bildirirken, Bozdemir ve ark. (25) bruselloz artritinde PLO değerinin sağlıklı kontrol grubuyla fark göstermediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da PLO değerinin tedavi öncesi ve takipteki değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda literatürdeki NLO, RDW ve PLO değerlerinin bruselloz olgularında enflamatuvar belirteç olarak kullanımını irdeleyen diğer çalışmalardan farklı olarak bu değerlerin tedavi altındaki değişimi CRP değerinin değişimiyle karşılaştırılmıştır. Buna göre; yalnız NLO değerinin değişiminin CRP değişimiyle korele olduğu belirlenmiştir.

Sonuç

Tüm bruselloz olgularında NLO ve komplike olmayan brusellozda RDW değeri tedavi takibinde kullanılabilir. Bu değerler otomatize tam kan sayımıyla, hızla, ek maliyet ve iş gücü gereksizdir. Bu açıdan bruselloz tedavi takibinde NLO ve RDW tüm merkezlerde yararlanılabilecek parametrelerdir. NLO değişiminin CRP ile korele olması NLO'nun tedaviye yanıtı göstermede daha güvenilir bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Nisan 2019 tarihinde, 2019/62 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Konsept: Dizayn: Veri Toplama veya İşleme: Analiz veya Yorumlama: Literatür Arama: Yazan: Tüm yazarlar eşit derecede katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Keşli R, Bilgin H, Yılmaz H. Determination of in vitro susceptibilities of *Brucella* spp. strains against 11 different antibacterial agents isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51:260-268.
- Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de bruselloz: Genel bakış. *Klinik Derg.* 2006;19:87-97.
- Young EJ. *Brucella* Species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. pp. 2921-5.
- Çalık S, Gökengin AD. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci.* 2011;41:549-55.
- Hekmatmoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, et al. Comparison of PCR, wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2013;16(22):1589-1592.
- Öztürk ZA, Sayiner H, Kuyumcu ME, et al. Mean platelet volume in assessment of brucellosis disease. *Biomed Res.* 2012;23(4):541.
- Kayıpmaz AE, Findik M, Kavalci C, et al. Red Blood Cell Distribution Width Increases During Infection in Renal and Liver Graft Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(1):61-64.
- Ertek M, Yazgı H, Kadanalı A, et al. Complications of *Brucella* infection among adults: an 18 year retrospective evaluation. *Turk J Med Sci.* 2006;36:377-81.

- Aygen B, Doganay M, Sümerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Méd Mal Infect.* 2002;32:485-93.
- Kazak E, Akalin H, Yılmaz E, et al. Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Med J.* 2016;57(11):624-629.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth report. Technical report series no. 740. Geneva: World Health Organization; 1986.
- Sanaei Dashti A, Karimi A. Skeletal involvement of *Brucella melitensis* in children: a systematic review. *Iran J Med Sci.* 2013;38(4):286-92.
- Brown AS, Hong Y, de Belder A, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(4):802-7.
- Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, et al. Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):75-82.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek listy.* 2001;102(1):5-14.
- Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Lek listy.* 2017;118(9):513-516.
- Bozbay M, Uyarel H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel and simple prognostic marker for infective endocarditis. *J Crit Care.* 2015;30(4):822.
- Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181704.
- Zwerdling A, Delpino MV, Pasquevich KA, et al. *Brucella abortus* activates human neutrophils. *Microbes Infect.* 2009;11(6-7):689-97.
- Skendros P, Boura P. Immunity to brucellosis. *Rev Sci Tech.* 2013;32:137-147.
- Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American heart journal.* 2007;154(5):995-1002.
- Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2008;34(1):55-60.
- Olt S, Ergenç H, Açıkgöz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:210502.
- Cift A, Yucel MO. Comparison of inflammatory markers between brucella and non-brucella epididymo-orchitis. *Int Braz J Urol.* 2018;44(4):771-778.
- Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, et al. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *Korean J Intern Med.* 2017;32:1075-1081.
- Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(3):230-8.
- Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PLoS One.* 2014;9(8):e105436.
- Jo YH, Kim K, Lee JH, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2013;31(3):545-548.
- Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl):S651-S657.
- Maury CP, Andersson LC, Teppo AM, et al. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythrocytes (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(12):972-8.
- Küçükbaşrak A, Taş T, Tosun M, et al. Brusellozun seyrinde eritrosit parametreleri. *Abant Tıp Dergisi.* 2013;2(1):36-9.
- Chandrashekar S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, et al. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1457-1467.

33. Guray Y, Ipek EG, Guray U, et al. Red cell distribution width predicts mortality in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(5):299-307.
34. Al-Kindi SG, Kim CH, Morris SR, et al. Brief Report: Elevated Red Cell Distribution Width Identifies Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(3):298-302.
35. Kayipmaz AE, Findik M, Kavalci C, et al. Red Blood Cell Distribution Width Increases During Infection in Renal and Liver Graft Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2017 Feb;15(1):61-64.
36. Togan T, Narci H, Turan H, et al. The impact of acute brucellosis on mean platelet volume and red blood cell distribution. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(2):e20039.
37. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:3.
38. Okan DH, Gökmen Z, Seyit B, et al. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standart agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):797-801.
39. Meng X, Wei G, Chang Q, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis.* 2016;45:72-7.

MR Defecography Findings Suggesting Anismus: Reliable or not Reliable?

Anismus'a İşaret Eden MR Defekografi Bulguları: Güvenilir mi, Değil mi?

© Diğdem Kuru Öz, © Nuray Haliloğlu, © Ayşe Erden

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: We aimed to describe the MR defecography findings of anismus, and to compare them with those seen in other pelvic floor disorders.

Materials and Methods: MR defecography findings suggesting anismus (Group 1) were compared with findings of other pelvic floor abnormalities (Group 2). Anorectal angle (ARA) was measured both at rest and during defecation. Anal canal diameter was measured as the width of ultrasound gel column passing through the anal canal during defecation on CINE images. Percentage of rectal emptying was calculated by measuring the maximum dimension of contrast-filled rectum at rest and of retained contrast material at the end of the examination after defecatory attempts. MR images were retrospectively evaluated by two radiologists in consensus.

Results: There were 60 patients in Group 1 (39 female, mean age 45 years), and 41 patients in Group 2 (39 female, mean age 54 years). The mean ARA at rest was 97.7° in Group 1, 106.8° in Group 2, and ARA during defecation was 98.8° in Group 1, and 134.9° in Group 2. The mean value of rectal emptying was 35%, and 83% in Group 1 and 2, respectively. Anal canal did not open in 5 patients, the width of the anal canal was less than 10 mm in 48 patients, and was between 10 and 14 mm in 7 patients in Group 1. It was less than 10 mm in 9 patients, between 10 and 15° in 12 patients and more than 15 mm in 20 patients in Group 2. There was a statistically significant difference between two groups in all parameters ($p<0.05$). Accompanying pelvic floor pathologies were present in 28 patients in Group 1 (47%), and rectocele was the most frequent associated abnormality.

Conclusion: MR defecography findings in patients with anismus are significantly different from other pelvic floor pathologies.

Key Words: Anismus, MR Defecography, Dyssynergic Defecation

Öz

Amaç: Amacımız anismusun MR defekografi bulgularını tanımlamak ve bunları diğer pelvik taban hastalıklarına ait bulgularla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Anismus'a işaret eden MR defekografi bulguları olan hastalar (Grup 1) diğer pelvik taban hastalıklarına ait bulguları olan hastalar (Grup 2) ile karşılaştırıldı. Anorektal açı (ARA) istirahat ve defekasyon sırasında ölçüldü. Defekasyon sırasında ultrason jeli anal kanaldan geçerken anal kanal genişliği ölçüldü. İstirahat sırasında kontrast madde ile dolu olan rektumun maksimum genişliği ve inceleme sonunda kalan kontrast maddenin çapı ölçülerek rektal boşalma derecesi hesaplandı. MR görüntüleri 2 radyolog tarafından retrospektif olarak ve fikir birliği ile değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'de 60 hasta (39 kadın, ortalama yaş 45), Grup 2'de 41 hasta (39 kadın, ortalama yaş 54) mevcuttu. İstirahatte ortalama ARA Grup 1'de 97,7°, Grup 2'de 106,8°, defekasyon sırasında ARA Grup 1'de 98,8°, Grup 2'de 134,9° ölçüldü. Ortalama rektal boşalma derecesi Grup 1'de %35 ve Grup 2'de %83 idi. Grup 1'de 5 hastada anal kanal açılmaz iken 48 hastada anal kanal çapı <10 mm, 7 hastada 10-14 mm olarak ölçüldü. Anal kanal çapı Grup 2'de 9 hastada <10 mm, 12 hastada 10-15°, 20 hastada >15 mm olarak ölçüldü. Bütün parametreler 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi ($p<0,05$).

Sonuç: Anismuslu hastalarda MR defekografi bulguları diğer pelvik taban hastalıklarına göre anlamlı olarak farklılık göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Anismus, MR Defekografi, Dissinerjik Defekasyon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nuray Haliloğlu

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 595 78 35 E-mail: nurayunsal2@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1125-4896

Received/Geliş Tarihi: 24.09.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 26.10.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Chronic constipation is a common health problem which is usually relieved by changes in diet. Patients who can not be treated with these changes or with simple medications, need to be assessed with physiological and imaging tests. Anal manometry and magnetic resonance (MR) defecography are widely used to differentiate structural abnormalities from functional problems, which is important in deciding treatment strategy (1).

Diagnostic criteria for functional constipation include; excessive straining during defecation, lumpy or hard stool, need for digital maneuvers to facilitate defecation, sense of incomplete evacuation, and fewer than 3 defecations per week (2). Anismus is a functional abnormality with symptoms of obstructed defecation, and it is the second most common cause of chronic constipation after normal transit constipation (3).

Paradoxical contraction or inadequate relaxation of the puborectalis muscle during defecation is responsible for this functional disorder but structural problems like rectocele or rectal prolapse may also co-exist. There is no consensus in the literature about the reference standard technique to diagnose anismus (4). Rectal balloon expulsion test measures the time required to expel a rectal balloon filled with water or air, and anal manometry measures anal pressures at rest and during straining but these tests have high false positive and false negative rates (2,4).

Dynamic ultrasound (US) is suggested as a diagnostic imaging test for anismus but as US is an operator dependent technique it should be used in experienced hands (5,6). MR defecography is a reliable imaging method to demonstrate anismus as well as structural abnormalities like rectocele or rectal intussusception which may be associated with anismus. With its excellent soft tissue resolution which leads to simultaneous evaluation of both anatomy and function of the entire pelvic floor structures and lack of ionizing radiation, MR defecography is usually preferred over conventional defecography especially in complicated patients (7).

The aim of this study is to describe the MR defecography findings of anismus, and to compare them with those seen in other pelvic floor disorders.

Materials and Methods

The Institutional Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine approved this retrospective study protocol (Approval no: İ7-473-20, Date: 01.09.2020) and waived informed consent.

Patients

After searching our institutional database to find patients who underwent MR defecography in our department between July 2016–July 2020, we used "anismus", "dyssynergic defecation", and "pelvic dyssynergia" as key words to detect patients who had MR defecography findings suggesting anismus.

Consecutive patients during the same period with other pelvic floor abnormalities like rectocele, or pelvic floor descent generated the control group.

Patients whose images were not available or not adequate for evaluation due to technical considerations or suboptimal patient cooperation, and patients with a history of pelvic floor surgery were excluded.

MR Imaging Protocol

MR defecography was performed by using a 1.5 Tesla MR system (General Electric, Optima MR 450 W) in supine position using a phased array body coil. After obtaining T2W FSE static images in axial, coronal, and sagittal planes, the patient was placed in left lateral decubitus position and approximately 150 mL of US gel was inserted via rectal tube. When the rectum was filled with US gel, the patient was asked to lie in supine position, and a pillow was placed under the knee with slight flexion in order to be close to the physiological defecation position. Dynamic imaging was performed at rest and during evacuation in sagittal plane using 2D balanced steady-state free precession cine sequences. Consecutive images were obtained from the middle (including symphysis pubis, bladder, vagina, rectum and coccyx) and from a 1.5 cm distance on both sides of the midline, with a cross-sectional thickness of 5 mm. CINE images in the defecation phase were repeated for at least 3 times.

Image Interpretation

MR images were retrospectively evaluated by two radiologists with more than 10 years of experience in pelvic floor imaging, in consensus. Anorectal angle (ARA), the angle between the posterior border of the distal rectum and the central axis of the anal canal, was measured both at rest and during defecation. Anal canal diameter was measured as the width of US gel column passing through the anal canal during defecation on CINE images. Percentage of rectal emptying was calculated by measuring the maximum dimension of contrast-filled rectum at rest and of retained contrast material at the end of the examination after defecatory attempts.

Accompanying pelvic floor abnormalities were noted. Rectocele was defined as 2 cm or more bulging of the anterior rectal wall. Rectal intussusception was characterized by prolapse of full-thickness anorectal wall. 1 cm or more descent of the bladder neck and uterine cervix beyond the pubococcygeal line was reported as an abnormal pelvic floor descent.

Statistical Analysis

T-test was used to investigate the difference in age and gender between two groups. Mann-Whitney U test was used to analyse the ARA at rest, during defecation, the change in the angle between rest and defecation, the width of the anal canal, and the degree of rectal evacuation. P-value less than 0.05 was considered as statistically significant. All parameters were standardized by taking a mean value of 0 and standard deviation of 1 to obtain the most significant parameter.

Results

There were 320 patients who underwent MR defecography in our department between July 2016-July 2020. Using the aforementioned search and exclusion criteria we found 66 patients with MRI findings suggesting anismus (20%), and excluded 6 of them. The remaining 60 patients (group 1) were retrospectively evaluated. There were 21 (35%) male and 39 (65%) female patients with a mean age of 45 years (age range 18-80 years).

The mean ARA was 97.7° at rest, and 98.8° during defecation. ARA decreased in 26 patients, did not change in 7 patients and increased in 27 patients (Figures 1A, B). The increase in ARA was more than 20° in only 4 patients (7%).

Anal canal did not open and there was no evacuation of contrast material in 5 patients. The width of the anal canal was less than 10 mm in 48 patients, and was between 10-14 mm in 7 patients. 50% or more of the contrast material could be evacuated from rectum in 19 patients (32%). None of the patients could totally empty the rectum. The mean value of rectal emptying was 35% (Figure 2).

Accompanying pelvic floor pathologies were present in 28 patients (47%). Rectocele was found in 17 patients (Figure 2), pelvic floor descent was seen in 4 patients, both rectocele and pelvic floor descent was seen in 5 patients and invagination was detected in 2 patients.

There were 41 patients in the control group (group 2) with a mean age of 54 years (age range 23-78 years), and only 2 of them were male. There was a significant difference in age and gender between the two groups ($p=0.01$, $p<0.001$, respectively).

The mean ARA was 106.8° at rest, and 134.9° during defecation. ARA increased in all patients and the degree of increase was between 15-48°. The width of the anal canal was less than 10 mm in 9 patients, between 10-15° in 12 patients and more than 15 mm in 20 patients. ARA at rest, ARA during defecation, the change in the angle during defecation, and the width of the anal canal were significantly different between the two groups ($p<0.05$).

All patients could evacuate rectum in various degrees changing between 50-100% in the control group. The mean value of rectal emptying was 83%, and there was a statistically significant difference between two groups ($p<0.05$). Results are summarized in Table 1.

The most statistically significant parameter between the two groups was ARA during defecation. Anal manometry was performed in 17 of the 60 patients in group 1 (28%). In 12 of the 17 patients, the decrease in anorectal pressure during defecation was less than 40 mmHg. In 2 of the 17 patients anorectal pressure paradoxically increased during defecation. In both of these 2 patients the width of the anal canal was less than 10 mm, ARA decreased during defecation, there

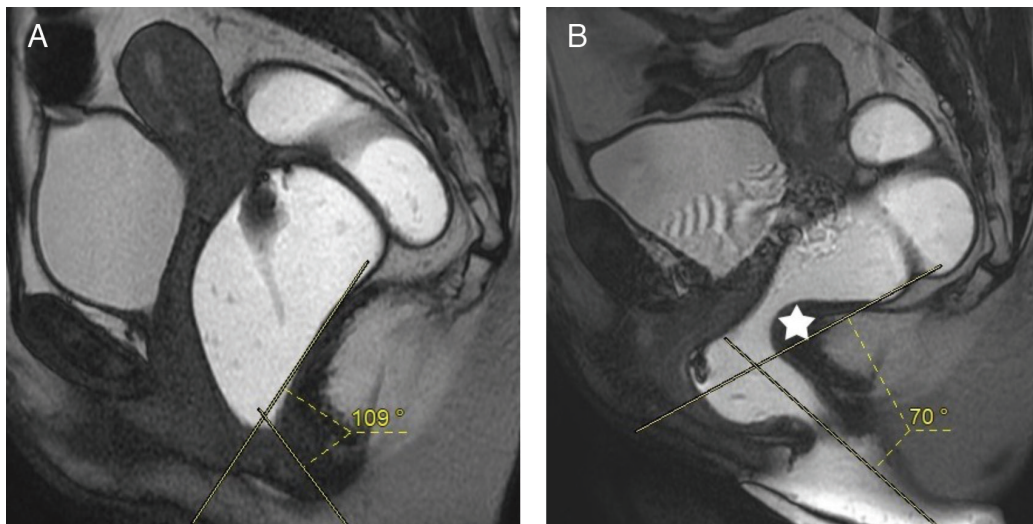


Figure 1: MR defecography images at rest (A), and during defecation (B) of a 34-year-old woman with complaints of impaired and prolonged evacuation, and need for digital maneuver. The ARA has decreased during defecation, and there is a prominent impression of the puborectal sling (asterisk)

ARA: Anorectal angle, MR: Magnetic resonance

were accompanying rectoceles, and only 20% of the contrast material could be evacuated from rectum. In 3 of the 17 (18%) patients, anal manometry findings were within normal limits. In 1 of these 3 patients although ARA decreased from 112° to 95°, 83% of the contrast material was evacuated from rectum. In 2 of the 3 patients with normal manometry findings, anal canal diameter was less than 10 mm. ARA increased from 90° to 110° in 1 patient, and from 90° to 92° in the other one, with 40% and 43% of contrast evacuation, respectively.

In the remaining 43 of the 60 patients without anal manometry examination, patients were treated with dietary regulations, and medical treatment without further investigation.

Discussion

The exact etiology of anismus is unclear; mechanical causes like childbirth, history of sexual abuse or psychological disorders like anxiety, depression have been described as possible predisposing factors. The real incidence of this functional disorder is not clear, and there is a not a reference standard



Figure 2: MR defecography image during the last cine imaging. Despite repeated attempts of defecation, the patient could not empty the rectum. Also note the small rectocele (asterisk)

MR: Magnetic resonance

technique for the diagnosis. A female predominancy is suggested (8). The rate of anismus in our study group was 20% and 65% of the patients with anismus were female.

Measuring rectoanal pressure at rest and during defecation by anal manometry to demonstrate a failure in anal relaxation or a paradoxical anal contraction is widely used to diagnose anismus. But it has been reported that anal manometry results may be similar in patients with anismus and healthy volunteers and abnormal manometry patterns may be seen in asymptomatic subjects (9). Recently imaging findings are included in the diagnostic criteria for anismus and MR defecography is reported to be superior to conventional defecography in patients with accompanying pelvic floor pathologies like rectocele (10). We found that accompanying pelvic floor pathologies are present in nearly half of the patients with anismus (47%). So we believe that MR defecography is quite important in these patients, especially for treatment planning.

Anismus is a functional defecatory dysfunction presenting with symptoms of obstructed defecation, and it is usually managed with biofeedback therapy. On the other hand if there are mechanical causes of obstructed defecation like rectocele or perineal descent, then surgical intervention may be necessary. MR defecography helps to diagnose or rule out both functional and mechanical causes of obstructed defecation, and provides information about all 3 pelvic floor compartments but it may overdiagnose anismus (4).

It has been suggested that impaired rectal evacuation (inability to evacuate two thirds of a 120 mL contrast enema within 30 sec) during defecography is highly specific for the diagnosis of anismus, a better predictor than the ARA measurement (11). Nevertheless given the awkward situation for the patient, impaired evacuation may not always reflect an abnormality. It is utmost importance to explain the procedure to the patient before MR defecography and to make sure that there is no embarrassing environment during the examination. At least 3 attempts of evacuation should be scanned. Despite all these efforts if the patient can not evacuate rectum efficiently then a suspicion of anismus may arise. Nevertheless it has also been reported that impaired evacuation can be seen in more than 70% of patients with pelvic floor disorders other than anismus (12). So impaired evacuation can not be used as the sole diagnostic criteria, but should be supported by other imaging findings. ARA measurement, the change in ARA during defecation, and prominent impression of the puborectal

Table 1: The results of MR Defecography measurements

	Mean ARA at rest	Mean ARA during defecation	Anal canal 0-10 mm	Anal canal 10-14 mm	Anal canal >14 mm	Mean rectal emptying
Group 1	97.7°	98.8°	n=53	n=7	None	35%
Group 2	106.8°	134.9°	n=9	n=12	n=20	83%

Group 1: Patients with anismus; Group 2: Patients with pelvic floor pathologies other than anismus, ARA: Anorectal angle, n: number of patients, MR: Magnetic resonance

sling on the posterior aspect of rectum should be taken into consideration to diagnose or rule out anismus. In consistence with the literature we found that ARA during defecation and the change in ARA between rest and defecation are significantly lower in patients with anismus but we also found that ARA was more acute even at rest in these patients which is not consistent with the literature (12). The most significant parameter in our study group was ARA during defecation.

The width of the anal canal during defecation is not usually indicated on MR defecography reports but the opening of the anal canal should be mentioned. In our study population, the width of the anal canal was less than 15 mm in all patients in group 1, and in 21 of the 41 patients (51%) in group 2. We suggest that anal canal diameter less than 15 mm during defecation can support other imaging findings of anismus but may not be taken into consideration if it is not accompanied by other imaging findings of anismus.

Study Limitations

There are some limitations of our study. First, this is a retrospective study. Second, anal manometry was performed in only a small number of patients, so we could not compare the two methods. Third, there is no reference standard technique for the diagnosis, so we might need more studies with larger study groups to indicate MR defecography findings of anismus as definitely reliable.

Conclusion

MR defecography findings in patients with anismus are significantly different from other pelvic floor pathologies but anismus is not an easy diagnosis to make and there is not a unique finding on MR imaging. ARA at rest and during defecation, the change in ARA between rest and defecation, the width of the anal canal, and the degree of rectal emptying should be considered. Moreover we should be confident about the patient cooperation. MR defecography provides useful information about anismus but it still can't be accepted as the reference standard technique.

Main Points

1. There is no reference standard technique to diagnose anismus.
2. MR Defecography findings in patients with anismus are significantly different from other pelvic floor pathologies.
3. ARA at rest, and during defecation, the opening of the anal canal, and the degree of rectal emptying should be considered together.
4. Accompanying pelvic floor pathologies are present in nearly half of the patients with anismus.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Institutional Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine approved this retrospective study protocol (Approval no: İ7-473-20, Date: 01.09.2020).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: D.K.Ö., N.H., A.E., Design: D.K.Ö., N.H., A.E., Data Collection and Processing: D.K.Ö., N.H., A.E., Statistical Analysis: D.K.Ö., N.H., A.E., Literature Search: D.K.Ö., N.H., A.E., Writing: D.K.Ö., N.H., A.E.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

1. Ganeshan A, Anderson EM, Upponi S, et al. Imaging of obstructed defecation. *Clin Radiol*. 2008;63:18-26.
2. Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510-1518.
3. Black CJ, Ford AC. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust*. 2018;209:86-91.
4. Pisano U, Irvine L, Szczachor J, et al. Anismus, Physiology, Radiology: Is It Time for Some Pragmatism? A Comparative Study of Radiological and Anorectal Physiology Findings in Patients With Anismus. *Ann Coloproctol*. 2016;32:170-174.
5. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, et al. A novel procedure to assess anismus using three-dimensional dynamic anal ultrasonography. *Colorectal Dis*. 2007;9:159-165.
6. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Barreto RG, et al. Is dynamic two-dimensional anal ultrasonography useful in the assessment of anismus? A comparison with manometry. *Arq Gastroenterol*. 2010;47:368-372.
7. Kanmaniraja D, Arif-Tiwari H, Palmer SL, et al. MR defecography review. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46:1334-1350.
8. Lalwani N, El Sayed RF, Kamath A, et al. Imaging and clinical assessment of functional defecatory disorders with emphasis on defecography. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46:1323-1333.
9. Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, et al. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut*. 2016;65:447-455.
10. Neshatian L. The assessment and management of defecatory dysfunction: a critical appraisal. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:31-37.
11. Halligan S, Malouf A, Bartram CI, et al. Predictive value of impaired evacuation at proctography in diagnosing anismus. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:633-636.
12. Reiner CS, Tutuian R, Solopova AE, et al. MR defecography in patients with dyssynergic defecation: spectrum of imaging findings and diagnostic value. *Br J Radiol*. 2011;84:136-144.

Berrak Hücreli Over Kanserlerinin Retrospektif Analizi; Tek Merkez Çalışması

Retrospective Analysis of Clear Cell Ovarian Cancers; A Single-center Study

Engin Eren Kavak¹, Mustafa Gürbüz², Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Öz

Amaç: Over kanserlerinin büyük kısmı epitelyal kökenlidir. Epitelyal over kanserlerinin özel bir alt grubu olan ve nadir görülen berrak hücreli tip over kanserlerinin özellikleri, klinik yaklaşım ve sağkalımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak berrak hücreli tip epitelyal over kanseri tanısı alan takipli hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşları, tanı anındaki evreleri, cerrahi sonrası histopatolojik tanıları, aldıkları kemoterapi rejimleri, genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) süreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 11 hastanın ortalama yaşı 53 (22-70) yıl olarak saptandı. Hastaların 4'ü cerrahi evrelemeye göre evre I'de tanı alırken diğer 7 hasta evre 3c olarak saptandı. Hastaların tanı anında ortalama CA 125 düzeyi 86 IU/mL (10-3122) iken, 3 hasta normal CA 125 düzeylerine sahipti. Üç hastada eşlik eden endometriozis saptandı. Sadece bir hasta neoadjuvan kemoterapi alırken, tüm hastalara debulking cerrahi uygulandı. Hastaların hepsi adjuvan kemoterapi aldılar. Hastaların takip süreleri sonunda PSK ve GSK incelendiğinde; ortalama PSK adjuvan tedavi sonrası uzak metastaz ile nüks olan 7 hasta için 9 ay ortalama GSK 37 ay olarak saptandı.

Sonuç: Erken evre berrak hücreli tip epitelyal over kanserleri diğer erken evre epitelyal over kanserleriyle benzer sağkalıma sahip olmalarına rağmen, ileri evrelerde daha kötü sağkalım görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Berrak Hücre, Kemoterapi

Abstract

Objectives: Most ovarian cancers are of epithelial origin. The purpose of this study was to evaluate clinical characteristics, clinical approach and survival of the rare clear cell type epithelial ovarian cancers, which are a special subgroup of epithelial ovarian cancers

Materials and Methods: The records of the patients who were followed up with a histopathological diagnosis of clear cell type epithelial ovarian cancer between 01.01.2010 and 31.12.2020 in the Department of Medical Oncology at Ankara University Faculty of Medicine were reviewed retrospectively. The patients' ages, stages at the time of diagnosis, histopathological diagnosis after surgery, chemotherapy regimens, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were assessed.

Results: The median age of 11 patients included in the study was 53 (22-70) years. While 4 of the patients were diagnosed at stage I according to surgical staging, the other 7 patients were found to be stage 3c. At the time of diagnosis, the median CA125 level of the patients was 86 IU/mL (10-3122), while 3 patients had normal CA125 levels. Three patients had concomitant endometriosis. While only one patient received neoadjuvant chemotherapy, all patients underwent debulking surgery. All patients received adjuvant chemotherapy after surgery. When the progression-free survival and overall survival of the patients at the end of the follow-up period were examined, the median progression-free survival (mPFS) was 9 months for 7 patients who relapsed with distant metastases after adjuvant therapy. The median overall survival (mOS) was 37 months.

Conclusion: Although early-stage clear cell epithelial ovarian cancers have similar survival to other early-stage epithelial cancers, worse survival is observed in advanced stages.

Key Words: Ovarian Cancer, Cell Clear, Chemotherapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Engin Eren Kavak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 269 50 65 E-posta: engineren2000@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3247-5361

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Over kanseri, tüm dünyada kadınlarda görülen en sık yedinci kanser olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (1). GLOBOCAN verilerine göre 2020'de dünya çapında yaklaşık 314.000 kadına over kanseri tanısı konulurken, 207.000'den fazla kadın bu hastalıktan yaşamını yitirmiştir. Ülkemizde ise aynı yıl 4059 yeni olgu ve 2730 ölüm oranı bildirilmiştir (2). Jinekolojik kanserler arasında serviks ve uterin kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta görülmekte olan over kanseri, jinekolojik kansere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir (1).

Over kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) epitelyal kökenlidir (alt tipler; yüksek dereceli seröz, düşük dereceli seröz, endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz); geri kalanı diğer overyan hücre tiplerinden kaynaklanır (3). Overin berrak hücreli karsinomları (BHOK) tüm over malignitelerinin Kuzey Amerika'da %5-10'unu ve batı ülkelerinde %12'sini oluşturmaktadır, ancak Doğu Asya'da %25-30'luk bir prevalansa sahiptir (4,5).

1939 yılında ilk kez Schiller tarafından immatür glomerüler bir patern içeren "hobnail" ve berrak hücrelerin oluşturduğu overe ait neoplazm olarak tanımlanmış ve mesonefroma terimini kullanılmıştır (6). Bu tümör mesonefrik tubulden kaynaklanırlar ve renal tümörlere çok benzemektedir. Daha sonradan Schiller'in orijinal açıklamalarının iki ayrı popülasyonu tarif ettiği belirtilmiştir. Bunların ilki genç kadınlarda görülen germ hücreli tümörler, diğeri ise daha agresif epitelyal orjinli BHOK'dir. Son derece kötü sağkalımı olan BHOK daha çok genç yaşlarda ve Asya kökenli kadınlarda gözükmemektedir. BHOK tanısı konulan hastaların %75'i evre 1 olarak saptanmaktadır (7).

Erken menarş, geç menopoz, düşük oral kontraseptif kullanımı ve düşük gebelik oranı gibi BHOK gelişmesi ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır (8). Ayrıca, endometriozisli kadınlarda olmayan kadınlara kıyasla BHOK gelişme riski 3 kat arttığından, endometriozis BHOK'nin kanser öncesi lezyonu olarak kabul edilmektedir (9). BHOK'li hastalar daha genç yaşta ve daha erken evrede teşhis edilme eğilimindedir ve genellikle hafif ila orta derecede serum CA125 yükselmesi ile birlikte tromboembolik komplikasyonlara sahip oldukları bulunmuştur. Yüksek dereceli seröz karsinomunun tanı ve takibinde kullanılan bir tümör belirteci olan CA125, BHOK için zayıf bir belirteçtir. Bu nedenle, BHOK için spesifik serolojik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda da epitelyal over kanserinin nadir görülen bir alt tipi olan berrak hücreli over kanserlerinin hasta özellikleri, klinik yönetimi ve sağkalımları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında ICD C56

tanı kodu ile over karsinom tanısı alan 802 hasta verisi tarandı. Histopatolojik olarak BHOK tanısı konmuş ve tam kayıtlarına ulaşılmış, 18 yaş ve üzeri 11 hasta retrospektif incelemeye alınmıştır. Hastaların yaşları, tanı anındaki evreleri, cerrahi sonrası histopatolojik tanıları, aldıkları kemoterapi rejimleri ve sağkalımları hasta kayıtlarından değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayene, rutin kan parametreleri ve tümör belirteçleri tetkik edildi. Hastaların tümüne total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, total omentektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Patolojik tümör evresi, American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8. baskıya göre tanımlandı. Tüm hastalara histopatolojik inceleme sonrasında 6 kür kemoterapi (paklitaksel ve platin kombinasyonu) uygulandı. Altı kür kemoterapi sonrasında gerekli görülen hastalara aynı kombinasyonun devamı ya da farklı bir kemoterapi protokolü uygulandı. Klinik takiplerinden sağkalım verilerine ulaşılmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PSK), adjuvan tedavi sonrası nüks kadar geçen süre, genel sağkalım (GSK) ise tanı anından ölüme kadarki süre olarak tanımlandı. Verilerin analizi SPSS for Windows 25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi ile yapıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Makalemizin etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak alınmıştır (karar no: İ07-402-22, tarih: 01.08.2022).

Bulgular

Tam verilerine ulaşılan 11 hastanın ortanca tanı yaşı 53 (22-70) idi. Hastaların tanı anında ortanca CA125 düzeyi 86 IU/mL (10-3122) iken, 3 hasta normal CA-125 düzeyine sahipti. Üç hastada eşlik eden endometriozis vardı. Sadece bir hasta neoadjuvan kemoterapi alırken tüm hastalara debulking cerrahi uygulandı. Hastaların hepsi adjuvan kemoterapi aldılar. Hastaların 4'ü cerrahi evrelemeye göre evre 1 iken diğer 7 hasta evre 3c idi. İki hasta low grade, 9 hasta ise high grade BHOK idi. Hastalara cerrahi işlem sonrasında en az 6 kür platin+ paklitaksel kemoterapisi verildi. Hastaların takip süreleri sonunda PSK ve GSK incelendiğinde; ortanca PSK 9 ay (Şekil 1) idi. Ortanca GSK 37 ay (Şekil 2) olarak saptandı. On bir hastanın yaş, tanı anında evresi, gradı, CA-125 düzeyleri, uygulanan cerrahi işlem, adjuvan tedavi ve sağkalım süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

BHOK, seröz over kanseri ile karşılaştırıldığında, büyük çoğunluğu erken dönemde büyük pelvik kitle ve evre 1-2

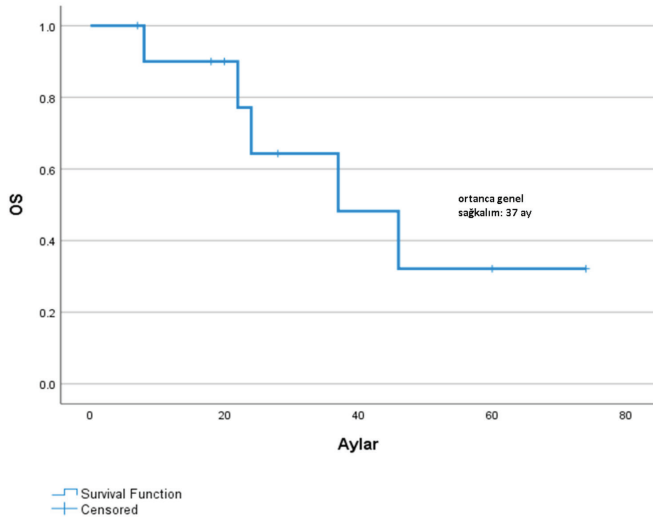
olarak tanı almaktadır. Nadiren bilateral olarak görülürler. Non-seröz tip epitelyal over kanserlerinde görülebilen hiperkalsemi, vasküler trombotik olaylar, lenf düğümü metastazları BHOK'de de görülebilir (10-12). Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %5-12'sini oluşturan BHOK bizim çalışmamızda tüm over kanserlerinin %2,21'i idi. Bizim çalışmamızda BHOK hasta oranının daha az olması erken evre hastaların kadın hastalıkları ve doğum bölümünde takip edilmesiyle ilişkili olabilir.

Diğer epitelyal over kanserleri gibi nulliparite BHOK'de de risk faktörüdür. Tubal ligasyon ile sigara ise yayınlarda koruyucu faktör olarak geçmektedir. Ailede meme kanseri ya da over kanseri öyküsü risk faktörü gibi gözükmemektedir (13). Farklı çalışmalarda %25-28 arasında değişen oranlarda endometriomalarla BHOK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (14). Fakat yine de bu ilişkiler tahminden öteye gidememekte çünkü tümörün ayrı bir yapıdan

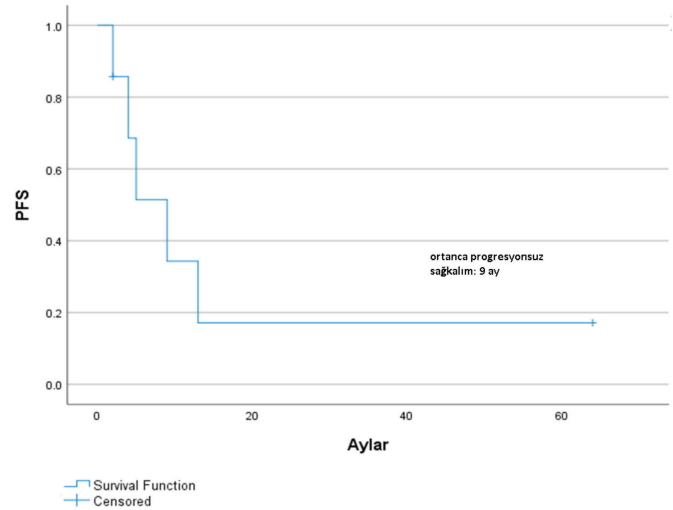
gelişebileceği ve bunun rastlantısal olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 3 (%27,3) hastada endometriozis öyküsü vardı.

BHOK için kötü prognostik faktörler genç yaş (60 yaşın altı), ileri evre ve vasküler invazyon bulunması olarak sayılabilirken, papiller ve tubulokistik morfolojik patern bağımsız olarak daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Histolojik derece ile prognoz arasındaki ilişki ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır (15).

Günümüzde, BHOK için spesifik bir biyobelirteç yoktur, BHOK'li hastalar genellikle hafif bir serum CA 125 yüksekliği ile başvurur (11). Bizim çalışmamızda hastaların %27,27'sinde normal CA 125 düzeyi, %54,54'ünde CA 125 düzeyi <100 U/mL idi. Bu nedenle, BHOK'nin erken teşhisini iyileştirmek için yeni tanısal belirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (16,17).



Şekil 1: Genel sağkalım grafiği



Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım grafiği

Tablo 1: Hasta özellikleri ve sağkalım süreleri

Hasta no	Yaş	Evre	Grade	Sitoredüksiyon	Ca-125 (IU/mL)	Endometriozis	Adjuvan tedavi	Kaç basamak KT* aldı	Son durum	Sağkalım süresi (ay)
1	53	3c	High	Yapıldı	170.3	Var	Aldı	2	Eksitus	48
2	48	1	Low	Yapıldı	376.7	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	24
3	55	1	Low	Yapıldı	3122.3	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	24
4	22	3c	High	Yapıldı	17	Yok	Aldı	2	Yaşıyor	24
5	47	1	High	Yapıldı	12.7	Var	Aldı	1	Yaşıyor	12
6	55	3c	High	Yapıldı	257	Yok	Aldı	3	Eksitus	24
7	47	1	High	Yapıldı	50	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	72
8	70	3c	High	Yapıldı	86	Yok	Aldı	2	Eksitus	24
9	59	3c	High	Yapıldı	39	Var	Aldı	1	Eksitus	6
10	50	3c	High	Yapıldı	10	Yok	Aldı	2	Yaşıyor	72
11	58	3c	High	Yapıldı	246	Yok	Aldı	3	Eksitus	36

*KT: Kemoterapi

BHOK ile ilgili bildirilen en büyük seri Chan ve ark. (18) tarafından yapılan Amerika'nın 12 ayrı eyaletinde gerçekleştirilen 13 yıllık, 1411 hastanın dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada BHOK ile diğer epitelyal over tümörlerini karşılaştırılmış, buna göre tüm serinin yaş ortalaması 65 iken BHOK için bu değer 55 yaşın altı olarak saptanmış ve Asyalı'larda diğer ırklara göre daha fazla riskli bulunmuştur. Diğer kanserlere göre ilk tanı anı daha sık evre 1 ile uyumluyken (%67), seröz karsinomlarda bu oran %19 olarak saptanmıştır. Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği seröz tümörler için %13 iken BHOK'de %7,3 olarak bulunmuştur. Evrelerine göre düzenlenmiş 5 yıllık sağkalım oranı BHOK'de daha kötü saptanmıştır. Multivariate analizler sonucunda yaş, evre, derece, histoloji ve cerrahi tedavi sağkalımda bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca BHOK'de 50 yaşın altında ve Asyalı olmanın seröz karsinomlarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (18).

Retrospektif birçok çalışma incelendiğinde genel fikir birliği, ileri evre BHOK'ler göreceli seröz ve diğer epitelyal over kanserlerine kıyasla platin tabanlı kemoterapilere dirençli olmaları ve kötü prognoza sahip olmalarıdır. Bu konuyla ilgili Takano ve ark. (15) tarafından büyük seriyi içeren çalışmada; 254 kişiden oluşan hasta grubunda evre 1A tümörler seröz tiplerle karşılaştırıldığında benzer prognoza sahip olarak bulunurken, evre 3-4 olanlar daha kötü prognoza sahip bulunmuştur. Mizuno ve ark. (19) ileri evre BHOK'lerin aynı evredeki diğer epitelyal over kanserlerine göre daha kötü prognoza sahip olduklarını doğrulamışlardır. Ek olarak Takano ve ark. (15) farklı platin içerikli kemoterapotikler arasında sonuç olarak herhangi bir fark saptamamış ve ortalama başarı oranını %32 olarak bildirmiştir. Bu yüzden şimdiki tedavi yöntemlerinde yenilik ortaya konabilmesi için tümörün patobiyolojik özellikleriyle ilgili araştırmalara gereksinim vardır. Bizim çalışmamızda da prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Yaş olarak 45-60 yaş arası popülasyona denk gelmekte ve genellikle erken evrelerde büyük boyutlara ulaşabildiğinden tanı koyulabilmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama PFS 9 ay iken, OS 37 aydır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Ayrıca çalışmamızda hasta sayısı azdı ve bazı hasta verilerine ulaşamadık.

Sonuç

Erken evre BHOK, diğer erken evre epitelyal kanserlerle benzer prognoza sahip olmalarına rağmen, ileri evrelerde daha kötü prognoza sahiptirler. Diğer overyan tümörlerle karşılaştırıldığında daha kemoresistandır. Tümörün gelişimi

ve kemoresistansın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Yüksek rezolüsyonlu mikroarray sistemlerdeki gelişmelerle BHOK patobiyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Makalemizin etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak alınmıştır (karar no: İ07-402-22, tarih: 01.08.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.E.K., M.G., G.U., Dizayn: E.E.K., M.G., G.U., Veri Toplama veya İşleme: E.E.K., M.G., G.U., Analiz veya Yorumlama: E.E.K., M.G., G.U., Literatür Arama: E.E.K., M.G., G.U., Yazan: E.E.K., M.G., G.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.
3. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
4. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. Gynecol Oncol. 2017;147:243-249.
5. Kim SI, Lim MC, Lim J, et al. Incidence of epithelial ovarian cancer according to histologic subtypes in Korea, 1999 to 2012. J Gynecol Oncol. 2016;27:e5.
6. Schiller W. Mesonephroöa ovarii. Am J Cancer. 1939;1:35.
7. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol. 1998;70:255-258.
8. Yamamoto A, Johnstone EB, Bloom MS, et al. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. J Assist Reprod Genet. 2017;34:765-774.
9. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012;13:385-394.
10. Machida H, Matsuo K, Yamagami W, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. Gynecol Oncol. 2019;153:589-596.
11. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, et al. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. Oncol Lett. 2020;19:1947-1957.
12. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. Gynecol Oncol. 2005;99:427-431.

13. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol.* 2005;96:520-530.
14. Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. *Gynecol Oncol.* 1989;35:199-203.
15. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer.* 2006;94:1369-1374.
16. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;32:65-71.
17. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;32:342-349.
18. Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2008;109:370-376.
19. Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *J Surg Oncol.* 2006;94:138-143.

Kritik COVID-19 Hastalarında Hepsidin, D Vitamini ve Enflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi ve Yoğun Bakım Ünitesi Sonuçlarına Etkisi

The Relation of Hepcidin, Vitamin D and Inflammatory Parameters, and Effects on Intensive Care Unit Outcome in Critically Ill COVID-19 Patients

© Leyla Ferliçolak¹, © Nur Seren Bildiren², © Özlem Doğan³, © Merve Yüksel⁴, © Meltem Kurt Yüksel⁴, © Neriman Defne Altıntaş¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada amacımız kritik koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarında hepsidin düzeylerinin değişimi ve D vitamini düzeylerinin, enflamatuvar belirteçler, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış süresi ve yoğun bakım sonucu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Mart 2021 ile 17 Mayıs 2021 arasında hastanemiz pandemi YBÜ'de yatışı yapılan yetişkin hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1, 2, 3 ve 7. gün hepsidin düzeyleri ve diğer enflamatuvar belirteçleri, kabul vitamin D düzeyleri, yoğun bakım yatış süreleri ve yoğun bakım sonuçları kaydedilerek incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 60,5 (52,50-71,25) ve 20'si (%66,7) erkekti. Hepsidin ve lenfosit sayısının 1. günden 7. güne olan süre içerisinde anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi ($p=0,01$ ve $p<0,01$, sırasıyla). C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin seviyelerinin ise 1. günden 7. güne olan süre içerisinde gerilediği gözlemlendi ($p<0,01$ ve $p<0,01$, sırasıyla). Hastaların YBÜ'ye kabulünde çalışılan hepsidin düzeyi ile enflamatuvar parametreler [IL-6 ($p=0,61$), CRP ($p=0,82$) ve ferritin ($p=0,27$)], D vitamini ($p=0,13$) ve demir düzeyi ($p=0,90$) arasında korelasyon saptanmadı. Hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişki tespit edilemedi ($p=0,95$).

Sonuç: Bu çalışma ile kritik COVID-19 hastalarında hepsidin düzeylerinin normal sınırlar üzerinde seyrettiği tespit edilmiştir. Ancak bulgularımız, hepsidin, IL6, serum ferritin ve D vitamini düzeylerinin COVID-19 mortalite tahmininde kullanımını destekler nitelikte değildir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım, Hepsidin, Mortalite

Abstract

Objectives: Aim of this study was to evaluate hepcidin levels and its correlation with inflammatory markers, vitamin D levels as well as its effects on intensive care unit (ICU) mortality in critically ill coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients.

Materials and Methods: Adult patients those were admitted to pandemic ICU between March 1st, 2021 and May 17th 2021 were prospectively included to the study. Hepcidin levels and inflammatory markers on day 1, 2, 3 and 7, admission vitamin D levels, length of ICU stay and ICU mortality were recorded and analysed.

Results: Median age of patients was 60.5 (52.50-71.25) and 20 (66.7%) of them was male. It was observed that hepcidin levels and lymphocyte counts were increased significantly from day 1 to day 7 ($p=0.01$ and $p<0.01$, respectively). In contrast, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels were decreased from day 1 to day 7 ($p=0.01$ and $p<0.01$, respectively). In the analysis admission hepcidin levels and inflammatory markers [IL-6 ($p=0.61$), CRP ($p=0.82$) and ferritin ($p=0.27$)], vitamin D ($p=0.13$) and iron level ($p=0.90$) was not correlated. There was no correlation between hepcidin levels and ICU mortality ($p=0.95$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Leyla Ferliçolak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 350 49 40 E-posta: lferlicolak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2023-5985

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2023

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: In this study, hepsidin levels were above normal limits in critically ill COVID-19 patients. However, our findings do not support the use of hepsidin, IL6, serum ferritin, and vitamin D levels in predicting COVID-19 mortality.

Key Words: ICU, Hepsidin, Mortality

Giriş

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ciddi olgularda çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilen hastalıktır (1). Hastalığın seyrinde sitokin salınımı önemli olarak yer almaktadır. Enflamatuvar sitokinler; özellikle interlökin (IL)-6, IL-1 β , tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) demir metabolizmasını etkiler ve ferroportini bloke ederek karaciğerden salgılanan antimikrobiyal peptit olan hepsidin üretimini uyarır. Sistemik enflamasyon sırasında hepsidinin artışı, serum demirini azaltarak; hemoglobin sentezini ve eritrosit üretimini bozarak enflamasyon anemisine yol açar (2). Bu süreç, konağı mikroorganizmalara karşı koruyucu savunma mekanizması olarak da düşünülmektedir. Birçok mikroorganizma çoğalmak ve büyümek için demiri kullanır. Hipoksi ve anemi ise hepsidin sentezini baskılayarak eritropoez için gerekli demirin erişilebilir olmasını sağlamaktadır (3).

D vitamininin de pleotropik etki ile immün sistemin normal fonksiyonlarının sağlanmasında önemli yere sahip olan hepsidini baskılayan önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (4). Bununla birlikte, D vitamini eksikliği olanlarda, demir eksikliği de sık olarak gözlenmektedir (5).

COVID-19 özellikle ağır seyreden olgularda, hastalığın ikinci fazında hiperenflamatuvar yanıt özelliğine sahiptir (6). Enflamasyonun, oksidatif stres ve demir metabolizması ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (7). COVID-19 akut enflamatuvar süreç seyrinde artan IL-6 düzeyleri; ferritin ve hepsidin düzeylerinin de belirgin olarak artmasına yol açmaktadır (8). COVID-19 seyrinde ferritin yüksekliğinin mortalite için önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (8-10). Düşük demir düzeylerinin de daha ağır hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir, ancak ferritin düzeylerindeki artışın ve demir metabolizmasındaki değişimin sadece enflamasyon ilişkili olduğu veya hastalık patogenezinde yer alan süreçleri de yansıtan bir parametre olup olmadığı tartışılmaktadır (7,10).

Hepsidin antimikrobiyal peptid olarak da bilinmektedir. Hepsidin düzeylerindeki artış, enfeksiyondan koruyucu özelliğe de sahip olabilir (5). Bu nedenle, COVID-19 seyrinde demir metabolizmasındaki değişikliklerin daha belirgin olarak tanımlanması; sonrasında da patolojik süreçte yer aldığı düşünüldüğünde, modülasyonuna yönelik girişimlerin araştırılması önemli olacaktır.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda hepsidin düzeylerinin seyrini

incelemek ve hepsidin düzeyleri ile D vitamini, enflamatuvar belirteçler, YBÜ yatış süresi ve sonucu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Sağlık Bakanlığı ilgili kurulundan alınan izin sonrası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 11.03.2021 tarihinde İ3-218-21 karar numarası ile onam alınmıştır.

Tek merkezli, prospektif, korelasyonel çalışma, 1 Mart 2021 ile 17 Mayıs 2021 arasında hastanemiz pandemi YBÜ'de gerçekleştirildi. Bu tarihlerde yatan; 18 yaş üzerinde ve katılmak için onam veren hastalar çalışmaya alındı.

Kronik hemodiyaliz programında olan, sirotik karaciğer hastalığı olan, terminal süreçte malignitesi olan, YBÜ'de öngörülen yatış süresi 72 saatten kısa olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Oluşturulan çalışma veri tabanına; prospektif olarak çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, akut fizyoloji ve kronik organ yetmezliği (APACHEII) skoru, ardışık organ yetmezliği (SOFA) skoru, komorbid hastalıkları, YBÜ öncesi ve sırası yatış süresi, kabul D vitamini ve demir düzeyi kaydedildi. Hastaların yatış günü 1 olarak kabul edilerek; 1-2-3 ve 7. günlerde hepsidin (ng/mL), interlökin-6 (pg/mL), ferritin (ng/mL), C-reaktif protein (CRP) (mg/L), prokalsitonin (ng/mL), lökosit ($\times 10^9/L$), lenfosit ($\times 10^9/L$), hemoglobin (g/dL), kan üre nitrojeni (BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), kalsiyum (mg/dL) ve fosfor (mg/dl) düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Hastalara steroid tedavisi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. Hastaların YBÜ'ne kabul sırasındaki PaO₂/FiO₂ düzeyleri hesaplanarak hastalar hafif, orta ve ağır akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak kaydedildi. Hastaların YBÜ sonuçları veri tabanına kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 25.0 veri tabanı üzerinde analiz edilmiştir. Sayısal veriler medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik veriler yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin süre içindeki değişimlerini incelemek amacıyla Friedman analizi kullanılmıştır. Hepsidin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Independent Sample test kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma süresince kriterleri karşılayan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 60,5 [52,50-71,25] ve 20'si (%66,7) erkekti. Medyan APACHE II skoru 11 [10-16] ve SOFA skoru 2 [1,75-4] olarak saptandı. Hastalarda en sık gözlenen yandaş hastalıkların sırasıyla hipertansiyon (13 hasta, %43), aterosklerotik kalp hastalığı (10 hasta, %33) ve diabetes mellitus (7 hasta, %23) olduğu belirlendi. YBÜ'ye kabul sırasında 5 hastanın hafif, 13 hastanın orta ve 12 hastanın ağır ARDS tablosuna sahip oldukları gözlemlendi. Hastalara solunum desteği yüksek akımlı nazal oksijen (11 hasta, %36), invaziv olmayan mekanik ventilasyon (10 hasta, %33) ve invaziv mekanik ventilasyon (6 hasta, %20) ile sağlanmıştır. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan ikisinin daha sonra invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olduğu belirlendi. Diğer hastalar basit oksijen destek tedavileri (nazal kanül, basit maske) ile izlendi.

Hastaların ortalama yatış sürelerinin YBÜ öncesi 1,5 [0-3] ve sırasında 9,5 [5-15,25] gün olduğu belirlendi. Hastaların YBÜ kabul sırasındaki ortalama D vitamini ve demir düzeyleri sırasıyla 9,18 µg/L [6,02-25,58] ve 46,5 µg/dL [34,75-70,75] olarak belirlenmiştir. YBÜ ve hastane mortalitesi sırasıyla %16,7 (5) ve %20 (6) olarak saptandı.

Hastaların laboratuvar parametreleri 1.günden 7. güne olan süre içerisinde irdelendiğinde, hepsidin düzeyi ve lenfosit sayısı anlamlı olarak artarken ($p=0,01$ ve $p<0,01$, sırasıyla), CRP ve prokalsitonin düzeylerinin ise azaldığı ($p<0,01$ ve $p<0,01$, sırasıyla) belirlendi (Tablo 1). Şekil 1'de hepsidin, CRP ve lenfosit düzeylerinin değişimi gösterilmiştir.

Hastaların YBÜ'ye kabulündeki hepsidin düzeyi ile enflamatuvar parametreler [IL-6 ($p=0,61$), CRP ($p=0,82$) ve

ferritin ($p=0,27$), D vitamini ($p=0,13$) ve demir düzeyi ($p=0,90$) arasında korelasyon saptanmadı.

Yoğun bakım mortalitesi %17 (5 hasta) olarak izlendi. Hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişki tespit edilemedi ($p=0,95$).

Tartışma

Kritik COVID-19 hastalarında hepsidin ve enflamasyon göstergeleri arasındaki ilişki ve bu parametrelerin mortaliteye etkisinin incelendiği bu çalışmada parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Yapılan analizlerde de bu parametrelerin mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Delaye ve ark. (11) COVID-19 şüphesiyle hastaneye yatırılan, gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan ve olmayan hastaları (32 hasta) içeren gözlemsel çalışmada, RT-PCR testi negatif olanlara göre RT-PCR testi pozitif olanlarda medyan hepsidin konsantrasyonlarının belirgin olarak yüksek olduğunu ($p=0,003$), CRP düzeylerinin ise gruplar arasında önemli oranda farklı olmadığını ve kritik hastalarda hepsidin düzeylerinin daha yüksek gözlemlendiğini belirlemişlerdir. Çalışmamıza alınan hastaların izlem süresince klinik tablolarının iyileşmesi ile CRP düzeylerinde azalma olmasına rağmen hepsidin düzeylerinin artmasının nedeni çalışmaya alınan tüm hastaların kritik düzeyde olmasına bağlı olabilir. Bu iki parametre arasında korelasyon saptanamamış olmasının çalışılan hasta grubunun küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

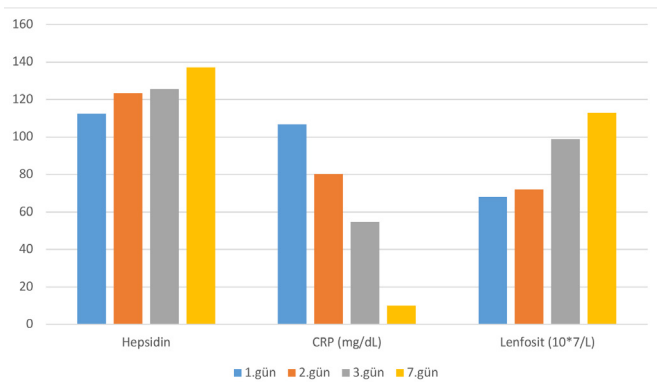
Zhou ve ark. (12) tarafından yapılan 50 COVID-19 hastasının ve 50 sağlıklı grubun karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada, özellikle daha ağır hastalık tablosunda hepsidin ve serum ferritin düzeyleri daha yüksek saptanmış ve COVID-19 şiddetinin belirlenmesinde en iyi özgüllüğü ve duyarlılığı sağladığı belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamıza alınan

Tablo 1: Hasta değerlerinin 1, 2, 3 ve 7. günlerdeki değişimleri

Parametre	1. gün	2. gün	3. gün	7. gün	p-değeri
Hepsidin	112,27 (82-166)	123,28 (92-182)	125,60 (78-208)	137,19 (92-252)	0,01
IL-6 (pg/mL)	23,31 (7-69)	37,64 (11-93)	37,64 (8-111)	24,28 (5-108)	0,83
Ferritin (ng/mL)	847,3 (414-1504)	721,1 (422-1492)	761,7 (490-1327)	588,4 (370-1130)	0,26
CRP (mg/dL)	106,90 (52-180)	80,20 (34-140)	54,70 (22-92)	9,90 (5-42)	<0,01
Prokalsitonin (ng/mL)	0,29 (0,11-1,33)	0,20 (0,08-0,53)	0,12 (0,06-0,34)	0,07 (0,05-0,22)	<0,01
Lökosit ($10^9/L$)	7,28 (5,05-10,89)	7,90 (5,76-12,66)	9,35 (5,83-11,51)	9,54 (7,32-12,86)	0,05
Lenfosit ($10^9/L$)	0,68 (0,52-1,03)	0,72 (0,52-1,16)	0,99 (0,59-1,25)	1,13 (0,77-1,53)	<0,01
Hemogloblin (g/dL)	13,2 (11,1-14,1)	12,4 (11,2-13,7)	12,5 (11,3-13,9)	12,8 (10,2-14,47)	0,02
BUN (mg/dL)	21 (16-30)	23 (18-28)	22 (18-28)	19 (16-28)	0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,77 (0,69-0,94)	0,78 (0,66-1,05)	0,79 (0,70-0,88)	0,75 (0,63-0,94)	0,14
Kalsiyum (mg/dL)	8,3 (8,1-8,7)	8,3 (7,8-8,8)	8,1 (8-8,5)	8,6 (8,1-9)	0,06
Fosfor (mg/dL)	3,28 (2,77-4,02)	3,34 (2,86-3,47)	(2,78-3,78)	3,34 (2,90-3,78)	0,06

*Değerler medyan (25-75 çeyreklik) olarak verilmiştir.

IL-6: İnterlökin 6, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre nitrojeni



Şekil 1: Hepsidin, CRP ve lenfosit düzeylerinin değişimi

CRP: C-reaktif protein

hastaların tümünün kritik hastalığa sahip olması ve kontrol grubu içermemesi nedeniyle yorum yapılamamaktadır. Bununla birlikte, hastaların kabulünde daha ağır hastalık tablosunda oldukları göz önüne alındığında, ferritin düzeylerinin benzer olarak yüksek olduğu gözlenmektedir. Hastaların izlemeleri süresince hepsidin düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişkinin saptanmaması nedeniyle YBÜ'de izlenen hasta grubu için benzer yorumda bulunulmamaktadır.

İtalya'da 111 COVID-19 hastasının incelendiği çalışma hepsidin düzeylerinin enflamatuvar belirteçlerle korelasyon gösterdiği ve YBÜ'deki kritik hastalarda morbidite ve mortalite için önemli belirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (13). Bu çalışmada $PO_2/FiO_2 < 300$ ve > 300 olan hastalar karşılaştırılarak gruplar arasındaki hepsidin ve enflamatuvar belirteçlerin farkı irdelenmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastaların tümünde $PO_2/FiO_2 < 300$ ve hasta sayısının az olmasının, korelasyonun belirlenmesini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon göstergelerinin ve özellikle IL-6, CRP ve ferritin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir (14,15). Bu parametrelerin çalışma grubumuzdaki hastaların yoğun bakım sonucuna etkisinin saptanmaması, sınırlı hasta sayısı ve hasta grubunun kritik hastalardan oluşmasına bağlı olabilir.

D vitamininin hepsidin ekspresyonunu azaltarak proenflamatuvar sitokin salınımını baskılayacağı ve demir döngüsünü düzenlemede etkili olduğu gözlenmiştir (4). Çalışmamızda, D vitamini, hepsidin veya demir düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezde yürütülmüş olan ve küçük hasta grubu ile yapılan çalışmadır. Özellikle sınırlı sayıda hasta alınması nedeniyle analiz sonuçları yeterliliği tartışılabilir. İkinci olarak

alınan hastaların tümünün kritik hasta olması ve kontrol grubu içermemesi farklılıkların ortaya konmasında zorluk oluşturabilmektedir. Son olarak hastaların ilk hafta izlenmeleri, sonrasındaki parametrelerinin incelenmemiş olması da mortalite ile sonuçlanan hastaların belirlenmesinde eksiklik olarak düşünülebilir.

Sonuç

Bu çalışma ile kritik COVID-19 hastalarında hepsidin düzeylerinin normal sınırlar üzerinde seyrettiği belirlenmiştir. Bulgularımız, hepsidin, IL6 ve serum ferritin düzeylerinin COVID-19 mortalite öngörülmesinde kullanımını destekler nitelikte değildir. Çalışmanın sınırlamaları göz önüne alındığında, kritik COVID-19 hastalarında hepsidin, D vitamini ve enflamatuvar belirteçlerin YBÜ sonuçlarına etkisini belirlemek için geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 11.03.2021 tarihinde İ3-218-21 karar numarası ile onam alınmıştır.

Hasta Onamı: Onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: L.F., M.K.Y., N.D.A., Dizayn: L.F., M.K.Y., N.D.A., Veri Toplama veya İşleme: L.F., N.S.B., O.D., M.Y., Analiz veya Yorumlama: L.F., N.S.B., O.D., Literatür Arama: L.F., N.S.B., O.D., Yazan: L.F., O.D., M.K.Y., N.D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. *Bmj*. 2020;368:m1036.
2. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105:260.
3. Loreal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, et al. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front Pharmacol*. 2014;5.
4. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, et al. High-dose vitamin D-3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr*. 2017;36:980-5.
5. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020;160:108661.
6. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, et al. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda)*. 2020;35:288-301.
7. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303-5.

8. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased Serum Levels of Hepsidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926178.
9. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020;21:276.
10. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, et al. Hypoferremia is Associated With Increased Hospitalization and Oxygen Demand in COVID-19 Patients. *Hemasphere.* 2020;4:e492.
11. Delaye JB, Alarcan H, Vallet N, et al. Specific changes of erythroid regulators and hepcidin in patients infected by SARS-COV-2. *J Investig Med.* 2022;70:934-938.
12. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2020;26:e926178-1.
13. Nai A, Lorè NI, Pagani A, et al. Hepsidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *American journal of hematology.* 2021;96:E32-E5.
14. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-7.
15. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1021-8.

Cartilage Specific MR Sequences in Assessment of Lunate Types and Their Impact on Triangular Fibrocartilage

Kıkırdağa Özgün MR Sekansları ile Lunat Tipleri ve Bunların Triangüler Fibrokartilaja Etkisinin Değerlendirilmesi

© Zehra Akkaya¹, © Elif Peker¹, © Başak Gülpınar¹, © Ayşegül Gürsoy Çoruh¹, © Sena Ünal¹, © Mehmet Mesut Çelebi²,
© Gülden Şahin¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Sports Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Our purpose was to investigate the effects of different lunate morphologies on triangular fibrocartilage (TFC) using cartilage specific magnetic resonance imaging (MRI) sequences. Secondly, we aimed to define better parameters to discriminate two lunate types on MRI and posteroanterior wrist radiographs.

Materials and Methods: Wrist MRIs of 118 cases with neutral ulnar variance were retrospectively assessed for lunate types based on the presence of abutting articular cartilage between lunate and hamate on coronal 3D dual echo steady state and 2D multi-echo data image combination images. Posteroanterior radiographs were assessed separately. TFC and cartilage lesions on hamate and lunate were assessed on MRI. Lunate-hamate (L-H) and capitate-triquetrum (C-T) distances were measured on coronal MRI and radiographs. Relationship between lunate types and cartilage lesions were evaluated using X2, Fisher's exact test, t-test or Mann-Whitney U test. ROC analysis was used to determine cut-off values to best discriminate the two lunate types.

Results: Mean age was 38.5±13.4 (M:F=33:85). TFC or lunate cartilage lesions showed no correlation with lunate types. L-H/C-T ratio of 0.907 on MRI and 0.75 on radiographs yielded the highest sensitivity and specificity for discrimination of lunate types. Type 2 morphology was correlated with cartilage degeneration on hamate (p=0.003). Cartilage lesions on hamate, lunate and TFC were significantly correlated with age (p=0.008, p=0.003, p<0.001 respectively).

Conclusion: Lunate types had no impact on degenerative changes of TFC or lunate-sided cartilage damage in wrists with neutral ulnar variance, however type 2 morphology was highly correlated with hamate-cartilage degeneration. Age was correlated with degenerative findings on all cartilage surfaces.

Key Words: Hamatolunate Impingement, Lunate Morphology, MRI, Radiographs, Wrist

Öz

Amaç: Amacımız, kıkırdağa özgün manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sekansları kullanarak değişik lunat morfolojilerinin triangüler fibrokartilaj (TFK) üzerindeki etkilerini araştırmaktır. İkincil olarak MRG ve posteroanterior el bilek grafilerinde lunat tiplerini ayırmada daha iyi parametreler tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Koronal 3B dual echo steady state ve 2D multi-echo data image combination MR görüntüleri kullanılarak 118 nötral varyanslı el bileği MR incelemesinde lunat ve hamat kemiklerin karşılıklı temas eden kıkırdak yüzeyi olup olmamasına göre lunat tiplendirmesi yapıldı. Ayrı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Zehra Akkaya

Ankara University Faculty of Medicine, İbni Sina Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

E-mail: zehraakkaya@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6483-3381

Received/Geliş Tarihi: 05.05.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 09.01.2023

*This study was presented as an oral presentation in the annual meeting of Turkish MRI Society in 2018 in Ankara and a short abstract of this study was published in May 2018 as Supplement 1 of Eurasian Journal of Medicine (Eurasian J Med 2018; 50: Supplement 1-45 DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.02052018).

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



bir seansta posteroanterior el bilek grafilerinde lunat tipleri değerlendirildi. MRG'de TFK, hamat ve lunat eklem kıkırdak lezyonları değerlendirildi. Koronal MRG ve grafilerden lunat-hamat (L-H) ve kapitat-trikuetrum (K-T) mesafeleri ölçüldü. Lunat tipleri ile kıkırdak lezyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde X2, Fisher's exact test, t-test veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki lunat tipini ayırmada en iyi eşik değeri tespit etmede ROC eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $38,5 \pm 13,4$ (E:K=33:85) idi. TFC ve lunat kıkırdak lezyonları ile lunat tipleri arasında ilişki saptanmadı. MR'de L-H/K-T MR için 0,907, direct grafilerde 0,75 lunat tiplerini ayırmada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü gösterdi. Tip 2 morfoloji hamatta kıkırdak dejenerasyonu ile korele bulundu ($p=0,003$). Yaş, hamat, lunat ve TFC kıkırdak lezyonları ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,003$, $p<0,001$).

Sonuç: Nötral varyanslı el bileklerinde lunat tiplerinin TFC ve lunat kıkırdak üzerinde etkisi gözlenmezken tip 2 lunat morfolojisi hamat kıkırdak dejenerasyonu ile korele bulundu. Yaş, her üç kıkırdak yüzeydeki dejeneratif değişiklikler ile koreleydi.

Anahtar Kelimeler: Hamatolunat Sıkışma, Lunat Morfolojisi, MRG, Direkt Grafi, El Bileği

Introduction

Lunate, with its central position in the proximal carpal row, is subjected to substantial axial and torsional forces during flexion-extension, ulnar and radial deviation and pronation-supination of the wrist (1). Anatomically it is classified into two types based on its relationship to hamate. A type 1 lunate has a single distal articular facet for capitate, whereas a type 2 lunate has an additional medial (ulnar) facet articulating with hamate (2,3). A type 2 lunate with a reported rate of 44–73% in various studies (4–9) has been shown to significantly influence the vascular pattern, ligamentous anatomy, load bearing characteristics and kinematic of carpal bones (2,3,6,9–11). Subsequently, it has been shown that the two variant shapes of lunate are associated with differences in progression and development of several wrist disorders, including hamatolunate impingement (12–14), Kienböck's disease (11,15,16), scapho-trapezio-trapezoid joint degeneration (17), progression to non-union following scaphoid fractures and dorsal intercalated segment instability deformity (18–20). Hamatolunate impingement syndrome is a cause of ulnar sided wrist pain, characterized by degenerative changes at the opposing facets of dorsal and central aspect of proximal pole of hamate and lunate particularly with a medial lunate facet width of 3 mm or wider (6,7,12). Moreover, components of triangular fibrocartilage complex (TFCC), which together with lunotriquetral ligament, play a key role in stabilizing lunate, make up another important and well-documented cause of ulnar sided wrist pain when damaged. The anatomical position of the central disc of TFCC (TFC) immediately proximal to lunate, may render it to various shearing forces and stress during wrist motions, particularly during ulnar deviation. Despite the intricate anatomical relationship and similar clinical findings of hamatolunate impingement and ulnar impaction syndromes, there are only few studies which evaluate the direct influence of lunate morphology on ulnocarpal joint in detail (8,21).

Several MRI and magnetic resonance arthrography studies, correlated with cadaveric dissections have demonstrated

that using MR techniques, lunate morphology and chondral changes at hamatolunate junction can be readily outlined (4,7,8). Especially with the use of higher field strength magnets and multichannel phase array coils, better spatial resolution and signal to noise ratios are achieved making MRI an excellent tool for assessment of wrist (22,23). However, in clinical practice, due to their wide availability, radiographs remain to be the first choice of imaging study for evaluation of various wrist disorders. With an accuracy of 66 % for detection of type 2 lunate, radiographs are far from ideal in morphologic assessment of lunate types, thereby detection of wrists at risk for midcarpal joint degeneration (24). Despite the recognition of clinical and radiological findings and significant implications of type 2 lunate, better criteria are needed to assess the lunate morphology on radiographs.

The main purpose of this study was to evaluate the effects of lunate type on the degenerative changes of TFC. Secondly we sought to define more objective and reproducible methods of assessing lunate type on imaging studies.

Materials and Methods

Ethics committee approval (Approval no: 10-789-19, Date: 27.05.2019) was obtained for this study from the Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee and patient informed consent was waived.

Study Population

Patients between the ages 18 and 65, who had a 3.0 T MRI of the wrist between July 2011 and March 2018 were included in this retrospective study.

Patients with positive or negative ulnar variance on posteroanterior (PA) radiographs, history of wrist surgery, congenital or acquired wrist deformity, inflammatory arthritides, carpal coalition were excluded. Additionally, patients whose MRI scans did not include a 3D dual echo steady state (3D-DESS) sequence, patients who did not have a PA radiograph obtained within six months from the MRI scan, or patients with technically inadequate imaging studies (motion artefacts on MRI, positioning errors on radiographs) were also excluded.

Image Acquisition

All patients were scanned with a 3.0T scanner (Siemens Magnetom Verio, Erlangen Germany) in prone position with their arm extended above the head and hand in pronation ("superman" position) and in isocenter of the scanner, using an 8-channel coil. The wrist MRI protocol included, coronal and axial fast spin echo (FSE) T1-weighted images (TR/TE: 677-400/20-13 ms, averages: 3, bandwidth: 130 kHz, matrix: 384x242-320x256, FOV: 120x120 mm, interslice gap: 0.3 mm), coronal short tau inversion recovery images (TR/TE: 4000/42 ms, TI: 200 ms, averages: 1, bandwidth: 203 kHz, matrix: 256x230, FOV: 120x120 mm, slice thickness: 3 mm, interslice gap: 0.3 mm) coronal fat saturated intermediate weighted (fs-IW) images (TR/TE: 3130/35 ms, averages: 1, bandwidth: 181 kHz, matrix: 256x218, flip angle: 150°, FOV: 120x120 mm, slice thickness: 3 mm, interslice gap: 0.3 mm), sagittal fs-FSE T2-weighted sequence (TR/TE: 3800/69 ms, average: 3, bandwidth: 230 kHz, matrix: 256x192, FOV: 120x120 mm, slice thickness: 3.5 mm, interslice gap: 0.4 mm), T2-W 3D-DESS images (T2-de3d) (TR/TE: 13.4/5.2 ms, matrix: 220x256, FOV: 160x160 mm, NEX: 1, number of slices: 112, slice thickness: 0.8 mm, interslice gap: 0 mm, flip angle: 30° bandwidth: 283 kHz, matrix: 256x192), 2D-T2-W multi-echo data image combination (MEDIC) images (TR/TE: 687/22 ms, slice thickness: 3 mm, interslice gap: 0.3 mm, flip angle: 20, Averages: 1, FOV: 120x120 mm, bandwidth: 250 kHz, matrix: 256x192).

Standard PA radiographs of the wrist were evaluated. When serial radiographs were available, the one with the shortest time interval until the MR scan was used.

Image Analysis

Two musculoskeletal radiologists, one with 5 years of experience (ZA) and the other with more than 20 years of experience (GS) reviewed all the MR images in consensus for lunate morphology, cartilage and subchondral bone changes at opposing facets of lunate and hamate and pathologic changes in TFC.

The lunate types were assessed based on the presence or absence of reciprocal opposing cartilage surfaces on distal lunate and proximal hamate, especially on the dorsal-most aspect of the midcarpal joint on 3D-DESS and T2W-MEDIC images. Cases with reciprocal articular cartilage surfaces in contact with each other were classified as type 2 (Figure 1a), cases in whom lunate and hamate articular cartilages were not in direct contact with each other were classified as type 1 lunate (Figure 1b) wrists.

TFC lesions were evaluated on a binary scale as normal or abnormal. The latter category included any TFC which demonstrated thinning, central defect or perforation with or without associated lunate and/or ulnar surface articular cartilage abnormality, findings of ulnocarpal joint arthrosis (osteophytes, subarticular erosions, sclerosis and cysts) (25).

Articular cartilage irregularity, subchondral cysts, subchondral bone marrow changes on hamatolunate joint facets and TFC lesions were assessed on all FSE sequences but coronal fs-IW images, 3D-DESS images and 2D-MEDIC images were most useful.

The 3D-DESS images were evaluated using multi-planar reconstruction technique when needed.

Two other radiologists with 15 years of experience in general radiology (EP, BG) reviewed PA radiographs in consensus blinded to MRI findings.

On radiographs, following the description of Pfirrmann et al. (8) lunates with a distinguishable concave or straight medial facet for hamate bone were classified as type 2 lunates, and those without were classified as type 1 (Figure 2).

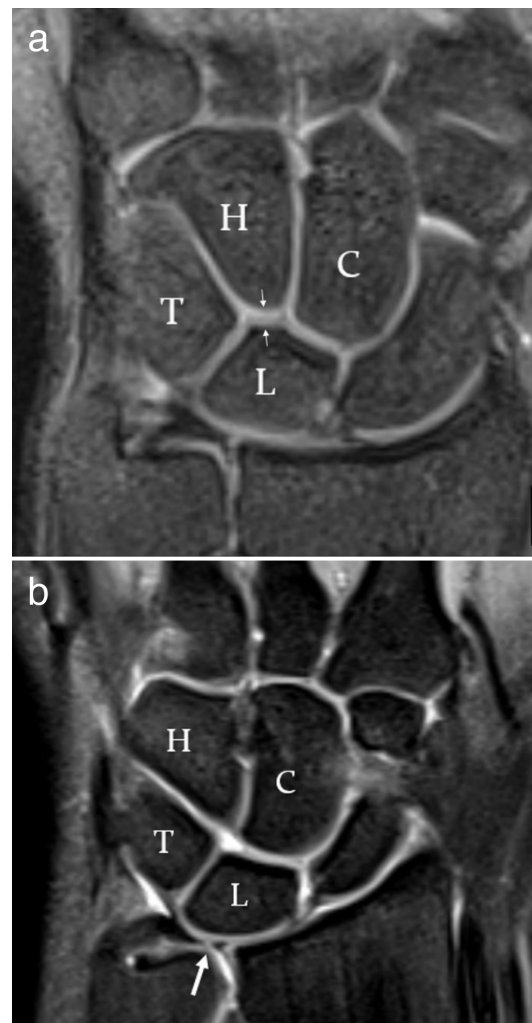


Figure 1: A coronal 3D- DESS image (a) of a patient with a type 2 lunate. Note the abutting articular cartilage surfaces (arrows) of hamate (H) and lunate (L). Coronal IW image (b) of a type 1 lunate wrist where lunate and hamate do not have abutting cartilage surfaces. Note the small perforation on the TFC (arrow)

C: Capitate, T: Triquetrum, TFC: Triangular fibrocartilage, IW: Intermediate weighted

Both group of observers measured the distances between lunate-hamate (H-L) and capitate-triquetrum (C-T) bony surfaces at the widest part of the hamate-lunate interface on coronal 3D-DESS images (Figure 3a, b) and radiographs (Figure 3c, d).

Statistical Analysis

Data was analysed using SPSS (Version 21.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Continuous variables were given as means $\pm$ standard deviation (range), categorical variables were given as frequencies (percentage). For comparison of categorical variables in two independent groups, chi-square and Fisher's exact tests, for continuous variables independent samples t-test and Mann-Whitney U test were used. Receiver operating characteristics (ROC) analysis was used to evaluate the prognostic performance of significant parameters. Based on the area under the curve analysis threshold indices for discrimination of the two types of lunate bone were assessed when applicable using Youden index (sensitivity+specificity-1). Using the ROC curve, optimal cut-off values were defined whereby the maximum combination of sensitivity and specificity was achieved for detection of a type 2 lunate. Pearson's correlation analysis was used to assess the



Figure 2: Posteroanterior radiographs of wrist in two different patients with type 1 (a) and type 2 (b) lunates are shown. Note the pointy tip of proximal pole of hamate in type 1 configuration (arrow in a) and the straight medial lunate facet (open arrow in b) in type 2 configuration, with a more rounded hamate tip

MRI and radiographic evaluations for lunate types. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 118 patients (33 males, 85 females) were included in the study. Mean age was 38.5 ± 13.4 (median: 35, range: 18-74). Type 1 lunate morphology was detected in 25.4% ($n=30$) and type 2 lunate morphology was detected in 74.6% ($n=88$) cases. Table 1 shows the frequencies of lunate types with respect to genders.

Articular surface changes on the proximal pole of hamate showed statistically significant correlation with age and type 2 lunate morphology ($p=0.008$, $p=0.003$ respectively). In 90.5% of patients with articular surface changes on hamate, type 2 lunate was present. Mean ages of patients with normal and pathologic cartilage changes on proximal pole of hamate were 36 ± 1.4 and 43 ± 2.2 respectively.

Articular surface changes on medial facet of lunate showed statistically significant correlation with age ($p=0.003$) but not with lunate types ($p=0.166$). Mean ages of patients with normal and pathologic changes on lunate cartilage were 36.1 ± 1.3 and 45.3 ± 2.6 respectively.

In 88 patients with type 2 lunate, a total of 38 cases (43.2%) presented cartilage irregularities ($n=32$, 36.4%) and subchondral cystic changes ($n=6$, 6.8%) of proximal pole of hamate. Cartilage irregularity ($n=25$, 28.4%) and subchondral cysts ($n=1$, 1.1%) were less common on the medial lunate facet.

The L-H, C-T distances and their ratios (L-H/C-T) significantly correlated with lunate types on both MRI and radiographs. Table 2 demonstrates the results of all measurements and their level of significance for discrimination of type 2 lunates.

There were no statistically significant associations between TFC lesions and lunate types ($p=0.935$); hamate, lunate articular surface changes ($p=0.084$, $p=0.055$ respectively) or C-T distances ($p=0.166$). Patients with pathologic TFC were significantly older than patients with normal TFC ($p < 0.001$).

For gender, no statistically significant correlations were found for lunate types ($p=0.11$); articular surface changes in hamate ($p=0.749$) or lunate ($p=0.437$); TFC lesions ($p=0.369$); H-L distance ($p=0.423$) or C-T distance ($p=0.205$). Age was

Table 1: Distribution and incidence of MRI-based lunate types with respect to gender

Lunate type	Females	Males	Total
Type 1	25 (21.2%)	5 (4.2%)	30 (25.4%)
Type 2	60 (50.8%)	28 (23.7%)	88 (74.6%)
Total	85 (72%)	33 (27.9%)	118 (100%)

MRI: Magnetic resonance imaging

also found to be unrelated to H-L and C-T distances ($p=0.12$, $p=0.453$ respectively).

Using a ROC analysis, optimal cut-off values were defined whereby the maximum combination of sensitivity and specificity was achieved. The results of ROC curve estimates for MRI and radiographic measurements of H-L, C-T distances and their respective ratios are summarized in Table 3. The highest sensitivity and specificity for discrimination of type 2 lunate was observed on MRI with a cut-off value of 0.907 for H-L/C-T distance ratio (95.5% sensitivity and 83.3% specificity). For radiographic measurements, H-L/C-T ratio of 0.75 had higher sensitivity and specificity (75% and 73.3% respectively) to discriminate type 2 lunates than H-L or C-T distances alone.

Hamate-sided cartilage degeneration was significantly correlated with type 2 lunate when H-L/C-T ratio of 0.907 was

used as a threshold to assess lunate types on MRI ($p=0.01$), however no such relationship was observed for radiographic threshold of 0.75 ($p=0.133$). In patients with type 2 lunate C-T distances on MRI did not show statistical correlation with neither hamate-sided nor lunate-sided articular cartilage damage ($p=0.41$, $p=0.603$ respectively).

Pearson's r for correlation between visual assessment of lunate types on MRI and radiographs was 0.048 ($p=0.607$). Using H-L/C-T ratios, MRI and radiographs showed a Pearson's $r=0.361$ ($p<0.001$).

Discussion

In this study, we found no correlations between TFC lesions and lunate types in patients with neutral ulnar variance. Cut-off

Table 2: Mean lunate-hamate, capitate-triquetrum distances, distance ratios and their level of significance in discriminating type 2 lunates on MRI and radiographs

	MRI			Radiographs		
	Type 1	Type 2	p-value	Type 1	Type 2	p-value
Mean L-H $\pm$ SD (mm)	3.4 $\pm$ 0.38	2 $\pm$ 0.05	<0.001	3.3 $\pm$ 0.09	2.7 $\pm$ 0.08	<0.001
Mean C-T $\pm$ SD (mm)	2.7 $\pm$ 0.07	5 $\pm$ 0.12	<0.001	3.4 $\pm$ 0.1	4.5 $\pm$ 0.13	<0.001
LH/CT Ratio $\pm$ SD	1.43 $\pm$ 0.81	0.48 $\pm$ 0.31	<0.001	1.13 $\pm$ 0.71	0.62 $\pm$ 0.11	<0.001

SD: Standard deviation, L-H: Lunate-hamate distance, C-T: Capitate-triquetrum distance

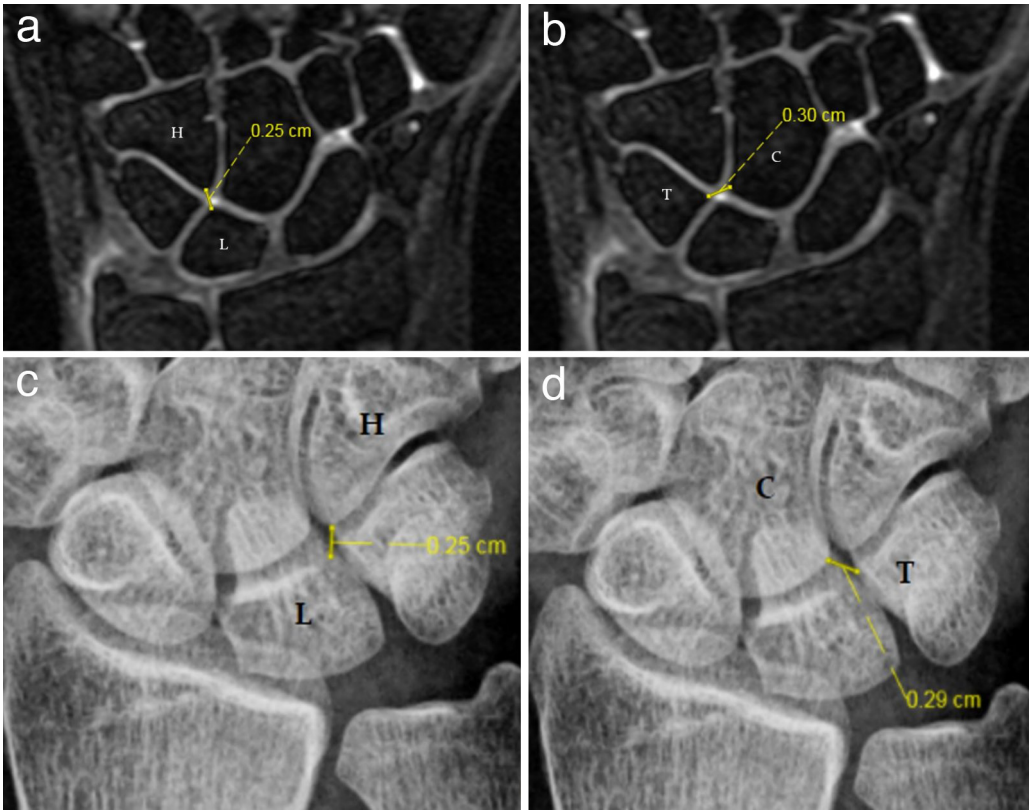


Figure 3: The measurements of lunate (L)- hamate (H) (a) and capitate (C)- triquetrum (T) distances (b) on a 3D-DESS image are shown in a patient with type 1 lunate. Radiographic measurements of lunate (L)- hamate (H) (c) and capitate (C)- triquetrum (T) distances (d) in a patient with type 1 lunate on plain radiograph are shown

Table 3: Cut-off and their respective AUC, sensitivity, specificity values for detection of type 2 lunate based on measurements of distances and their ratios between hamate- lunate and capitate- triquetrum on MRI and radiographs

		Cut-off	AUC (95% CI)	p-value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
MRI	H-L distance (mm)	2.85 mm	0.898 (83.9-95.7)	0.03	90.9	73.3
	C-T distance (MRI) (mm)	3.4 mm	0.952 (91.6-98.9)	<0.001	92	80
	H-L/C-T ratio (MRI)	0.907	0.962 (92.9-99.5)	<0.001	95.5	83.3
X-rays	H-L distance (XR) (mm)	2.95 mm	0.713 (61.3-81.4)	0.001	67	60
	C-T distance (XR) (mm)	4.05 mm	0.801 (71.4-88.8)	<0.001	72.7	73.3
	H-L/C-T ratio (XR)	0.75	0.796 (70.8-88.5)	<0.001	75	73.3

H-L: Hamate-lunate, C-T: Capitate-triquetrum, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, MRI: Magnetic resonance imaging, AUC: Area under the curve

values for H-L/C-T ratio of approximately 0.9 and 0.75 enabled better assessment of type 2 lunate with 95.5% sensitivity, 83.3% specificity and 75% sensitivity and 73.3% specificity for MRI and PA radiographs respectively.

Lunate and TFC are in the focus of the two well-known ulnar-sided painful wrist syndromes, namely hamatolunate impingement and ulnar impaction syndromes. Ulnar impaction syndrome is characterized by chronic impaction between ulnar head, TFCC, lunate and triquetrum, leading to degenerative tear of TFCC, cartilage damage on lunate, triquetrum and ulnar articular surfaces, as well as lunotriquetral ligament injury, resulting in osteoarthritis of ulnocarpal and distal radioulnar joints (14,26-28). Positive ulnar variance and dynamic changes in ulnar variance related to habitual movements and patient's occupation are well-known risk factors (29-31). Using PA radiographs, Park et al. (21) have found that ulnar impaction syndrome is more common in the wrists with a greater C-T distance and higher ulnar coverage ratio in patients with positive ulnar variance. With difference in ligamentous anatomy between the two lunate types, kinematic studies also revealed that a type 2 lunate extends later than type 1 lunate during ulnar deviation, evoking symptoms of ulnar impaction (6,9,21,32). Moreover, it was shown that lunotriquetral interosseous ligament tears were more common in type 2 lunate wrists (8,33). Thus we were surprised by the lack of an association between lunate morphology and degenerative changes in TFC. Further confirming our result, we did not observe any correlation between degenerative changes in TFC and findings of cartilage damage on proximal hamate or medial lunate facets. Our results may be partly explained by the exclusive inclusion of patient with neutral ulnar variance. In their cadaveric study, Pfirrmann et al. (8) have found twice as many TFC lesions in wrists with type 2 lunate but they concluded that due to their small sample size this difference was not statistically significant. Our study, with 118 patients supported their findings.

In this study, using a cartilage sensitive MRI sequence and defining a type 2 lunate whenever abutting articular cartilage surfaces between lunate and hamate are present, we found that

the majority of wrists (74.6%) showed a type 2 morphology, only slightly higher than the highest reported rate of 73% in an earlier study (3). Anatomical studies reveal that medial lunate facet may be as short as 1.2-2 mm (7,8).

With this definition, our aim was to correctly assess all type 2 lunates, including those with very small medial facets. The variations in reported type 1-to type 2 lunate rates in each study may be partially explained by the use of different definitions in different studies. The various methods described in anatomy and radiology literature include direct assessment of an accessory articular facet on lunate apposing hamate bone, measurement of the length of medial lunate facet, measurement of the shortest distance between the C-T distance, presence of an obvious concavity of at least 10% of lunate surface apposing hamate with a concave or a straight articular surface contiguous on at least two consecutive coronal MR images (5,7,8,17,32). All these various definitions suggest that assessing lunate type accurately is not easy. Type 2 lunates with small medial facets are not always identifiable on radiographs or even coronal computed tomography images (11,17,24). Special gradient-echo sequences, namely 2D-MEDIC and 3D-DESS images with a slice thickness of as low as 0.8 mm enabled us to evaluate the lunate - hamate relationship in their entirety.

In order to obtain more objective results, we also performed measurement based assessment of lunate types on MRI and PA radiographs. Earlier studies indicated the use of C-T distance to discriminate type 2 lunates (4,20,21,32), where ≤ 2 mm indicated a type 1 and ≥ 4 mm indicated a type 2 lunate. However, for joints with a C-T distance between 2-4 mm, the researchers defined an intermediate group in which lunate type was indeterminate (32). In their study using MR-arthrography to correlate PA radiographic findings, Park et al. (4) have reported that more than half of their study population (50.7%) was in the intermediate group. In their cadaveric study, Pfirrmann et al. (8) showed 77% occupation of the medial lunate facet and reported that the size of the medial facet is not uniform throughout consecutive coronal images on MR-arthrography. Using a distance ratio of H-L to C-T, we could observe higher sensitivity and specificity to discriminate type 2 lunates on both MRI and PA radiographs.

Yet, our results confirmed that PA radiographs had limited use in morphologic assessment of lunate, as they fail to demonstrate small medial facets (4). Moreover, the medial facet is often larger dorsally and may be completely absent on the most volar side, making the assessment even more challenging due to the 2-dimensionality of the radiographic technique (4,8). In addition to its use in assessing lunate types, the MRI threshold of 0.907 for H-L/C-T ratio was also significantly associated with hamate-sided cartilage injury in our study cohort ($p=0.01$), so this method may be useful to indicate wrists at risk for developing hamatolunate impingement.

Age was a significant factor in degeneration of all three cartilage surfaces we evaluated. Surprisingly, despite observing a close correlation between type 2 morphology and cartilage damage at the proximal pole of hamate similar to earlier researchers, we did not find such a correlation for medial lunate facet (3,5-7). Compared to hamate-sided lesions (43.2%), only 29.5% of the lunates showed chondral damage. We believe this difference could be due to our relatively younger patient cohort (mean age of 38.5 years) as most previous studies were performed on older patient populations (6,8,34).

Study Limitations

Our study has several limitations. Firstly, due to its retrospective design, we could not verify our findings with arthroscopy. However, using the dedicated cartilage sequences which have a high sensitivity and specificity for detection of cartilage lesions, we believe we could make adequate assessments.

Secondly, in order to maximize the accuracy of our findings, we only included lesions of TFC, however other components of TFCC require further studies to be evaluated, preferably using MR-arthrography.

Lastly, by including patients with neutral ulnar variance, and only assessing the PA radiographs we could not test our cut-off values on patients who have positive or negative ulnar variance or correlate our findings on other radiographic projections.

Conclusion

In conclusion, no significant association was found between lunate morphology and degenerative lesions of TFC however, age was significantly associated with degenerative changes of all cartilage surfaces. On 3D gradient-echo images direct abutment of lunate and hamate chondral surfaces may be easily detected which would indicate the presence of a type 2 morphology. When dedicated cartilage-specific MRI sequences are not available, H-L/C-T distance ratios of 0.907 on coronal MR images and 0.75 on PA radiographs could be used to better assess true type 2 lunate morphology.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained for the study by Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee (Approval no: 10-789-19, Date: 27.05.2019).

Informed Consent: Patient informed consent was waived.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Concept: Design: Data Collection and Processing: Analysis or Interpretation: Literature Search: Writing: All authors have contributed equally.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

1. Patterson RM, Nicodemus CL, Viegas SF, et al. High-speed, three-dimensional kinematic analysis of the normal wrist. *J Hand Surg Am.* 1998;23:446-453.
2. Viegas SF. The lunatohamate articulation of the midcarpal joint. *Arthroscopy.* 1990;6:5-10.
3. Viegas SF, Patterson RM, Hokanson JA, et al. Wrist anatomy: Incidence, distribution, and correlation of anatomic variations, tears, and arthrosis. *J Hand Surg Am.* 1993;18:463-475.
4. Park JH, Kang TW, Choi J, et al. Radiographic prediction of lunate morphology in Asians using plain radiographic and capitate-triquetrum distance analyses: Reliability and compatibility with magnetic resonance arthrography (MRA) findings. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20.
5. Viegas SF, Wagner K, Patterson R, et al. Medial (hamate) facet of the lunate. *J Hand Surg Am.* 1990;15:564-571.
6. Nakamura K, Patterson RM, Moritomo H, et al. Type I versus type II lunates: Ligament anatomy and presence of arthrosis. *J Hand Surg Am.* 2001;26:428-436.
7. Malik AM, Schweitzer ME, Culp RW, et al. MR imaging of the type II lunate bone: Frequency, extent, and associated findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:335-338.
8. Pfirrmann CWA, Theumann NH, Chung CB, et al. The hamatolunate facet: Characterization and association with cartilage lesions - Magnetic resonance arthrography and anatomic correlation in cadaveric wrists. *Skeletal Radiol.* 2002;31:451-456.
9. Bain GI, Clithrow HDS, Millar S, et al. The effect of lunate morphology on the 3-dimensional kinematics of the carpus. *J Hand Surg Am.* 2015;40:81-89.e1.
10. Nakamura K, Beppu M, Patterson RM, et al. Motion analysis in two dimensions of radial-ulnar deviation of type I versus type II lunates. *J Hand Surg Am.* 2000;25:877-888.
11. Nakamura K, Beppu M, Matsushita K, et al. Biomechanical Analysis of the Stress Force on Midcarpal Joint in Kienbock's Disease. *Hand Surgery.* 1997;02:101-115.
12. Thurston AJ, Stanley JK. Hamato-lunate impingement: An uncommon cause of ulnar-sided wrist pain. *Arthroscopy.* 2000;16:540-544.
13. Watanabe A, Souza F, Vezeridis PS, et al. Ulnar-sided wrist pain. II. Clinical imaging and treatment. 2010. pp. 837-857.
14. Cerezal La. Imaging findings in ulnar-sided wrist impaction syndromes. *Radiographics.* 2002;22:105-121.

15. Radiographic analysis of anatomical risk factors for Kienböck's disease. *Acta Orthop Belg.* 2004;70:406-409.
16. Rhee PC, Jones DB, Moran SL, et al. The effect of lunate morphology in kienböck disease. *Journal of Hand Surgery.* 2015;40:738-744.
17. McLean JM, Turner PC, Bain GI, et al. An association between lunate morphology and scaphoid-trapezium-trapezoid arthritis. *Journal of Hand Surgery: European Volume.* 2009;34:778-782.
18. Hein RE, Fletcher AN, Tillis RT, et al. Association of Lunate Morphology With Progression to Scaphoid Fracture Nonunion. *Hand.* 2020;17:452-458.
19. Rhee PC, Moran SL, Shin AY. Association Between Lunate Morphology and Carpal Collapse in Cases of Scapholunate Dissociation. *Journal of Hand Surgery.* 2009;34:1633-1639.
20. Kim BJ, Kovacevic D, Lee YM, et al. The role of lunate morphology on scapholunate instability and fracture location in patients treated for scaphoid nonunion. *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery.* 2016;8:175-180.
21. Park JH, Jang WY, Kwak DH, et al. Lunate morphology as a risk factor of idiopathic ulnar impaction syndrome. *Bone Joint J.* 2017;99B:1508-1514.
22. Saupe N. 3-Tesla high-resolution MR imaging of the wrist. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2009;13:29-38.
23. Yoshioka H, Burns JE. Magnetic resonance imaging of triangular fibrocartilage. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35:764-778.
24. Sagerman SD, Hauck RM, Palmer AK. Lunate morphology: Can it be predicted with routine x-ray films. *J Hand Surg Am.* 1995;20:38-41.
25. Oneson SR, Scales LM, Timins ME, et al. MR imaging interpretation of the Palmer classification of triangular fibrocartilage complex lesions. *Radiographics.* 1996;16:97-106.
26. Escobedo EM, Bergman AG, Hunter JC. MR imaging of ulnar impaction. *Skeletal Radiol.* 1995;24:85-90.
27. Friedman SL, Palmer AK. The ulnar impaction syndrome. *Hand Clin.* 1991;7:295-310.
28. Sammer DM, Rizzo M. Ulnar impaction. *Hand Clin.* 2010;26:549-557.
29. Palmer AK, Glisson RR, Werner FW. Ulnar variance determination. *J Hand Surg Am.* 1982;7:376-379.
30. Palmer AK, Glisson RR, Werner FW. Relationship between ulnar variance and triangular fibrocartilage complex thickness. *J Hand Surg Am.* 1984;9:681-683.
31. Tomaino MM. The importance of the pronated grip x-ray view in evaluating ulnar variance. *J Hand Surg Am.* 2000;25:352-357.
32. Galley I, Bain GI, McLean JM. Influence of Lunate Type on Scaphoid Kinematics. *J Hand Surg Am.* 2007;32:842-847.
33. Harley BJ, Werner FW, Boles SD, et al. Arthroscopic resection of arthrosis of the proximal hamate: A clinical and biomechanical study. *J Hand Surg Am.* 2004;29:661-667.
34. McLean JM, Bain GI, Watts AC, et al. Imaging Recognition of Morphological Variants at the Midcarpal Joint. *J Hand Surg Am.* 2009;34:1044-1055.

How Accurately is the Pre-diagnosis of Electroneuromyography in Pediatric Patients?

Pediatric Hastalarda Elektronöromiyografi Ön Teşhisi Ne Kadar Doğru?

© Ece Ünlü, © Damla Cankurtaran, © Zeynep Kırac Ünal, © Nihal Tezel

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Electroneuromyography (ENMG) is a laboratory test commonly used in the diagnosis of neuromuscular diseases, which is a continuation of anamnesis and physical examination. The aim of this study is to analyze accordance between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis in pediatric patients.

Materials and Methods: Patients aged 0-16 years and underwent ENMG examinations between 2016 and 2019 were evaluated retrospectively.

Results: The ENMG results of a total of 526 patients were examined in the study. The mean age of the patients was 10.81 ± 4.31 years. While the pre-diagnosis and the electrophysiological diagnosis were compatible in 32.31% of the patients, incompatibility with the pre-diagnosis was found in 67.69%. While no difference was found between concordant and discordant patients in terms of pre-diagnosis and outcome between genders ($p=0.06$), there was a difference between concordant and non-concordant patients in terms of categorized age and pre-diagnoses ($p=0.01$, $p=0.02$, respectively).

Conclusion: A high discrepancy was found between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis. With more detailed history and clinical examination of pediatric patients, unnecessary requests can be avoided and waiting times of real patients can be shortened.

Key Words: Electromyography, Children, Examination And Diagnoses

Öz

Amaç: Elektronöromiyografi (ENMG), anamnez ve fizik muayenenin devamı niteliğinde olan nöromusküler hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu çalışmanın amacı, çocuk hastalarda ön tanı ile elektrofizyolojik tanı arasındaki uyumu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 0-16 yaş arası olan ve 2016-2019 yılları arasında ENMG tetkikleri yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada toplam 526 hastanın ENMG sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı $10,81 \pm 4,31$ yıl idi. Hastaların %32,31'inde ön tanı ile elektrofizyolojik tanı uyumlu iken, %67,69'unda ön tanı ile uyumsuzluk saptandı. Cinsiyetler arasında ön tanı ve sonuç açısından uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında fark bulunmazken ($p=0,06$), yaş ve ön tanı kategorisi açısından uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında fark vardı ($p=0,01$, $p=0,02$, sırasıyla).

Sonuç: Ön tanı ile elektrofizyolojik tanı arasında yüksek bir tutarsızlık bulundu. Pediatrik hastaların daha detaylı öykü ve klinik muayenesi ile gereksiz isteklerden kaçınılabılır ve gerçek hastaların bekleme süreleri kısaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Elektromiyografi, Çocuklar, Muayene Ve Tanı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Damla Cankurtaran

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 455 81 01 E-mail: damlacengizftr@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6208-3345

Received/Geliş Tarihi: 24.11.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 13.06.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Electroneuromyography (ENMG) is a commonly used laboratory test in the diagnosis of neuromuscular diseases, which is a continuation of anamnesis and physical examination. ENMG examination provides benefits to the clinician such as diagnosis, prognosis, treatment follow-up, treatment selection, and guiding surgery (1). Clinicians need ENMG evaluations in pediatric patients as well as in adult patients (2). Different ENMG techniques such as nerve conduction studies, needle electromyography (EMG), single fiber EMG, evoked potentials, and cascade stimulation used in adult patients can also be applied in the pediatric age group (1,3). ENMG examinations performed in the pediatric patient group contain some differences compared to the adult patient group (2,3). Differences in normal values for each age group, the difference in the spectrum of neuromuscular diseases in the pediatric patient population from the adult population, and the inability to routinely apply standard ENMG protocols due to low tolerance of pediatric patients are some of these differences (2-4). Considering these, the ENMG examination in the pediatric population is a laboratory examination that requires clinical experience. There are studies in the literature examining the compatibility between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis in the pediatric patient population in their own ENMG laboratories (5-8).

Our aim in this study was to evaluate the distribution of examinations in pediatric patients by age, performed between 2016-2019 in our own ENMG laboratory, and to evaluate the accordance between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis.

Materials and Methods

This study was approved by the Local Institutional Ethics Committee of University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (approval date: 23.12.2019; approval number: 78/01) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines. In this study, ENMGs, performed on children under 16 years of age in the ENMG laboratory of the physical medicine and rehabilitation clinic of our hospital between 2016-2019, were examined. The age of the patients and the year in which the test was performed were noted from their files. Pre-diagnoses were divided into anterior horn motor neuron disease (MND), radiculopathy, plexopathy, peripheral nerve lesion, polyneuropathy (PP), entrapment neuropathy of lower-upper extremity, myopathy, neuromuscular junction disease, facial paralysis, and Guillain-Barre syndrome (GBS). The patients were divided into 0-2 years, 3-6 years, and 7-16 years and pre-diagnosis frequency in these age groups were examined. The accordance between the pre-diagnosis and the diagnosis after ENMG was examined.

Statistical Analysis

Statistical analyzes were made using the SPSS 20.0 program. The chi-square test was used for examining statistical analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The ENMG results of 526 patients in total were examined in the study. The mean age of the patients was 10.81 ± 4.31 . Two hundred and thirty-three of the patients (44.3%) were female and 293 (55.7%) were male. Twenty-eight (5.3%) of the ENMG examinations were performed on patients between 0-2 years, 97 (18.4%) on 3-6 years, and 401 (76.2%) on 7-16 years old patients. The distribution of ENMG numbers by age was shown in Figure 1. Accordingly, ENMG was applied mostly to patients aged 15 years [71 (13.5%)], followed by patients aged 16 years [60 (11.4%)] and 13 years [55 (10.5%)], respectively. The distribution of ENMG numbers made by years was shown in Figure 2. ENMG was administered to 83 (15.8%) patients in the pediatric age group in 2016, 129 (24.5%) in 2017, 211 (40.1%) in 2018 and 103 (19.6%) in 2019.

The distribution of ENMGs according to pre-diagnoses was shown in Table 1. In our laboratory, ENMG examination was mostly performed with a pre-diagnosis of purine nucleoside phosphorylase (PNP) at a rate of 50.7%. The most common pre-diagnosis (32.1%) in patients aged 0-2 years is plexopathy. In patients between the ages of 2-6 and 7-16, the most common pre-diagnosis was PNP with rates of 42.2% and 54.3%, respectively.

The accordance between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis and diagnoses after electrophysiological examination were shown in Table 2. One EMNG was performed with the pre-diagnosis of MND, and it was found to be 100% compatible with the pre-diagnosis. A total of 20 patients were evaluated with the pre-diagnosis of radiculopathy and 23.8% were found to be compatible with the

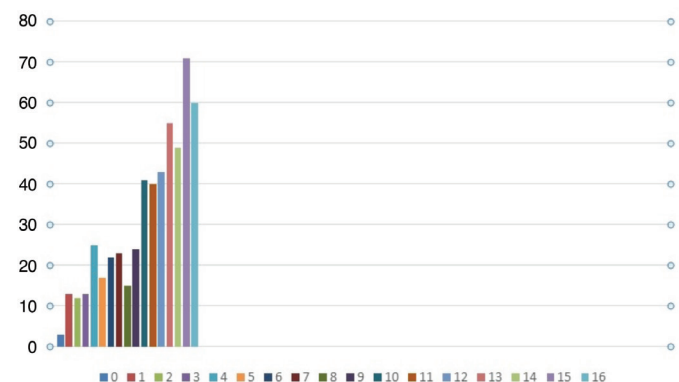


Figure 1: Distribution of ENMG numbers by age
ENMG: Electroneuromyography

pre-diagnosis; while the electrophysiological examination of the patients who presented with this pre-diagnosis revealed that 66.7% had normal results, 4.8% had plexus damage, and 4.8% had entrapment neuropathy. Twenty patients who presented with a pre-diagnosis of plexopathy were examined, 14 patients (74.1%) obtained a result consistent with the pre-diagnosis, while 5 (18.5%) patients had normal results and 1 (7.4%) patient had a peripheral nerve lesion. Sixty-six of the patients were evaluated with a pre-diagnosis of peripheral nerve lesion and an electrophysiological diagnosis compatible with the pre-diagnosis was found at a rate of 63.6%. The results of 21 (31.8%) incompatible patients were found to be normal, 1 (1.5%) had radiculopathy, and 2 (3%) had entrapment neuropathy.

Two hundred and sixty-seven patients were evaluated with PNP pre-diagnosis, and PNP was detected in 42 patients (15.73%). The result was normal in 214 (80.1%) of these

patients, radiculopathy in 2 (0.7%), peripheral nerve lesion in 2 (0.7%), myopathy in 5 (1.9%), and entrapment neuropathy in 2 patients (0.7%) were determined. As a result, 84.2% of the patients were found to be inconsistent with the pre-diagnosis after the electrophysiological examination.

Thirty-eight of the patients were referred to our laboratory with a pre-diagnosis of myopathy and results consistent with the pre-diagnosis were obtained in 9 (23%) patients; the results of 23 (60.52%) of the patients referred with this pre-diagnosis were normal, and PNP was found in 6 (15.78) of them.

Electrophysiological diagnosis compatible with the pre-diagnosis was found in 18.8% of entrapment neuropathy of the upper extremity and in 66.8% of entrapment neuropathy of the lower extremity. 58.6% of the patients referred with the pre-diagnosis of GBS had a normal result; on the other hand, 41.37% of patients had electrophysiological findings compatible with GBS.

Among the years examined, 335 (63.7%) of EMNG examinations performed with any pre-diagnosis were found to be normal. While the pre-diagnosis and the electrophysiological diagnosis were compatible in 32.31% of patients, incompatibility with the pre-diagnosis was found in 67.69%.

In the chi-square analysis, no difference was found between concordant and discordant patients in terms of pre-diagnosis and outcome between genders ($p=0.06$), while there was a difference between concordant and non-concordant patients in terms of categorized age and pre-diagnoses ($p=0.01$, $p=0.02$, respectively).

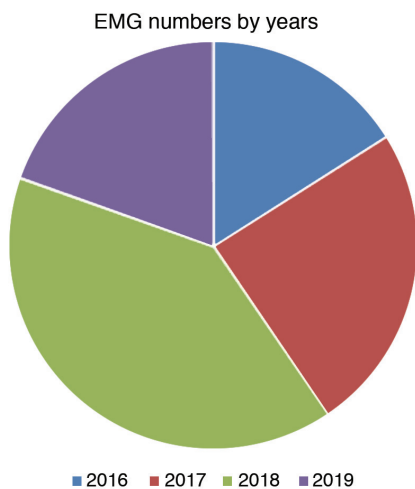


Figure 2: Distribution of ENMG numbers by years
ENMG: Electroneuromyography

Discussion

This study examines the distribution of EMNG studies conducted in the pediatric patient population between 2016

Table 1: Pre-diagnoses by age

	Total N=526	0-2 years N=28	2-6 years N=97	7-16 years N=401
MND	1 (0.2%)			1 (0.2%)
Radiculopathy	21 (4%)	2 (7.1%)	4 (4.1%)	15 (3.7%)
Plexus damage	27 (5.1%)	9 (32.1%)	6 (6.2%)	12 (3.0%)
Traumatic peripheral nerve lesion	66 (12.5%)		19 (19.6%)	47 (11.7%)
PNP	267 (50.7%)	7 (25%)	41 (42.2%)	219 (54.6%)
Myopathy	39 (7.4%)	5 (17.9%)	6 (6.2%)	28 (7%)
Myopathy + neuropathy	10 (1.9%)		5 (5.2%)	5 (1.2%)
Facial Palsy	15 (2.9%)		4 (4.1%)	11 (2.7%)
Entrapment neuropathy of the upper extremity	32 (6.1%)		1 (1%)	31 (7.7%)
Entrapment neuropathy of the lower extremity	19 (3.6%)			19 (4.7%)
GBS	29 (5.5%)	5 (17.9%)	11 (11.3%)	13 (3.2%)

MND: Motor neuron disease, GBS: Guillain-Barre syndrome, PNP: Purine nucleoside phosphorylase

and 2019 in our clinic according to age, age groups, pre-diagnoses, and the consistency between pre-diagnoses and electrophysiological diagnoses based on each pre-diagnosis.

In our study, it was observed that most pediatric patients who applied to our electrophysiology laboratory for ENMG examination were patients between the ages of 7-16. PNP was the most common pre-diagnosis in all pediatric patients and with this pre-diagnosis, patients between 2-6 years and 7-16 years of age were referred to the clinic most frequently. On the other hand, the situation was found to be slightly different between the ages of 0-2, the most common pre-diagnosis in this age group was found to be plexopathy. 67.69% of ENMG examinations performed between these years were found to be inconsistent with the pre-diagnosis. When the pre-diagnoses are examined separately, a high rate of non-compliance is observed, especially in patients referred to the laboratory with a PNP pre-diagnosis.

ENMG applications in pediatric patients are evaluations that require clinical experience and can be guiding in the diagnosis, treatment planning, and follow-up (9). Due to difficulties such as the difference in normal values in every age group due to the incomplete development of the nervous system, difficulties of working in smaller areas, and the limited tolerance of the pediatric patient group, it is aimed to reach the most information with the least pain by going beyond the protocols applied in adults from time to time (10).

In a study examining EMNG applications in adults in our country, the most common pre-diagnoses in adults were carpal tunnel syndrome, PNP, and radiculopathy (11). In a study by Yagci et al. (5) in which they shared their own electrophysiological experiences in a group of pediatric patients, the most common pre-diagnosis was plexopathy, flaccid infant, and spinal atrophy during the infancy and toddler period, while PP and peripheral nerve damage were found to be the most common pre-diagnosis in later ages. In another study conducted in our country, the frequency of electrophysiological diagnoses in the pediatric

Table 2: Compatibility between clinical pre-diagnoses and electrophysiological diagnoses

	Compatible		Incompatible	
	N	%	N	%
MND	1	100%		
Radiculopathy	5	23.8%	Normal	14 (66.7%)
			Plexus	1 (4.8%)
			Entrapment neuropathy	1 (4.8%)
Plexopathy	20	74.1%	Normal	5 (18.5%)
			Peripheral nerve lesion	2 (7.4%)
Traumatic peripheral nerve lesion	42	63.6%	Normal	21 (31.8%)
			Radiculopathy	1 (1.5%)
			Entrapment neuropathy	2 (3%)
PNP	42	15.73%	225	(84.2%)
			Normal	213 (80.1%)
			Radiculopathy	2 (0.7%)
			Peripheral nerve lesion	2 (0.7%)
			Myopathy	5 (1.9%)
			Entrapment neuropathy	2 (0.7%)
Myopathy	9	(23.6%)	Normal	24 (60.52%)
			PNP	6 (15.78%)
Myopathy + neuropathy	Myopathy	1 (10%)	Normal	8 (80%)
	PNP	1 (10%)		
Facial palsy	13	(86.7%)	Normal	2 (13.3%)
Entrapment neuropathy of the upper extremity	6	18.8%	Normal	25 (78.1%)
			Peripheral nerve lesion	1 (3.1%)
Entrapment neuropathy of the lower extremity	12	66.8%	Normal	6 (27.8%)
			Radiculopathy	1 (5.6)
GBS	12	41.37%	Normal	17 (58.6%)

MND: Motor neuron disease, PNP: Purine nucleoside phosphorylase, GBS: Guillain-Barre syndrome

patient population was examined according to age groups, and the most common diagnosis was found to be plexopathy between the ages of 0-5, myopathy between the ages of 6-10 and PP between the ages of 11-16 (8).

In our study, we found that plexopathy was the most common between the ages of 0-2, and children between the ages of 2-6 and 7-16 years were most frequently examined with a pre-diagnosis of PP and peripheral nerve lesion. Although this situation is similar to other studies conducted in the pediatric patient group, it shows that pediatric patients apply to the ENMG laboratory with quite different pre-diagnoses from studies conducted with adults.

Looking at the distribution of ENMG numbers by age, it was observed that more EMNG examinations were performed at younger ages in two studies (5,8). More children between the ages of 7-16 years were studied in our laboratory. The reason for this difference can be attributed to the difference between hospitals in the age spectrum of children referred to our laboratory.

In a study conducted with adult patients, 49.1% of the ENMG results were found to be compatible with the pre-diagnosis (7). In another study examining the consistency between clinical and electrophysiological diagnoses in adult patients, the pre-diagnosis and result compatibility was found to be 53.6% (8).

In a study conducted on a pediatric patient population, this rate was found to be higher than in adults, as 60%; compatibility of more than 60% was found in disease groups such as brachial plexopathy, facial nerve damage, GBS, PP, and radiculopathy (5).

In a study by Hellmann et al. (6), evaluating the electrophysiological examination of 468 children, 98% of all diagnostic groups, 99.5% of neurogenic diseases, and 80% of myogenic diseases were found to be consistent with pre-diagnosis.

In our study, the pre-diagnosis/electrophysiological diagnosis ratio was found to be quite low (32.31%). Low compatibility with the diagnosis was found in the cases with pre-diagnoses of PNP, radiculopathy, myopathy, and entrapment neuropathy of the upper extremity (15.73%, 23.8%, 23.6%, 18.8% respectively); a high compliance rate was found for MND, plexopathy, peripheral nerve lesions and entrapment neuropathy of the lower extremity (100%, 74.1%, 63.6%, 66.8%).

Yagci et al. (5) had 20 patients with a prediagnosis of PNP and found that the consistency between the referral diagnosis and the post-ENMG diagnosis was 78.6%. Also, Komur et al. (7) had found of consistency 59 of 104 patients with prediagnosis of PNP.

In particular, we think that the low compliance rate of our PNP pre-diagnosis with our electrophysiological diagnosis was due to the referral of pediatric patients with diabetes to

our laboratory for PNP screening at that time. We think that, before the referral of pediatric patients with diabetes for screening, questioning the neuropathic symptoms may prevent unnecessary ENMG examinations in these patients.

In our study, compliance with the pre-diagnosis/electrophysiological diagnosis was found to be lower in the patient group referred with the pre-diagnosis of GBS compared to the studies in the literature (5). ENMG may be as normal, especially in the first week of GBS. Since GBS is easy to diagnose clinically, we expected a higher compliance rate with pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis. We think that one of the reason of our low compliance with the pre-diagnosis in patients with GBS pre-diagnosis, it may be that the ENMG examination was performed within first week.

Examination findings may be confused with each other in patients with myelitis and GBS. Clinicians sometimes refer to ENMG examinations when myelitis and GBS cannot be distinguished by clinical examination. We think that another reason for the low compliance rate in patients with a pre-diagnosis of GBS is that clinicians refer to the ENMG laboratory with a pre-diagnosis of GBS in patients whose clinical examination cannot distinguish between GBS or myelitis.

Another group in which we found a low compliance rate compared to the literature is patients with a pre-diagnosis of plexopathy. The number of patients in the 0-2 years of age is very low with only 28 patients; in this age group plexopathy is the most consistent diagnosis before and after ENMG as addressed in other studies. As this study has a low number of patients in this age group, the chance of consistency will be lower because plexopathy is very easy to diagnose on neurological examination.

In a retrospective study of Türkel et al. (11) with ENMG examinations in adult patients, it was found that the correlation between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis changes significantly according to the pre-diagnosis.

It was stated that the consistency between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis in pediatric patients did not differ by age groups and gender (5). In our study, although the consistency between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis did not differ between genders, it was found that there was a difference according to age groups and pre-diagnoses. In our study, the emergence of such a different result can be attributed to the fact that the electrophysiological detection of PNP in patients presenting with a pre-diagnosis of PNP was at a very low rate, the fact that a larger proportion of the patient group was evaluated with the pre-diagnosis of PNP and also the number of patients in the 7-16 age group was high.

Study Limitations

We think that the retrospective nature of our study may create some limitations that may affect the results, so we think that prospective studies are required, especially in the pediatric patient group. Another limitation is that when planning the study, patients with or without symptoms were not separated, and patients were included in the study whether or not they had symptoms. We think that this situation affects consistency between pre-diagnosis and electrophysiological diagnosis rates, especially in the PNP group. Our advice to researchers is to consider this issue in future studies.

Conclusion

As a result of our study with a high participation number, the spectrum of neuromuscular diseases in the pediatric patient group is quite different from that of adults. Electrophysiological diagnoses of children referred for ENMG examinations were largely incompatible with their pre-diagnoses. Considering this situation and the difficulty of the electrophysiological examinations mentioned above in pediatric patients, these patients can be evaluated more accurately with more accurate pre-diagnoses by performing detailed history and physical examination before the electrophysiological examination. Hereby, unnecessary investigations can be reduced and children who really need this evaluation can be diagnosed faster and their treatment can be started earlier.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (approval date: 23.12.2019; approval number: 78/01).

Informed Consent: This study was a retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ü., D.C., Z.K.Ü., N.T., Concept: E.Ü., D.C., Z.K.Ü., N.T., Design: E.Ü., D.C., Z.K.Ü., N.T., Data

Collection or Processing: D.C., Z.K.Ü., Analysis or Interpretation: E.Ü., D.C., Z.K.Ü., N.T., Literature Search: D.C., Z.K.Ü., Writing: E.Ü., D.C., Z.K.Ü., N.T.

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

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Shapiro BE, Katirji B, Preston DC. Clinical electromyography. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro EB (ed) Neuromuscular disorders in clinical practice. Boston, Butterworth-Heinemann; 2002.
2. Nelson MR. The changing role of pediatric electrodiagnosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003;14:435-443.
3. Stålberg E, van Dijk H, Falck B, et al. Standards for quantification of EMG and neurography. Clin Neurophysiol. 2019;130:1688-1729.
4. Pitt MC. Nerve conduction studies and needle EMG in very small children. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:285-291.
5. Yagci I, Ofluoglu D, Gunduz H, et al. Pediatrik Olgularda Klinik Ön Tanı ve Elektrofizyolojik Tanıların Uyumu. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2008;54:92-95.
6. Hellmann M, von Kleist-Retzow JC, Haupt WF, et al. Diagnostic value of electromyography in children and adolescents. J Clin Neurophysiol. 2005;22:43-48.
7. Komur M, Okuyaz C, Makharoblidze K. Consistency between referral diagnosis and post-ENMG diagnosis in children. J Pak Med Assoc. 2014;64:179-183.
8. Orhan EK, Kiraç LB, DİKmen PY, et al. Electromyography in Pediatric Population. Noro Psikiyatr Ars. 2018;55:36-39.
9. Kang PB. Pediatric nerve conduction studies and EMG. The clinical neurophysiology primer. Springer. 2014; 369-389.
10. Mc Donald CM. Pediatric rehabilitation: principles and practice. In: Alexander MA, Matthews DJ (ed) Electrodiagnosis in pediatrics. New York: Demos Medical Publishing.; 2014. p. 113-152.
11. Türkel Y, Sandikci U, Er D, et al. How Compatible is Clinical Diagnosis with Electrophysiology?. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2014;5:366-368.

Clinical Profile of Late-Infantile and Juvenile Metachromatic Leukodystrophy: A Retrospective Study

Geç İnfantil ve Jüvenil Metakromatik Lökodistrofinin Klinik Özellikleri: Retrospektif Bir Çalışma

© Ceren Günbey¹, © Didem Ardıçlı^{1*}, © Kader Karlı Oğuz², © Meral Topçu^{1†}

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

^{*}Didem Ardıçlı is currently at Ankara Bilkent City Hospital, Department of Pediatric Neurology.

[†]Meral Topçu is retired from Hacettepe University Faculty of Medicine.

Abstract

Objectives: Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a glycosphingolipid storage disease leading to demyelination and neurological impairment. Based on the age at onset, late-infantile, juvenile, and adult forms are defined. In this study, our aim was to define the clinical characteristics in late-infantile and juvenile forms.

Materials and Methods: Twelve children with either late-infantile or juvenile form of MLD were enrolled. Patient records were retrospectively analyzed to gather demographic, clinical, laboratory, and imaging data.

Results: Patients had a median age of 2 years (1.5-15) at the onset of symptom. Five (41.7%) patients had family history of MLD. Seven (58.3%) children were diagnosed as late-infantile form while 5 (41.7%) children were classified as juvenile form. In the late-infantile group, gait impairment (7/7, 100%) was the primary symptom, whereas behavioral/cognitive impairment (4/5, 80%) predominated the juvenile group. Eleven patients (91.7%) had cognitive impairment at the time of admission. Only one patient (8.3%) had epilepsy. While none of the patients in the juvenile group lost ambulation in follow-up, all late-infantile patients were non-ambulatory at their most recent visits.

Conclusion: Our findings, along with those of other studies, support the diverse clinical picture of these two types of MLD. It is essential to recognize the age-specific signs to make an early diagnosis of MLD. Our findings suggest that MLD should be thoroughly investigated in children with a neurodegenerative course. Moreover, siblings of MLD patients should also be carefully evaluated.

Key Words: Metachromatic Leukodystrophy, Late-Infantile, Juvenile, Children

Öz

Amaç: Metakromatik lökodistrofi (MLD), demiyelinizasyona ve nörolojik etkilenmeye yol açan bir glikosfingolipid depo hastalığıdır. Semptomların başlangıç yaşına göre geç infantil, jüvenil ve yetişkin formlara ayrılır. Bu çalışmada geç infantil ve jüvenil formların klinik özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Geç infantil veya jüvenil MLD tanısını almış on iki çocuk bu çalışmaya dahil edildi. Demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların semptom başlangıcında ortalama yaşı 2 (1,5-15) yıldır. Beş (%41,7) hastanın ailesinde MLD öyküsü vardı. Yedi (%58,3) çocuk geç infantil form, 5 (%41,7) çocuk ise jüvenil form olarak sınıflandırıldı. Geç infantil grupta yürüme bozukluğu (7/7, %100) ana semptom iken, jüvenil grupta davranışsal/bilişsel bozukluk (4/5, %80) en yaygın semptomdu. Başvuru sırasında 11 hastada (%91,7) bilişsel etkilenme vardı. Bir hasta (%8,3) epilepsi tanısı aldı. Jüvenil gruptaki hastalar kontrollerde hala ambulator iken, geç infantil gruptaki çocukların hiçbiri son kontrolde yürüyemiyordu.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ceren Günbey

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 305 11 65 E-mail: cerengunbey06@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2244-828X

Received/Geliş Tarihi: 17.07.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 01.11.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Sonuç: Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızın sonuçları geç infantil veya juvenil MLD formlarının birbirlerinden farklı bir klinik seyir izlediğini göstermiştir. Erken teşhis için yaşa özgü belirtileri tanımak önemlidir. Bulgularımız, nörodejeneratif seyirli hastalık gösteren çocuklarda MLD'nin kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, MLD hastalarının kardeşleri de dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metakromatik Lökodistrofi, Geç Infantil, Juvenil, Çocuk

Introduction

Leukodystrophies are rare disorders that cause central nervous system impairment as well as peripheral nerve involvement in some cases. In the latest revision of white matter disorders, 30 disorders have been defined as primer leukodystrophies (1). Among this group, metachromatic leukodystrophy (MLD) is relatively common with varying range of prevalence (1/40,000–160,000) (2). MLD is an autosomal recessively inherited lysosomal storage disease. Mutations of the arylsulfatase A (ARSA) gene cause arylsulfatase A (ASA) deficiency, and much less frequently, mutations of *prosaposin* (PSAP) gene cause saposin B deficiency, both of which result in impaired enzymatic hydrolysis of sulfatide in MLD (3). Accumulated sulfatides lead to demyelination and neurodegeneration (3).

MLD is classified into late-infantile, juvenile, and adult types based on the age at disease onset. First manifestations appear around the age of two, between the ages of three and sixteen, and after the age of sixteen in late-infantile, juvenile, and adult types respectively (4). Clinical characteristics vary widely in different forms (5). The main hallmark of late-infantile type is rapid worsening in gross motor functions along with cognitive decline and gait disturbances (5,6). The juvenile type is characterized by deterioration in executive functions and linguistic skills, as well as new-onset attention problems and behavioral changes, accompanying ataxia and a relatively slow progressive gross-motor/fine-motor impairment (5,7). Cognitive and psychiatric impairments are the prominent features in adult-onset form which are less frequently followed by gait disturbances and polyneuropathy (2,8). Given high variability of first symptoms and disease course between subtypes and within subtypes, we aimed to present the clinical characteristics of MLD patients in this study.

Materials and Methods

Twelve patients with a late-infantile or juvenile form of MLD admitted to our hospital between May 2010–May 2017 were included in this study. Patient records were retrospectively reviewed to collect data on demographic, clinical, laboratory and imaging results. MLD was diagnosed based on ASA deficiency in all patients together with typical clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features. Molecular analysis of ARSA gene was available in a limited number of patients. The time when the first neurologic, cognitive, or behavioral impairment

occurred was defined as disease onset. For late-infantile form, the age of onset was defined as less than 30 months, and for juvenile form it was defined as 30 months to less than 16 years (5). The comprehensive biochemical and immunologic investigations of some of the patients were reported previously (9,10). This study was approved by the ethical committee of the Hacettepe University Faculty of Medicine (acceptance number: 17/511-21 and date: 13.06.2017).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed with the SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) program. Basic descriptive statistics were expressed with median, minimum, and maximum value.

Results

A total 12 patients (F/M: 4/8) were enrolled in this study (Table 1). The consanguinity rate among the study participants was 83.3%. Six (50%) patients had family history of MLD. Patients had a median age of 2.15 years (1.5–15) at disease onset. Patients were categorized based on age at onset as late-infantile in 7 (58.3%) and juvenile in 5 (41.7%). Gait impairment (7/7, 100%) was the main symptom in late-infantile group whereas behavioral/cognitive impairment (4/5, 80%) was the most common symptom in juvenile group. One patient in juvenile group (patient 9) was admitted as her older sibling had MLD. She had no evident complaint, though a slight difficulty in tandem walking and tremor were noted in our comprehensive neurological exam. Eleven children (91.7%) had cognitive impairment on admission. Only one case (patient 6) (8.3%) presented with seizures. Enzyme analysis showed low ASA levels (range: 1–9 $\mu\text{mol/g}$ protein/h, normal: 50–990 $\mu\text{mol/g}$ protein/h) and MRIs were compatible with MLD in all patients (Figure 1). Six patients (50%) had electroneuromyography study which showed demyelinating sensorimotor polyneuropathy. Five patients (41.7%) underwent molecular analysis. Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) has been performed for two patients in juvenile group (patient 9 and 12).

Two patients in the late-infantile group had only an initial examination and did not attend any follow-up visits. Their medical reports revealed that they had died. For rest of the patients, last visits were performed at a median age of 8 years (2.5–18) and 5/10 (50%) patients were non-ambulatory in the last visit. They lost ambulation between 2–5 years of age. None

Table 1: Summary of clinical findings in individuals with MLD

Patient ID/ gender	Family history	Age of onset	First symptom(s)	Age at diagnosis	ASA activity	Disease causing mutation	Cognitive status at diagnosis	Age at loss of ambulation	Age at last visit	Clinical status at last visit
Late Infantile										
1/M	-	1.5	Frequent falls	3	4	ARSA: c.465 + 1G > A Homozygous	Mild impairment	2	3.5	No head control, sitting with or without support, and speech
2/M	+	1.5	Motor delay	2	7.7	NA	Moderate impairment	Never walked without support	NA	NA (exitus)
3/M	+	1.5	Unsteady gait	2	3	NA	Moderate impairment	2	2.5	Preserve head control and sitting with support, able to speak few words
4/M	+	1.5	Motor delay	2.5	4	NA	Mild impairment	Never walked without support	NA	NA (exitus)
5/M	-	1.5	Frequent falls	3	2	NA	Mild impairment	3	4.5	No head control, sits with support, unable to speak (exitus)
6/M	-	2	Frequent falls	7	4	ARSA: c.979G>A Homozygous	Moderate impairment	5	7.5	Preserve head control and sitting with support, unable to speak, frequent seizures (exitus)
7/M	-	2.3	Frequent falls	4	3	ARSA: c.893G>A Homozygous	Mild impairment	3	10.7	No head control, sitting with or without support, and speech
Juvenile										
8/M	+	3	Behavioral disturbances	8	2	NA	Moderate impairment	-	9	Cognitive problems, ataxia, tremor
9/F	+	3.5	No complaint (family history)	3.5	4	NA	Normal IQ	-	7.2	No cognitive decline, wide based gait, tremor
10/F	-	7	Frequent falls, decline in school performance	9.5	5.25	ARSA: c.868C>T Homozygous	Mild impairment	-	10	Cognitive problems, difficulty in walking on heels, tremor
11/F	+	7.9	Behavioral disturbances, unsteady gait	8	1	NA	Mild impairment	-	8.5	Cognitive problems, ataxia, tremor
12/F	-	15	Behavioral disturbances, decline in school performance	17	9	ARSA: c.473G>A Homozygous	Moderate impairment	-	18	Cognitive problems, ataxia, tremor
*All ages are reported by years, **M: Male, F: Female, ***NA: Not applicable, ****ASA: Arylsulfatase A (normal range: 50-990 µmol/g protein/h)										

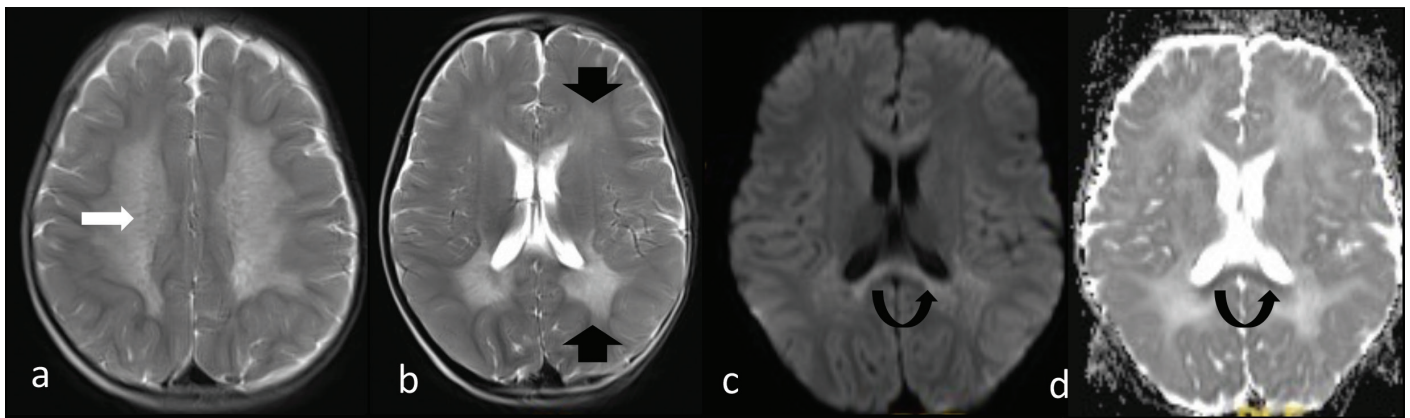


Figure 1: Axial MR images of patient 5; **a-b:** The typical pattern of distribution of white matter hyperintensity in T2 weighted images (black arrows), tigroid pattern formed from T2 hypointense stripes and dots in the background of diffuse hyperintensity (white arrow); **c-d:** restricted diffusion within the splenium of the corpus callosum (black arrows)

of the patients in the juvenile group lost ambulation. Two out of 10 (20%) died on follow-up (patient 5 and 6).

Discussion

Sulfatide accumulation impairs both the peripheral and central nervous systems in MLD. Increased sulfatides disrupt glial cells, cause myelin sheath instability, and possibly trigger inflammatory processes, all of which lead to progressive demyelination (2,11). Beside glial cells, neurons are also assumed to be affected (2,11). Damage in the peripheral and central nervous systems manifests motor and cognitive/behavioral problems in late-infantile and juvenile forms. In our study, the initial symptom of late-infantile group was gait disturbance. Other studies also showed patients with late-infantile form had prominent gross motor dysfunction or regression at the time of diagnosis, following cognitive/language impairment, with a rapid decline (6,12).

Our patients did not have consecutive cognitive assessments, so we are unable to remark on cognitive decline; however, they demonstrated severe motor deterioration, and those who could walk lost ambulation between the ages of 2 and 5 years. Kehrer et al. (5) also noted the progressive impairment of gross motor functions and showed loss of any locomotion as well as loss of any head and trunk control before 40 months of age.

Juvenile MLD mainly manifests by impaired executive functioning and new onset psychiatric symptoms. Gross motor and fine motor dysfunctions are less frequently observed at initial presentation of juvenile MLD. Furthermore, motor deterioration is slower compared to late-infantile MLD (5,13). In our study, behavioral and cognitive problems were prominent symptoms in juvenile MLD patients with slight gross motor and fine motor impairment in some. On follow-up, all were able to walk without support.

Patients with MLD may have many comorbidities such as feeding difficulties, malnutrition, sleep and pain problems as well as seizures. These comorbidities might be overlooked in some patients if not queried (14). Adang et al. (15) pointed out the importance of multidisciplinary approach in the management and prevention of these comorbidities on their consensus statement. One patient suffered from seizures in our study. Epilepsy is frequent in MLD (13,16,17). In management of epilepsy, no specific anti-seizure drug is recommended. However, the use of anti-seizure medications which may cause direct bone marrow suppression should be avoided in children who are about to undergo or have recently had bone marrow transplantation (14).

Peripheral neuropathy may be prominent at initial presentation of MLD. Bindu et al. (16) showed broadcast hypomyelination accompanying aberrant myelin configuration and remodeling, moreover lamellar and prismatic tuff stone inclusions in both Schwann cell cytoplasm and endoneurium on light and electron microscopic examination, respectively, in sural nerve biopsies of late-infantile form of MLD. Beside polyneuropathy, neuropathic pain and neurogenic bladder dysfunction may develop in follow-up (18). In our cohort, no patient suffered from peripheral neuropathy symptoms such as neuropathic pain, bladder dysfunction which may not have been questioned during the severe course of the disease.

No curative therapy is available in MLD. Hematopoietic stem cell transplantation is a treatment option for presymptomatic or early symptomatic MLD. Studies in these subgroups have revealed less pronounced disease progression, with some patients experiencing disease stabilization after HSCT. Consequently, children should indeed be carefully accounted for HSCT (19,20). However, HSCT's therapeutic effectiveness for peripheral nervous system symptoms pales in comparison to that for central nervous system symptoms (2,18). Intrathecal

enzyme replacement, direct injection of adeno-associated virus-based vectors and hematopoietic stem cell-based gene therapies have been studied in MLD. Despite being considered promising novel procedures, none of them have been widely approved for clinical use (21-23). In our series, two children underwent HSCT. Patient 9 had no marked complaints; she was admitted to the hospital due to a positive family history of MLD. A detailed neurological assessment revealed mild deterioration in tandem gait and tremor. Patient 12 presented with behavioral changes and cognitive decline that had progressed over previous years. The patient 9 received allogeneic bone marrow transplantation from her sibling. This treatment was not recommended for patient 12 in our center. However, the family insisted on the procedure. As a result, the transplant was performed from an unrelated donor in an outside institution. The follow-up period of both patients is limited, both patients are stable.

Study Limitations

This study has several limitations because of the retrospective nature, relatively small sample size and short follow-up time frame. One of the major limitations of this study was insufficient data regarding classification of motor functions. None of the patients had formal motor assessment tests on admission or follow-up. Evaluation of cognitive status was limited to IQ measurement or clinical judgment, lacking specific subtests. Most of the patients lacked genetic diagnosis. Despite the above-mentioned constraints, our study offers a remarkable data from a single center.

Conclusion

Late-infantile MLD is presented by gross motor function impairment on admission with rapidly progressive course, whereas the initial symptoms in the juvenile MLD patients are predominated by behavioral problems and cognitive impairment in the current study. Our results in accordance with previous reports show the diverse clinical picture of these two types of MLD. It is critical to recognize these age-specific symptoms to make an early diagnosis of MLD. The consanguinity rate was 83.3% in our study and five patients had a positive family history of MLD, yet only one patient was admitted in early symptomatic phase. These results demonstrate that MLD should be considered carefully in children with a neurodegenerative course in the populations with a high rate of consanguineous marriage. Furthermore, siblings of MLD patients should also be thoroughly assessed as HSCT may be a viable treatment option if MLD is identified early.

Acknowledgements: We thank our patients and their families for taking part in this study and the referring pediatricians, pediatric neurologists, and pediatric hematologists for their cooperation.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Hacettepe University Faculty of Medicine (approval number: 17/511-21).

Informed Consent: The study was a retrospective study.

Peer-reviewed: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: C.G., D.A., K.K.O., M.T., Design: C.G., D.A., K.K.O., M.T., Data collection: C.G., D.A., Analysis or Interpretation: C.G., D.A., M.T Writing: C.G.

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

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*. 2015;114:494-500.
2. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:576221.
3. Cesani M, Lorioli L, Grossi S, et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*. 2016;37:16-27.
4. Gieselmann V. Metachromatic leukodystrophy: genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatr*. 2008;97:15-21.
5. Kehler C, Blumenstock G, Gieselmann V, et al. GERMAN LEUKONET. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:850-855.
6. Kehler C, Groeschel S, Kustermann-Kuhn B, et al. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:18.
7. van Rappard DF, de Vries ALC, Oostrom KJ, et al. Slowly Progressive Psychiatric Symptoms: Think Metachromatic Leukodystrophy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57:74-76.
8. Marcão AM, Wiest R, Schindler K, et al. Adult onset metachromatic leukodystrophy without electroclinical peripheral nervous system involvement: a new mutation in the ARSA gene. *Arch Neurol*. 2005;62:309-313.
9. Pekgöl F, Eroğlu-Ertuğrul NG, Bekircan-Kurt CE, et al. Comprehensive clinical, biochemical, radiological and genetic analysis of 28 Turkish cases with suspected metachromatic leukodystrophy and their relatives. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100688.
10. Eroglu-Ertugrul NG, Yousefi M, Pekgöl F, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in genetic leukodystrophies. *J Neuroimmunol*. 2022;369:577916.
11. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*. 2010;41:1-6.
12. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inher Metab Dis*. 2021;44:1151-1164.
13. Harrington M, Whalley D, Twiss J, et al. Insights into the natural history of metachromatic leukodystrophy from interviews with caregivers. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:89.

14. Keller SR, Mallack EJ, Rubin JP, et al. Practical Approaches and Knowledge Gaps in the Care for Children With Leukodystrophies. *J Child Neurol.* 2021;36:65-78.
15. Adang LA, Sherbini O, Ball L, et al. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab.* 2017;122:18-32.
16. Bindu PS, Mahadevan A, Taly AB, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy. A study of 40 cases from south India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1698-1701.
17. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol.* 2010;25:572-580.
18. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:240.
19. Groeschel S, Kühl JS, Bley AE, et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 2016;73:1133-1140.
20. Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:94.
21. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet.* 2022;399:372-383.
22. Rosenberg JB, Chen A, De BP, et al. Safety of Direct Intraparenchymal AAVrh.10-Mediated Central Nervous System Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Gene Ther.* 2021;32:563-580.
23. Í Dali C, Sevin C, Krägeloh-Mann I, et al. Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: Results from a phase 1/2 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2020;131:235-244.

Diagnostic Value of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width for Massive Pulmonary Embolism in Emergency Care

Acil Serviste Masif Pulmoner Emboli Tanısı için Trombosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Trombosit Hacminin Tanısal Değeri

Didem Oğuz¹, Yağmur Zengin², Eylem Tunçay³

¹Başkent University, İstanbul Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

²Başkent University, Ankara Hospital, Clinic of Biostatistics, Ankara, Turkey

³Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Abstract

Objectives: Massive pulmonary embolism is a life-threatening condition mostly seen in the emergency setting. Early diagnosis and treatment decrease the risk of mortality. Apart from imaging tests, increased blood levels of several parameters were shown to be helpful to identify these patients. We aimed to determine the diagnostic value of mean platelet volume and platelet distribution width for the diagnosis of acute massive pulmonary embolism.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who were admitted to the emergency department from January 2012 to January 2016. Patients who had a diagnosis of massive pulmonary embolism confirmed by computed tomography pulmonary angiography were included. Blood samples were drawn at admission. Transthoracic echocardiography was performed to evaluate right ventricular size and function. Age and sex matched patients who were admitted to the emergency department with any diagnosis other than pulmonary embolism were enrolled as a control group.

Results: Eighty patients met the inclusion criteria and age and sex matched 80 patients were enrolled as a control group. The mean platelet volume and platelet distribution width were significantly higher in patients with massive pulmonary embolism compared to control group [10.1±0.1 fL vs 7.9±0.1 fL p<0.001, 17 (15.5-18.8) vs 13.6 (12.3-15.9) p<0.001 respectively]. Platelet distribution width had the most powerful diagnostic value among other parameters including the mean platelet volume, D-dimer and pro-BNP (area under the curve=0.998, p<0.001).

Conclusion: Massive pulmonary embolism is a thromboembolic disease associated with high mortality. Platelet distribution width and mean platelet volume are simple parameters of complete blood count that can be used to increase predictive value of previously validated tests when used concomitantly. They may also help to select patients who will undergo imaging.

Key Words: Massive Pulmonary Embolism, Platelet Distribution Width, Mean Platelet Volume

Öz

Amaç: Masif pulmoner emboli çoğunlukla acil serviste karşılaşılan hayatı tehdit eden bir durumdur. Erken tanı ve tedavi ölüm riskini azaltır. Görüntüleme tetkikleri dışında artmış kan seviyesindeki bazı birkaç parametrenin bu hastaları ayırt etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, masif pulmoner emboli tanısında trombosit dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacminin tanısal değerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012 ile Ocak 2016 yılları arasında acil servise başvuran hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile tanısı doğrulanmış masif pulmoner emboli hastaları çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı, D-dimer, pro-BNP

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Didem Oğuz

Başkent University, İstanbul Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Phone: +15073197309 E-mail: di_oguz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4818-0170

Received/Geliş Tarihi: 14.08.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 20.11.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



ve troponin I testleri için kan örnekleri ilk başvuruda alındı. Sağ ventrikül boyutu ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için hastalara ekokardiyografi yapıldı. Yaş ve cinsiyet eşleşmesi yöntemi ile kontrol grubu çalışmaya alındı.

Bulgular: Toplam 80 hasta çalışma kriterlerine uydu ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 80 kontrol hastası ayrıca çalışmaya dahil edildi. Ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği anlamlı olarak masif pulmoner emboli tanısı almış hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu [$10,1 \pm 0,1$ fL, $7,9 \pm 0,1$ fL $p < 0,001$, 17 (15,5-18,8) 13,6 (12,3-15,9) $p < 0,001$ sırasıyla]. Trombosit dağılım genişliğinin ortalama trombosit hacmi, D-dimer, pro-BNP dahil parametreler içerisinde en güçlü tanısal değere sahip olduğu tespit edildi (eğri altında kalan alan=0,998, $p < 0,001$).

Sonuç: Masif pulmoner emboli, yüksek ölüm riski ile ilişkili bir tromboembolik hastalıktır. Trombosit dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi, tam kan sayımının basit bir parçası olup daha önceden geçerliliği kabul edilmiş testlerle beraber kullanıldığında onların tanı koydurucu gücünü artırır. Görüntüleme testine gidecek hastaları tespit etmeye yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Masif Pulmoner Emboli, Trombosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi

Introduction

Acute pulmonary embolism (PE) is a venous thromboembolic disease which can be stratified into low risk, submassive and massive with increasing mortality. Massive PE accounts for 5% of all PE-related admissions (1). In the presence of circulatory shock, defined as a sustained arterial blood pressure < 90 mmHg with manifestations of organ hypoperfusion, the mortality rate from PE may be 45% or higher even with anticoagulation and fibrinolytic treatment (2). Major contributor to mortality in massive PE is the failure of timely and accurate diagnosis (3,4). Elevated D-dimer, pro-brain natriuretic peptide (BNP) and troponin I with clinical findings can raise the suspicion of acute PE. However they are not specific so if there is no contraindication, computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) is performed for the diagnosis (5,6). There are several limitations of CTPA including contrast use and radiation. Availability can also be limited and compared to blood tests it has higher cost and needs expertise. So in the emergency setting, it is crucial to select these patients. Platelet (PLT) distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) are components of complete blood count which are readily available and increase in the thromboembolic disorders (7). In our study, we aimed to determine the diagnostic value of PDW and MPV in patients with massive PE.

Materials and Methods

All patients who were admitted to the Emergency Department (ED) of a tertiary care Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital from January 2012 to January 2016 were reviewed from medical records retrospectively. The patients who were diagnosed with massive PE and confirmed by CTPA were included into the study. All of them presented with shock and had echocardiographic findings of right ventricular dysfunction. Shock was defined as systemic blood pressure ≤ 90 mmHg or a reduction of 40 mmHg in systolic blood pressure from baseline for at least 30 minutes. Patients who were younger than 18 yrs old, had acute coronary syndrome, end stage renal failure, end stage chronic liver failure, hematological diseases,

chronic pulmonary hypertension, chronic inflammatory diseases, diabetes mellitus, cancer, hypothyroidism, pregnancy, use of anticoagulation drugs were excluded. Eighty patients met the inclusion criteria. Age and sex matched 80 patients who were hypotensive and/or in low cardiac output state associated with cardiogenic shock, septic shock, decompensated heart failure etc admitted to ED were enrolled as a control group. All patients in the control group had negative CTPA. The study protocol was approved by the local ethics committee. Informed consent was not sought due to the retrospective nature of the study.

Transthoracic echocardiography (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound; Horten, Norway) using 2.5 MHz phased-array transducer was performed by a cardiologist for the assesment of right ventricle (RV) dysfunction with the patients in the left lateral decubitis position, on the same day of diagnosis of massive PE. All parameters were measured according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (8). Patients with at least one of the following findings were diagnosed as having RV dysfunction: RV hypokinesis (asymmetrical or delayed contraction, usually in the RV base), paradoxical septal systolic motion or RV dilatation (end-diastolic diameter > 30 mm or right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio ≥ 1 in an apical 4-chamber view) (9). All patients underwent CTPA using a 64-row multiple detector computed tomography scanner (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Waukesha, WI). The imaging result of each patient was reported based on the consensus of 2 radiological technicians who were blinded to the plasma results.

Venous peripheral blood samples were drawn from all patients on admission. Blood samples for measurement of PLT indexes were taken into standardized tubes containing dipotassium ethylenedi-nitritetetraacetic acid and analyzed in an automated blood cell counter (SYSMEX XS-1000i; SYSMEX Corporation, Kobe, Japan) immediately as per standard protocol. The reference values for PLT, MPV, PDW, white blood cell, neutrophil, and lymphocyte are 150 to $440 \times 10^9/L$, 7.4 to 11 fL, 9 to 17, 4 to $10 \times 10^9/L$, 1.4 to $6.2 \times 10^9/L$ and 1.2 to $3.1 \times 10^9/L$ respectively. Plasma D-dimer levels were measured by an immuno turbidimetric assay (ACL TOP; Instrumentation Laboratory, Fullerton, CA). The normal value of D-dimer is

0.0 to 0.5 µ/mL. Other indicators were detected at the same time, including pro-BNP, troponin I, red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hgb), C-reactive protein and serum creatinine. According to our laboratory, the reference values are 0 to 125 pg/mL, 0.0 to 0.04 ng/mL, 3.5 to 5.7x10¹²/L, 12 to 17g/dL, 0 to 5 mg/dL, 0.6 to 1.3 mg/dL, respectively. All assays were performed by laboratory technicians who were blinded to the CTPA results.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were reported, including mean, standard deviation, median, minimum value, maximum value and percentage. For the continuous dependent variables Student's t-test or Mann-Whitney U test was used for comparisons between two groups, depending on whether the dependent variable follows a normal distribution. For the categorical dependent variables Pearson chi-squared test was used for testing the independence. Receiver operating characteristic (ROC) curves were analyzed to assess the optimal cut-off values of the influence factors. Optimal cut-off values were calculated by using the maximum Youden's index. Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) were calculated for the chosen cut-off values. The probability of a Type I error (alpha) was chosen as 5% (two-tailed) in all tests. Statistical Analysis was performed using the "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v17.0" (SPSS for Windows version 17.0, Chicago, IL, USA - September 2012 license number:1093910, Baskent University).

Results

Baseline clinical and laboratory characteristics of the patients were shown in Table 1. The mean age was 66±16 and 53% of the patients were female. There was significant differences between the groups in terms of hypertension, deep venous thrombosis, chronic obstructive pulmonary disease. On the other hand smoking status, Hb and neutrophil/lymphocyte ratio were similar in both groups. All of the patients with massive pulmonary PE were administered a thrombolytic drug and 55% of them died. RBC and PLT count were significantly lower in patients with massive PE compared to control group [3650 (450-5650) vs 3792.125±811.97, $p<0.001$, 212.5 (165-475x10³) vs 293.5 (132-550x10³, $p<0.001$) respectively]. On contrary, serum pro-BNP, D-dimer and troponin I level were significantly higher in patients with massive PE compared to control ($p<0.05$). PDW in patients with massive PE was 17 (15.5-18.8) versus 13.6 (12.3-15.9) in control group and MPV in patients with massive PE was 10.1±0.1 versus 7.9±0.1 in control group. The difference was significant for both parameters ($p<0.001$) (Table 1).

MPV, PDW, Troponin I, D-dimer and pro-BNP were analyzed with ROC curves. The results indicated that area under the curve (AUC) of PDW was larger than the AUC of troponin I and pro-BNP [0.998, 95% confidence interval (CI) 0.995-1.00; $p<0.001$ vs 0.972, 95% CI 0.951-0.994; $p<0.001$ vs 0.985, 95% CI 0.967-

Table 1: Comparison of the clinical and laboratory characteristics of the groups

Index	MPE (n=80)	Control (n=80)	p-value
Age (yrs)	66±16	66±16	0.98
Female, n (%)	42 (53%)	42 (53%)	-
HT, n (%)	53 (66%)	28 (35%)	<0.001
Smoking, n (%)	39 (49%)	34 (43%)	0.427
DVT, n (%)	40 (50%)	14 (18%)	<0.001
COPD, n (%)	38 (48%)	23 (29%)	0.015
sPAP (mmHg)	65 (35-90)	38 (25-55)	<0.001
RBC (10 ¹² /L)	3.65 (2.45-5.65)	3.79 (2.81-8.97)	<0.001
Hb (g/dL)	11.3 (8-15.6)	11.7±2	0.098
PLT (10 ⁹ /L)	212.5 (165-475x10 ³)	293.5 (132-550x10 ³)	<0.001
PDW	17 (15.5-18.8)	13.6 (12.3-15.9)	<0.001
MPV (fL)	10.1±0.1	7.9±0.1	<0.001
Troponin I (ng/mL)	2 (0.08-5.3)	0.02 (0.01-2.2)	<0.001
D-dimer (µ/mL)	5 (0.3-15)	2.6 (0.4-8.8)	<0.001
proBNP (pg/mL)	1840 (350-16,618)	115.5 (25-2570)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.94 (0.3-1.8)	0.8 (0.1-1.4)	0.004
CRP (mg/dL)	151 (31.7-450)	9.6 (2.2-148)	<0.001
Trombolytic treatment, n (%)	80 (100%)	0 (0%)	<0.001
Dead, n (%)	44 (55%)	0 (0%)	<0.001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CRP: C-reactive protein, DVT: Deep venous thrombosis, Hb: Hemoglobin, HT: Hypertension, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, PLT: Platelet, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, RBC: Red blood cell, sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

1.000; $p < 0.001$ respectively]. The AUC of MPV was larger than the AUC of D-dimer (0.955, 95% CI 0.924–0.986; $p < 0.001$ vs 0.797, 95% CI 0.727–0.868; $p < 0.001$) (Table 2 and Figure 1). Taking the maximum Youden's index (sensitivity+specificity-1) as standard, the optimal cut-off values were assessed. Sensitivity, specificity, NPV and PPV were calculated for the chosen cut-off values. When the cut-off value was set at 16.07, PDW had a sensitivity of 96.2%, NPV of 97.6%, specificity of 100% and PPV of 100%, MPV had a sensitivity of 89.7%, NPV of 93.1%, specificity of 90% and PPV of 85.3% when the cut-off value was set at 8.8 (Table 3).

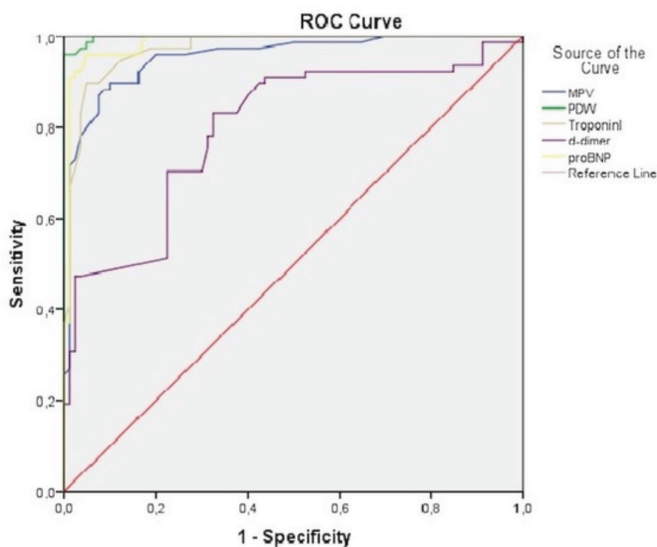


Figure 1: Comparison of ROC curves of MPV, PDW, Troponin I, D-dimer and pro-BNP

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, ROC: Receiver operating characteristic

Discussion

Massive PE is one of the diseases encountered in the ED that has a high mortality rate. Definitive diagnosis is sometimes challenging and takes time. There are several markers including pro-BNP, troponin I and D-dimer that may help to differentiate this disease from others. However these markers are not specific yet their sensitivity is also limited. Transthoracic echocardiography and CTPA are also important imaging tools for risk stratification as well as diagnosis but they have also limitations. Both testes are more expensive compared to the blood tests and experts can only perform and interpret them. Radiation exposure is another limitation of CTPA. It is also contraindicated for patients with chronic renal disease. For this reason, rapid, easy and cheap blood tests with a high sensitivity and specificity are needed in ED to select the patients who will undergo these imaging tests before definitive diagnosis. In our study, we aimed to determine the diagnostic value of readily available blood markers in ED.

There are several studies that have found that troponin I increases in patients with PE and correlates well with right ventricular overload and dilatation (10,11). However patients with acute myocardial infarction or heart failure also present with high serum troponin levels to ED and may have variable degree of RV overload. Pro-BNP is another important nonspecific marker that we currently use to rule out acute heart failure in ED. In our study, we found that troponin I is as specific as pro-BNP but less sensitive for diagnosis of massive PE. In addition, it has been shown that both of them are associated with a higher risk of all cause mortality and death attributed to the PE (12,13).

Table 2: The AUC of ROC curves of MPV, PDW, Troponin I, D-dimer and pro-BNP

Index	AUC	Std. error	p-value	95% CI
MPV	0.955	0.016	<0.001	0.924–0.986
PDW	0.998	0.001	<0.001	0.995–1.000
Troponin I	0.972	0.011	<0.001	0.951–0.994
d-dimer	0.797	0.036	<0.001	0.727–0.868
Pro-BNP	0.985	0.009	<0.001	0.967–1.000

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence interval, Std.: Standard

Table 3: Performance characteristics of MPV, PDW, Troponin I, D-dimer and pro-BNP

Index	Cut-off value	The maximum Youden's index	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
MPV	8.8	0.797	89.7 (%)	90.0 (%)	85.3 (%)	93.1 (%)
PDW	16	0.962	96.2 (%)	100.0 (%)	100.0 (%)	97.6 (%)
Troponin I	0.65	0.847	89.7 (%)	95.0 (%)	92.0 (%)	93.5 (%)
D-dimer	3.65	0.508	83.3 (%)	67.5 (%)	62.3 (%)	86.2 (%)
Pro-BNP	615	0.912	96.2 (%)	95.0 (%)	92.5 (%)	97.5 (%)

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, NPV: Negative predictive value, PPV: Positive predictive value

During normal haemostasis, collagen is exposed from subendothelial space when there is damage to the endothelial surface. Circulating PLTs interact with collagen and von Willebrand factor via glycoproteins (GPVI and GPIb/V/IX) that leads to more PLT activation and adhesion at the damage site. Activated PLTs aggregate by secreting mediators such as thromboxane A₂, adenosine diphosphate, serotonin as well as by producing thrombin. Thrombin mediates fibrin formation and activation of clotting cascade. Acute PE is usually a consequence of deep vein thrombosis and platelet activation plays a major role as we previously described (14). The size of the PLTs vary and larger ones are more reactive, have greater tendency to be involved in the thrombus formation and more resistant to inhibition with aspirin and clopidogrel (15,16). MPV is an indicator of activated PLTs and PDW is another PLT parameter indicates variation in size. These are routinely assessed parameters of complete blood count that are shown to be associated with PLT activation (17–19). Yardan et al. (20) showed that patients with PE and RV dysfunction had significantly higher MPV levels than patients without RV dysfunction. The sensitivity was 53.3% and specificity was 68.5% at a cut-off of 7.85 fL. They also found that systolic pulmonary artery pressure was positively correlated with MPV. In our study, MPV was found to have a sensitivity of 89.7% and specificity of 90% at a cut-off of 8.8 fL. We specifically investigated the diagnostic value of MPV in patients with massive PE so we did not include the patients with submassive PE and low-risk PE in our cohort, additionally we had control group.

In another study (21), MPV was found to have a sensitivity of 88.7% and specificity of 50% at a cut-off of 8.45 fL. Higher specificity was found in our study due to the higher cut-off value. However based on our study, PDW had the highest sensitivity and specificity compared to MPV and D-dimer to diagnose massive PE. As our knowledge, there is not any other study investigating these parameters specially in patients with massive PE. Günay et al. (22) showed that MPV and PDW were positively correlated with level of obstruction in pulmonary vascular bed in patients with acute PE.

Study Limitations

One of the limitation of our study is single center and retrospective nature. Nonetheless, it provides crucial clinical information due to the specific patient groups. It was designed in the emergency setting so the results need to be tested in other settings like inpatient and post-op care. Due to lack of documentation, we do not have the number of patients that were already taking antiplatelet drugs as part of their treatment plan. Since there is a possible interaction with the test results, this needs to be further investigated. Threshold for abnormal values of blood markers may vary depending on the centers so this variety may make the assessment challenging. Secondly,

the study was undertaken using only massive PE patients and the results were not generalized. These results may be helpful for the physicians during the management of the patients with acute massive PE.

Conclusion

Acute massive PE is a life-threatening condition diagnosed by several blood markers and imaging tests. This study shows that PDW and MPV have higher diagnostic value compared to traditional blood markers and may help in diagnosis and patient selection who will undergo CTPA thus allowing them timely appropriate treatment.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Başkent University Medicine and Health Sciences Research Board approved this retrospective study protocol (Approval no: KA16/80, Date: 01.03.2016).

Informed Consent: Informed consent was not sought due to the retrospective nature of the study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: D.O., E.T., Design: D.O., E.T., Data Collection and Processing: E.T., Analysis or Interpretation: D.O., E.T., Literature Search: D.O., Writing: D.O., Y.Z., E.T.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

1. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:e28-32.
2. Lin BW, Schreiber DH, Liu G, et al. Therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1774-1781.
3. Busse LW, Vourlekis JS. Submassive pulmonary embolism. *Crit Care Clin*. 2014;30:447-473.
4. Shujaat A, Shapiro JM, Eden E. Utilization of CT Pulmonary Angiography in Suspected Pulmonary Embolism in a Major Urban Emergency Department. *Pulm Med*. 2013;2013:915213.
5. Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med*. 2011;26:275-294.
6. Levin D, Seo JB, Kiely DG, et al. Triage for suspected acute Pulmonary Embolism: Think before opening Pandora's Box. *Eur J Radiol*. 2015;84:1202-1211.
7. Sunnetcioglu A, Sertogullarindan B, Ozbay B, et al. Assessments of the associations of thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70:441-445.

8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
9. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104:1370-1376.
10. Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, et al. Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2006;25:181-186.
11. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003;145:821-825.
12. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-1268.
13. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care*. 2008;12:R109.
14. Frisbie JH. An animal model for venous thrombosis and spontaneous pulmonary embolism. *Spinal Cord*. 2005;43:635-639.
15. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, et al. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38:785-791.
16. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res*. 1983;32:443-460.
17. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*. 2010;96:460-465.
18. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13:301-306.
19. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14:28-32.
20. Yordan T, Meric M, Kati C, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52:110-115.
21. Huang J, Chen Y, Cai Z, et al. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015;33:760-763.
22. Günay E, Sarınc Ulaslı S, Kacar E, et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism? *Clin Respir J*. 2014;8:33-40.

Migren Tetikleyici Sayısının Migren Karakteristikleri Üzerine Etkileri

Effects of Migraine Trigger Number on Migraine Characteristics

© Hatice Yüksel, © Safiye Gül Kenar, © Görkem Tural Gürsoy, © Hesna Bektaş

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Migren, genellikle epizodik ve zonklayıcı baş ağrısı ile seyreden kronik bir nörovasküler hastalıktır. Migren ataklarının başlaması birçok içsel ve dışsal tetikleyicinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı ilk olarak en sık bildirilen on tetikleyicinin migren karakteristikleri üzerindeki etkisini ve ikinci olarak da çok sayıda tetikleyiciye sahip olmanın migren karakteristiklerini değiştirip değiştirmediğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 315 (%89,5) kadın ve 37 (%10,5) erkek olmak üzere toplam 352 migren hastası dahil edildi. Hastaların migren karakteristikleri sorgulandı. Hastalar migren ataklarını başlatan tetikçi sayısına bağlı olarak dört ve daha az tetikleyici olanlar (Grup 1), beş veya altı tetikleyiciye sahip olanlar (Grup 2) ve altıdan fazla tetikleyiciye sahip olanlar (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Grup 3'te migren sıklığı Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$ ve $p=0,001$). Atak süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,219$). Grup 3'te baş ağrısı şiddeti Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$ ve $p=0,001$). Grup 3'te çift taraflı baş ağrısı sıklığı Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı derecede yüksekti ($p=0,038$ ve $p=0,018$). Stres, yiyecekler, parlak ışık, soğuk, sıcak ve koku tetikleyicileri tek başlarına tetikleyici olarak baş ağrısı şiddetinde artmaya neden olur iken ($p=0,023$, $p=0,029$, $p=0,010$, $p=0,002$, $p=0,022$ ve $p=0,001$), yüksek sese maruziyet ise migren sıklığında anlamlı artışa neden oldu ($p=0,001$).

Sonuç: Biz çalışmamızda migren tetikleyici sayısının artmasının migren sıklığında ve baş ağrısı şiddetinde artmaya neden olduğunu gösterdik. Çoklu tetikleyici varlığında migrenin etkin tedavisinde sağlığa zararlı tetikleyiciler için kaçınma yöntemi ve diğer tetikleyiciler için ise tetikleyici ile mücadele etmenin öğrenilmesi yöntemi beraber uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Migren, Baş Ağrısı, Tetikleyici

Abstract

Objectives: Migraine is a chronic neurovascular disease that usually presents with episodic and throbbing headaches. The onset of migraine attacks has been associated with the presence of internal and external triggers. The aim of our study was to investigate firstly the effect of the ten most frequently reported triggers on migraine characteristics, and secondly, the effect of the presence of multiple triggers on the changes in migraine characteristics.

Materials and Methods: A total of 352 migraine patients, including 315 (89.5%) female and 37 (10.5%) male, were included in the study. Migraine characteristics of the patients were questioned. Depending on the number of triggers that triggered migraine attacks, the patients were divided into three groups: those with four or fewer triggers (Group 1), those with five or six triggers (Group 2), and those with more than six triggers (Group 3).

Results: Migraine frequency in Group 3 was significantly higher than in Group 2 and Group 1 ($p=0.002$ and $p=0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of attack duration ($p=0.219$). Headache severity in Group 3 was significantly higher than in Group 2 and Group 1 ($p=0.001$ and $p=0.001$). The frequency of bilateral headache in Group 3 was significantly higher than in Group 2 and Group 1 ($p=0.038$ and $p=0.018$). Stress, food, bright light, cold, heat and odor triggers alone caused an increase in headache severity ($p=0.023$, $p=0.029$, $p=0.010$, $p=0.002$, $p=0.022$ and $p=0.001$) while exposure to excessive sound caused a significant increase in migraine frequency ($p=0.001$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hatice Yüksel

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 223 22 63 E-posta: haticeyuksel73@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9259-1925

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: We demonstrated that an increase in the number of migraine triggers caused an increase in migraine frequency and headache severity. In the effective treatment of migraine in the presence of multiple triggers, avoidance for triggers that are harmful to a healthy life and learning to cope with triggers for other triggers should be applied together.

Key Words: Migraine, Headache, Trigger

Giriş

Migren, genellikle epizodik, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olan karmaşık bir nörovasküler hastalıktır. Migrenli hastalarda baş ağrısına fobofobi, fonofobi, motor, duysal ve görsel bozukluklar gibi bazı nörolojik semptomlarda eşlik edebilir (1,2). Migren görülme sıklığı toplumlar arasında değişkenlik gösterse de %10-20 civarında rapor edilmiştir. Kadın cinsiyeti daha çok etkilemekle beraber her iki cinsiyette gözlenmektedir (1).

Eski çağlardan beri bilinen bir hastalık olmasına rağmen migren patogenezi açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Kortikal uyarılabilirlikteki değişikliklerin migren ataklarını başlatabileceği ileri sürülmüştür. İnternal ve eksternal birçok tetikleyicinin kortikal uyarılabilirliği etkilediği bilinmektedir (3,4). Migren atağına yol açan bu tetikleyicilerin saptanması migrenin etkili bir şekilde yönetilmesine olanak sağlayacaktır. Migrenin dünyada en çok dizabiliteye sebep olan beş hastalıktan biri olduğu düşünüldüğünde migren atağını başlatacak tetikleyicilerin saptanmasının ne kadar önemli olduğu görülecektir (5).

Açlık, kafein, alkollü içecekler ve dehidratasyon gibi diyetel etkenler, parlak ışık, yüksek ses, güçlü kokular, hava ve basınç değişimi gibi çevresel etkenler, hormonal değişimler, uyku bozuklukları, baş boyun bölgesindeki zorlanmalar, aşırı egzersiz, stres ve viral enfeksiyonlar gibi fiziksel ve emosyonel etkenler sık rastlanan migren tetikleyicileri olarak bildirilmiştir (6-8). Ancak bu tetikleyicilerin migren atağını nasıl başlattığı sorusu halen tam olarak cevaplanamamıştır. Bu tetikleyicilerin her migren hastası üzerindeki etkisi aynı olmadığı gibi aynı hasta üzerindeki farklı zamanlardaki etkisi de farklı olabilmektedir (9,10).

Migren ataklarının küçük bir grupta spesifik bir tetikleyici ile başlayabileceği gösterilmişse de migren hastalarının büyük bir kısmında bu ilişki mevcut değildir (11). Migren ataklarının birden fazla tetikleyicinin birlikte varlığı tarafından başlatılması daha olası gözükmemektedir. Bazı tetikleyiciler atak için yatkınlık oluştururken kuvvetli bir başka bir etken son tetikleyici olabilmektedir (8,10). Literatürde tetikleyici sayısı ile migren karakteristikleri arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar olmakla birlikte bu konuda cevaplanmamış sorular halen varlığını sürdürmeye devam etmektedir.

Bu çalışmamızda biz ilk olarak en sık bildirilen on tetikleyicinin migren karakteristikleri üzerindeki etkisini ve ikinci olarak da birden fazla tetikleyiciye sahip olmanın migren karakteristiklerini değiştirip değiştirmediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma, Ankara Şehir Hastanesi'nde Eylül 2021 ile Ekim 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 315 (%89,5) kadın ve 37 (%10,5) erkek olmak üzere toplam 352 migren hastası dahil edildi. Migren tanısı, Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması 3. baskı kriterlerine göre deneyimli nörologlar tarafından konulmuştur (12). Migren hastalık süresi 2 yıldan az olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca organik beyin hastalığı olanlar, kognitif bozukluğu olan hastalar ve ağır sistemik, metabolik, enfeksiyon ve nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların elektronik tıbbi dokümanları ve takip formları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, ek hastalıkları ve beraberinde ilaç, sigara ve alkol kullanımına ait bilgileri kaydedildi. Migren başlama yaşı, migren hastalık süresi, aura olup olmadığı, migren için önleyici tedavi alıp almadığı ve varsa migren için kullandığı ilaçlar kaydedildi. Ayrıca migren sıklığı (aylık), migren atak süresi (saat), baş ağrısı şiddeti (görsel analog skalaya göre 0-10 puan ile derecelendirildi), baş ağrısının tipi ve baş ağrısının tek veya çift taraflı olup olmadığını kapsayan migren karakteristiklerine ait bilgiler kayıt edildi. Allodini varlığı Türkçeye uyarlanmış 12 maddeden oluşan Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL) kullanılarak değerlendirildi (13,14).

Hastalarda migrenin stres, uyku düzeni bozukluğu, açlık, yiyecekler, kafein, parlak ışık, yüksek ses, soğuk, sıcak ve koku ile tetiklenip tetiklenmediği kaydedildi.

Hastalar migren ataklarını başlatan tetikçi sayısına bağlı olarak dört ve daha az tetikleyici olanlar (Grup 1), beş veya altı tetikleyiciye sahip olanlar (Grup 2) ve altıdan fazla tetikleyiciye sahip olanlar (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bu retrospektif çalışma Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: E1-21-2044, tarih: 22.09.2021).

İstatistiksel Analiz

Kayıtlardan elde edilen veriler, istatistik paket programı olan IBM SPSS statistic 22.0 (Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart deviasyon şeklinde sunuldu. Sayısal değişkenlerin üçlü grup karşılaştırmalarında uygun olan yerlere göre One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Üçlü karşılaştırmada anlamlı sonuçlar bulunması halinde ikili karşılaştırmalar

Student's t-test veya Mann-Whitney U test kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirirken uygun ki-kare testleri kullanıldı. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Migren tetikleyicisi olarak stres baş ağrısı şiddetinde anlamlı artmaya neden olurken ($p=0,023$), migren sıklığı ve atak süresi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi (Tablo 1).

Uyku bozukluğu, açlık ve kafein migren sıklığı, atak süresi ve baş ağrısı şiddeti üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değillerdi (Tablo 1).

Yiyecekler ve parlak ışık baş ağrısı şiddetinde anlamlı artmaya neden olurken ($p=0,029$, $p=0,010$), migren sıklığı ve atak süresi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi (Tablo 1).

Yüksek ses migren sıklığında anlamlı artmaya neden olurken ($p=0,001$), atak süresi ve baş ağrısı şiddeti üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi (Tablo 1).

Soğuk, sıcak ve koku baş ağrısı şiddetinde anlamlı artmaya neden olurken ($p=0,002$, $p=0,022$ ve $p=0,001$), migren sıklığı ve atak süresi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değillerdi (Tablo 1).

Tetikleyici sayılarına göre gruplandırıldığında, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, migren hastalık süresi, migren tipi ve önleyici tedavi alma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2).

Allodini skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında Allodini skoru Grup 3'te Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,041$ ve $p=0,001$). Grup 2'de, Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 2).

Migren sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında Grup 3'te

Tablo 1: Tetikleyiciler ve migren atak karakteristikleri

	Migren sıklığı (Aylık, Ortalama $\pm$ SD)	p-değeri	Atak süresi (Saat, Ortalama $\pm$ SD)	p-değeri	Baş ağrısı şiddet skoru (Ortalama $\pm$ SD)	p-değeri
Stres						
Var (n=301)	4,17 $\pm$ 3,50	0,977	31,94 $\pm$ 20,33	0,197	7,58 $\pm$ 1,76	0,023
Yok (n=51)	4,13 $\pm$ 3,30		29,33 $\pm$ 21,35		7,00 $\pm$ 1,60	
Uyku bozukluğu						
Var (n=282)	4,22 $\pm$ 3,43	0,316	32,22 $\pm$ 20,53	0,137	7,50 $\pm$ 1,74	0,861
Yok (n=70)	3,92 $\pm$ 3,62		28,91 $\pm$ 20,15		7,48 $\pm$ 1,78	
Açlık						
Var (n=246)	3,95 $\pm$ 3,10	0,356	32,09 $\pm$ 20,63	0,400	7,58 $\pm$ 1,74	0,125
Yok (n=106)	4,65 $\pm$ 4,17		30,33 $\pm$ 20,16		7,29 $\pm$ 1,75	
Yiyecekler						
Var (n=56)	4,07 $\pm$ 2,80	0,449	33,42 $\pm$ 20,93	0,406	7,94 $\pm$ 1,77	0,029
Yok (n=296)	4,18 $\pm$ 3,58		31,21 $\pm$ 20,40		7,41 $\pm$ 1,73	
Kafein						
Var (n=46)	4,41 $\pm$ 3,67	0,731	28,69 $\pm$ 18,15	0,441	7,95 $\pm$ 1,64	0,053
Yok (n=306)	4,13 $\pm$ 3,44		32,00 $\pm$ 20,79		7,43 $\pm$ 1,75	
Parlak ışık						
Var (n=240)	4,24 $\pm$ 3,33	0,207	32,25 $\pm$ 20,47	0,248	7,66 $\pm$ 1,73	0,010
Yok (n=112)	3,99 $\pm$ 3,75		30,10 $\pm$ 20,50		7,15 $\pm$ 1,74	
Ses						
Var (n=227)	4,53 $\pm$ 3,44	0,001	32,2 $\pm$ 20,12	0,210	7,61 $\pm$ 1,77	0,074
Yok (n=125)	3,49 $\pm$ 3,43		30,56 $\pm$ 21,15		7,29 $\pm$ 1,68	
Soğuk						
Var (n=250)	4,74 $\pm$ 3,78	0,162	31,68 $\pm$ 19,61	0,573	7,93 $\pm$ 1,66	0,002
Yok (n=102)	3,93 $\pm$ 3,31		31,52 $\pm$ 20,85		7,32 $\pm$ 1,75	
Sıcak						
Var (n=244)	4,49 $\pm$ 3,37	0,122	31,44 $\pm$ 20,79	0,917	7,82 $\pm$ 1,65	0,022
Yok (n=108)	4,02 $\pm$ 3,50		31,62 $\pm$ 20,37		7,35 $\pm$ 1,77	
Koku						
Var (n=211)	4,27 $\pm$ 3,41	0,259	31,73 $\pm$ 19,91	0,411	7,72 $\pm$ 1,76	0,001
Yok (n=141)	4,00 $\pm$ 3,54		31,31 $\pm$ 21,36		7,16 $\pm$ 1,67	

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak verilmiştir.
SD: Standart deviasyon

migren sıklığı Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$ ve $p=0,001$) (Tablo 2). Atak süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,219$).

Baş ağrısı şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 3'te baş ağrısı şiddeti Grup 2 ve Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$ ve $p=0,001$) (Tablo 2).

Grup 3'te (%49) çift taraflı baş ağrısı sıklığı Grup 2 (%35,1) ve Grup 1'den (%33,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,038$ ve $p=0,018$) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda çok sayıda tetikleyici varlığının migrenli hastalarda migren sıklığında ve baş ağrısı şiddetinde artışa yol açtığını gösterdik. Bununla birlikte çok sayıda tetikleyici varlığı ile atak süresi arasında bir ilişki yoktu. Migrenli hastalarda tetikleyici sayısının artması ile yüksek Allodini skoru arasında da bir ilişki saptadık. Bazı tetikleyicilerin tek başlarına migren sıklığı ve baş ağrısı şiddeti üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı izlenirken, stres, yiyecekler, parlak ışık, soğuk, sıcak ve kokunun tek başlarına sadece baş ağrısı şiddetinde artmaya yol açtığı görüldü. Diğer bir bulgu ise tetikleyici sayısı yediden fazla olanlarda çift taraflı baş ağrısı sıklığının artmasıydı.

Günümüzde migrenin fizyopatolojisi halen net olarak ortaya konamamıştır. Bazı internal ve eksternal tetikleyici faktörlerin migren ataklarının başlamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte migren ataklarını başlatan spesifik tetikleyicilerin saptanmasının çok kolay olmadığı görülmüştür (9,10).

Bazı çalışmalarda stres, uykusuzluk, açlık, hava şartları ve koku en sık gözlenen migren tetikleyicileri olarak

bildirilmişlerdir (7,15-17). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak stres, uykusuzluk, soğuk ve açlık sırasıyla en sık saptanan tetikleyicilerdir. Kafein bazı çalışmalarda önemli bir migren tetikleyicisi olarak bildirilmiştir (18). Diğer yandan bazı çalışmalarda ise kafein kesilmesi durumunun bir migren tetikleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (8,19,20). Bizim çalışma grubumuzda hastaların sadece onda biri kafeini bir tetikleyici olarak ifade etti. Bu durum ülkemizde kafein alım sıklığının ve günlük kafein tüketiminin batı toplumuna kıyasla daha az olması ile açıklanabilir (21). Yine migren tetikleyicilerini irdeleyen çalışmalar diyetle ilişkili faktörleri çok ön plana almışlardır (22). Hastaların %40-60'ı migren atakları ile bazı yiyecekler arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (23,24). Çalışmamızda ise hastaların yalnızca %15'i bazı yiyeceklerin migren atağını başlattığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızı destekler şekilde hastaların büyük bir kısmı için migreni tetikleyen özgün yiyecekler saptanamamıştır. Bugün için migren ataklarını önleyici etkin ve spesifik bir diyet mevcut değildir (22).

Migren tetikleyicileri kişiden kişiye büyük değişkenlikler gösterir. Bir tetikleyici aynı kişide dahi her zaman migren atağını başlatamayabilir. Bir migrenlinin spesifik bir tetikleyiciye her maruziyetinde migren atağı geliştirmemesi, atağın gelişmesi için bazı daha başka ek faktörlere veya tetikleyicilere ihtiyaç duyduğunu gösterir (8,9). Spierings ve ark. (10) migren tetikleyicilerini irdeledikleri çalışmalarında, birden çok tetikleyicinin birlikteliğinin yatkın bireylerde migren atağını başlatabileceğini öne sürmüşlerdir. Menstrüel döngüye eşlik eden açlık, uykusuzluk, aşırı nikotin kullanımı ve artmış stres bir kadın hastada migren atağını başlatmada etkin kombinasyonları oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (10). Yani bir migren tetikleyici, atağı başlatmak için gerekli ancak yeterli değildir.

Tablo 2: Tetikleyici sayılarına göre hastaların demografik ve migren karakteristikleri

	Grup 1 (n=136) Tetikleyici sayısı ≤4	Grup 2 (n=114) Tetikleyici sayısı 5-6	Grup 3 (n=102) Tetikleyici sayısı ≥7	p-değeri
Yaş (Yıl, Ortalama±SD)	38,81±10,91	38,26±10,64	37,74±10,81	0,823
Cinsiyet, Kadın/Erkek	117/19	103/11	95/7	0,196
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ² , Ortalama±SD)	26,01±4,90	26,22±4,50	26,18±5,01	0,865
Migren süresi (Yıl, Ortalama±SD)	10,98±9,66	11,19±8,29	12,44±9,55	0,186
Migren tipi Auralı/Aurasız	33/103	36/78	27/75	0,423
Önleyici tedavi alma (%)	36 (26,5%)	38 (33,3%)	30 (29,7%)	0,496
Allodini skor (Ortalama±SD)	3,11±3,45	4,50±3,82	5,57±3,99	0,001^{††}
Migren sıklığı (Aylık, Ortalama±SD)	3,73±3,40	3,82±3,38	5,12±3,48	0,001^{††}
Atak süresi (Saat, Ortalama±SD)	29,52±19,80	33,40±21,99	32,23±19,54	0,219
Baş ağrısı şiddet skoru (Ortalama±SD)	7,10±1,71	7,27±1,75	8,28±1,55	0,001^{††}
Baş ağrısı lokalizasyonu Tek taraflı/Çift taraflı	90/46	74/40	52/50	0,037^{††}

[†]: Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark,

^{††}: Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark,

^{*}: Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark.

SD: Standart deviasyon

Bununla birlikte literatürde tetikleyici kombinasyonlarının migren karakteristiklerini nasıl etkiledikleri tam olarak ortaya konmamıştır (9,10,25). Migren atağının başlatılması için tetikleyici kombinasyonlarının gerekliliği fikrini destekler şekilde bizim çalışmamızda da hastaların tetikleyici sayısındaki artışın migren sıklığında ve şiddetinde artışa neden olduğunu saptadık. Ayrıca tetikleyici sayısı 7 ve üzerinde olan hastalarda bilateral baş ağrısı görülme sıklığının %50'ye yükseldiğini tespit ettik. Bu bulgumuz artmış tetikleyici sayısının sadece migren frekansı ve ciddiyetinde artmayı değil aynı zamanda baş ağrısının karakterlerini değiştirme ihtimalini de gündeme getirmektedir. Ancak baş ağrısı karakteri ve migren tetikleyici sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmalar henüz literatürde yer almamaktadır.

Yalnız bir migren tetikleyicisinin varlığı kişisel ve diğer özelliklerden bağımsız olarak migren atağını başlatmak için yeterli olsaydı migrenle mücadele etmek kolay olabilirdi (10). Ancak migren tetikleyicileri ve migren atakları arasındaki ilişkiler karmaşıktır. Bu ilişki birçok internal ve eksternal faktörün etkisi altındadır (9,26).

Migren tetikleyicilerinin saptanması durumunda migren ataklarının yönetilmesinin daha kolay olabileceği düşünülmüştür. Geçmişteki klasik yaklaşım, hastalara saptanmış olan tetikleyicilerden kaçınma yöntemini önermiştir. Ancak bazı araştırmalar tetikleyicilerden kaçınma yönteminin kısa dönemde etkili olsa da uzun dönemde etkin bir tedavi yöntemi olmayacağını ileri sürmüşlerdir. Çünkü tetikleyiciden kaçınmak uzun dönemde artmış tetikleyici hassasiyetine ve bunun sonucu olarak artmış baş ağrısı aktivitesine yol açabilir (26). Ek olarak bazı tetikleyicilerden kaçınmak mümkün olmayabilir. Özellikle tetikleyici sayısının arttığı durumlarda bu imkansız hale gelebilir (27,28). Biz çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık üçte birinde yedi ve daha fazla tetikleyici saptadık. Bu hastaların normal günlük aktif yaşamlarında bu kadar çok tetikleyicinin hepsinden etkin bir şekilde kaçınması mümkün gibi görünmemektedir. Ayrıca bu kadar çok tetikleyiciden kaçınma düşüncesi ve davranışı hastayı artmış bir stres ortamına sürükleyecektir. Stresinde en sık rastlanan migren tetikleyicilerinden biri olduğu düşünüldüğünde hastaların en az bir kısmının tetikleyiciden kaçınma yöntemi nedeniyle de migren atağı sıklığının artması kısır döngüsüne girmesi muhtemeldir (28).

Migren ataklarını önlemek için ileri sürülen diğer bir yaklaşım migren tetikleyicileri ile mücadele etmenin öğrenilmesi metodudur (*Learning to cope with triggers - LCT*). Bazı araştırmacılar bu yöntemin geleneksel tedavi yaklaşımı olan migren tetikleyicilerinden kaçınma yönteminden daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. LCT yöntemi ile kişiler planmış şekilde tetikleyicilere maruz bırakılırlar bu sayede migren hastasında tetikleyiciye karşı duyarsızlaşma gelişir. Bu durum sonuç olarak

tetikleyiciye karşı duyarsızlaşan hastanın migren kliniğinde düzelmeye yol açar (26-28).

Bizim olgularımızın bir kısmında olduğu gibi çok sayıda tetikleyicinin varlığı durumunda tek bir mücadele yöntemi yeterli olamayabilir. Bu durumda açlık, uykusuzluk, zararlı kokular ve dehidratasyon gibi sağlıklı bir yaşam için zararlı olan tetikleyicilere karşı kaçınma yöntemi uygulanırken diğer tetikleyicilere karşı LCT yönteminin kombinasyonunun uygulanması migren hastalığının daha etkin bir şekilde yönetilmesini sağlayabilir (25,27).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Cinsiyetler arasında farklılık oluşmaması için bayanlarda menstrüel siklusu bir tetikleyici olarak analizlerimize dahil etmedik. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Sonuç

Biz çalışmamızda migren tetikleyici sayısının artmasının migren sıklığında ve baş ağrısı şiddetinde artmaya yol açtığını saptadık. Çoklu tetikleyicilerin varlığında migrenle mücadelede tek bir yöntem kullanmak yeterli olmayabilir. Bu nedenle biz sağlığa zararlı olan tetikleyiciler için kaçınma yöntemini önerirken diğer tetikleyiciler için tetikleyiciler ile mücadele etmenin öğrenilmesi yöntemini önermekteyiz. Ancak bu yöntemlerin bizim toplumumuzdaki etkinliğini karşılaştırmak için randomize çift kör çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: E1-21-2044, tarih: 22.09.2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Y., H.B., Dizayn: H.Y., Veri Toplama veya İşleme: H.Y., S.G.K., G.T.G., Analiz veya Yorumlama: H.Y., S.G.K., G.T.G., H.B., Literatür Arama: H.Y., H.B., Yazan: H.Y., S.G.K., G.T.G., H.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97:553-622.
2. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical

- spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44-S553.
3. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
 4. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-270.
 5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-1259.
 6. Bohm PE, Stancampiano FF, Rozen TD. Migraine Headache: Updates and Future Developments. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:1648-1653.
 7. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospherics, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021;13:e14243.
 8. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:81.
 9. Buse DC, McGinley JS, Lipton RB. Predicting the Future of Migraine Attack Prediction. *Headache*. 2020;60:2125-2128.
 10. Spierings EL, Donoghue S, Mian A, Wöber C. Sufficiency and necessity in migraine: how do we figure out if triggers are absolute or partial and, if partial, additive or potentiating? *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:455.
 11. Tekatas A, Mungen B. Migraine headache triggered specifically by sunlight: report of 16 cases. *Eur Neurol*. 2013;70:263-266.
 12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
 13. Yalin OÖ, Uludüz D, Sungur MA, et al. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54:260-266.
 14. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008;63:148-158.
 15. Rains JC. Sleep and Migraine: Assessment and Treatment of Comorbid Sleep Disorders. *Headache*. 2018;58:1074-1091.
 16. Tai MS, Yet SXE, Lim TC, et al. Geographical Differences in Trigger Factors of Tension-Type Headaches and Migraines. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:12.
 17. Turner DP, Lebowitz AD, Chtay I, Houle TT. Forecasting Migraine Attacks and the Utility of Identifying Triggers. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:62.
 18. Hindiyyeh NA, Zhang N, Farrar M, et al. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*. 2020;60:1300-1316.
 19. Alstadhaug KB, Ofte HK, Müller KI, et al. Sudden Caffeine Withdrawal Triggers Migraine--A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2020;11:1002.
 20. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*. 2020;12:2259.
 21. Mostofsky E, Mittleman MA, Buettner C, et al. Prospective Cohort Study of Caffeinated Beverage Intake as a Potential Trigger of Headaches among Migraineurs. *Am J Med*. 2019;132:984-991.
 22. Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:435-451.
 23. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987;27:191-196.
 24. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:494-499.
 25. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:370.
 26. Caroli A, Klan T, Gaul C, et al. Types of Triggers in Migraine - Factor Structure of the Headache Triggers Sensitivity and Avoidance Questionnaire and Development of a New Short Form (HTSAQ-SF). *Headache*. 2020;60:1920-1929.
 27. Martin PR, Reece J, Callan M, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 201;61:1-411.
 28. Martin PR, Callan M, Kaur A, et al. Behavioural Management of Headache Triggers: Three Case Examples Illustrating a New Effective Approach (Learning to Cope with Triggers). *Behav change*. 2015;32:202-208.

How Important are Cardiac Electrical Abnormalities in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy?

Duchenne ve Becker Musküler Distrofi'de Kardiyak Elektriksel Anomaliler Ne Kadar Önemlidir?

© Gökçen Öz Tunçer¹, © İrfan Oğuz Şahin², © Ünal Akça¹, © Ayşe Aksoy¹

¹Ondokuz Mayıs University, Department of Pediatric Neurology, Samsun, Turkey

²Ondokuz Mayıs University, Department of Pediatric Cardiology, Samsun, Turkey

Abstract

Aim: Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD) are neuromuscular diseases associated with progressive cardiac dysfunction. This study aims to determine the early markers of their cardiac involvement.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted with 26 boys with DMD-BMD (study group) diagnosed with genetic analysis. Healthy controls were 44 age-matched boys evaluated with electrocardiography (ECG), ambulatory Holter monitoring, and echocardiography (ECHO) to obtain a sport license. Heart rate variability (HRV) (SDNN, SDANN, SDNN index, Rmssd, pNN50), ECG (Heart rate, V1R/S, corrected QT, QRS-T angle, and parameters associated with ventricular repolarization heterogeneity) and ECHO parameters (ejection and shortening fraction, peak early and peak late diastolic velocities, tricuspid annular plane systolic excursion) of children with DMD and BMD were compared with healthy controls. The study group was also divided into "ambulatory" and "non-ambulatory" subgroups and differences in terms of cardiological parameters were evaluated between these subgroups.

Results: ECG revealed shorter PR and higher V1R/S in the study group than in the control group ($p<0.003$ and $p<0.01$). Heart rate was higher in the study group with ambulatory Holter monitoring ($p<0.01$). There was no significant difference in ECHO parameters. Lower HRV values were found in the ambulatory subgroup than in the non-ambulatory subgroup ($p<0.05$).

Conclusion: Significant alterations in ECG and HRV in dystrophinopathies were showed compared to healthy children of similar age. Thus, electrical abnormalities may be the earliest manifestation of the histopathological process conducive to the development of cardiac dysfunction.

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, Heart

Öz

Amaç: Duchenne musküler distrofi (DMD) ve Becker musküler distrofi (BMD), ilerleyici kalp fonksiyon bozukluğunun da eşlik ettiği nöromusküler hastalıklardır. Bu çalışmada DMD ve BMD'de kardiyak tutulumun erken belirteçlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Moleküler genetik tanı yöntemleri ile distrofin geninde hastalık nedeni mutasyon tespit edilmiş 26 DMD-BMD hastası ve 44 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Yaş uyumlu sağlıklı kontroller rutin spor lisans muayenesi için başvurular arasından seçildi. Tüm katılımcıların elektrokardiyografi (EKG) (Kalp hızı, V1R/S, QT, QRS-T açısı, ventriküler repolarizasyon heterojenliği ile ilişkili parametreler), ekokardiyografi (EKO) (ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, erken ve geç diyastolik tepe velosite, tricuspid annular plane systolic excursion) ve mevcut kalp hızı değişkenliği (KHD) (SDNN, SDANN, SDNN index, Rmssd, pNN50) ölçümleri geriye dönük olarak kaydedilerek hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubu "ambulator" ve "non-ambulator" olarak yeniden gruplandırıldı ve kardiyak parametreler bu alt gruplar arasında da kıyaslandı.

Bulgular: EKG verilerinden hasta grubunda kontrollere göre PR daha kısa, V1R/S yüksek bulundu ($p<0,003$, $p<0,01$). Kalp hızı, Holter monitorizasyonu ile hasta grubunda yüksek saptandı ($p<0,01$). EKO verilerinde her iki grup arasında fark saptanmadı. KHD verileri kıyaslandığında parametreler ambulator grupta non-ambulator gruba kıyasla daha düşüktü ($p<0,05$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gökçen Öz Tunçer

Ondokuz Mayıs University, Department of Pediatric Neurology, Samsun, Turkey

Phone: +90 505 665 56 03 E-mail: gokcenoz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4027-6330

Received/Geliş Tarihi: 26.11.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 31.12.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Sonuç: Bu çalışmada, distrofinopatilerde EKG ve KHD'de benzer yaştaki sağlıklı kontrollere göre anlamlı değişiklikler gösterilmiştir. Elektriksel anormallikler, kardiyak disfonksiyon gelişiminde histopatolojik sürecin en erken belirtisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne Musküler Distrofi, Becker Musküler Distrofi, Kalp

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD; OMIM: 310200) is the most common hereditary neuromuscular disease in the childhood period with an incidence of 1/3500-5000 (1,2). In Turkey, there is no comprehensive study about the incidence and prevalence of DMD and Becker muscular dystrophy (BMD), though it is noticed that nearly half of childhood neuromuscular patients comprise DMD/BMD patients (3). In situations where the mRNA reading framework is preserved, BMD (OMIM: 300376) is observed with milder clinical progression due to partially functional dystrophin synthesis. Additionally, some mutations in limited areas of the dystrophy gene are associated with X-linked dilated cardiomyopathy (4).

In recent years, the average life expectancy has increased with the improvement in the standards of care (5,6). While respiratory failure is the leading cause of death, an increase in death rates due to cardiac causes was recorded after introduction of glucocorticoid treatment and ventilator support (7). Cardiac failure emerges in the second half of the second decade and becomes more evident with time (8). However, histopathological changes begin earlier. Awareness of cardiac involvement and initiation of treatment are important for prognosis. However, cardiac involvement may not be noticed before the emergence of clinical findings (9).

In skeletal and cardiac muscle, dystrophin is a part of the large glycoprotein complex located on the cytoplasmic surface of sarcolemma and ensures structural support of the cell. Additionally, it plays a role in regulation of blood flow to skeletal muscle by providing emplacement of nitric oxide synthetase on the sarcolemma. The absence of dystrophin in cardiac muscle causes progressive degeneration of muscle fibrils linked to membrane instability, fibrosis and fatty infiltration (10). This situation results in cardiac dysfunction and dilated cardiomyopathy. Additionally, cardiac conduction anomalies and linked fatal arrhythmias may be seen (11). Determining the decrease in left ventricle functions might be inadequate for early detection of cardiac involvement (12). Electrical abnormalities may be the earliest reflection of histopathologic changes in the development process of cardiomyopathy as arrhythmias may emerge without disruption of left ventricle systolic functions (13). Heart rate variability (HRV) consists of changes between consecutive heartbeats and indexes neurocardiac function (autonomic nervous system) which allow the cardiovascular system to rapidly adjust to sudden physical and psychological challenges to homeostasis. Beside autonomic nervous system

disorders, elevated HRV measurements should indicate the problems of cardiac conduction system which could be related to cardiac muscle diseases. In this study, the electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO) and HRV data from DMD/BMD patients were compared with healthy controls to determine easily accessible, early diagnostic markers.

Materials and Methods

This study is a single-center retrospective study of genetically confirmed DMD/BMD patients and an age-matched healthy control group. Ethical approval was obtained from the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (13/11/2020-B.30.2.ODM.0.20.08/692). From January 2019 to February 2020, files of DMD/BMD patients attending to our center were investigated and demographic data, treatments and Gross Motor Function Classification System (GMFCS), Vignos and Brooke scales and maximum motor capacity data were obtained from their last examination. Patients using angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor antagonists, beta blockers, antiarrhythmics and tricyclic antidepressants affecting electrocardiographic intervals were not included in the study.

DMD-BMD patients are assessed with ECG and ECHO annually in our center and if the pediatric cardiologist deems necessary, 24-hour Holter monitoring is planned. Patients who were recommended cardiac medication but did not start using it due to poor drug adherence were selected. In our country, it is necessary for children to undergo a detailed cardiac examination in order to start professional sports. The control group was created from these healthy male children without any acute/chronic illness, not using any medication and age-matched to the study group. The assessments at the last visit of the patients were considered.

Electrocardiogram was performed after adjusting the device to 10 mm/mV with a recording speed of 25 mm/s, using NIHON KOHDEN ECG-1250K Cardiofax S Electrocardiograph. Heart rate (HR), V1/R/S, corrected QT, QRS-T angle, and parameters associated with ventricular repolarization heterogeneity (QT dispersion, Tpeak-to-Tend interval, and Tpeak-to-Tend /QT ratio, fragmented QRS V1 and lateral Q D1) were calculated. In addition, QT interval measurements were calculated and adjusted according to the Bazett formula.

Echocardiographic examinations were performed by the same experienced pediatric cardiologist using a "General Electric Vivid 7" cardiac ultrasound machine using sector probes (4S ve 7S) suitable for the age and weight of patients.

Echocardiographic measurements were assessed according to the American Echocardiography Association Pediatric Echocardiography Guideline (14).

Left ventricular systolic function (ejection and shortening fraction) was calculated by measuring the left ventricular inner diameter, posterior wall, and interventricular septum thickness during systole and diastole with M mode in the parasternal 5-chamber position. Left ventricular diastolic function was measured in the apical four-chamber position by tissue Doppler imaging in which the cursor was placed on the lateral mitral annulus. Peak early and peak late diastolic velocities (E' and A') were measured and the E'/A' ratio was calculated. Three different measurements were made for each tissue and the average was calculated. For right ventricular function, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured by placing the M mode cursor over the lateral tricuspid annulus at apical four-chamber positions. For HRV, electrocardiographic data for 24 hours were evaluated with a 12-lead Holter device and Cardioscan software. Artifacts were manually eliminated by the pediatric cardiologist.

HRV parameters [standard deviation of NN intervals (SDNN), standard deviation of the average NN intervals (SDANN) for each 5 min segment of a 24 h HRV recording), SDNN index (mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording), root mean square of successive RR interval differences (rMSSD) and percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms measurements (pNN50)] were determined automatically with the data processing program of the Cardioscan software.

Statistical Analysis

SPSS version 24 was used for analysis of data. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess distribution of data. Quantitative data are shown as mean and standard deviation, while qualitative data are given as case number (n) and percentage. Analysis of parametric data for more than two variables used the ANOVA test, while analysis of non-parametric data used the Kruskal-Wallis test. Analysis of factors causing significance in analysis of more than two variables used the Mann-Whitney U test for two-way comparison of those positive according to Kruskal-Wallis test and the post-hoc Tukey test for those positive with ANOVA. Comparisons of two-way quantitative data used the Spearman correlation analysis. A p-value of 0.05 was accepted as significant.

Results

The study included 26 patients [17 DMD (65.4%) and 9 BMD (34.6%)] and 44 healthy controls. Mean age was 7.1 ± 3.8 years on the DMD group, 8.5 ± 5.1 years on the BMD group and 8.7 ± 4.5 years in the control group, with no statistical difference present

($p=0.45$). The minimum age in the patient group was 1.5 years, with maximum age 17 years. The age of diagnosis and follow-up duration were 3.3 ± 1.9 and 3.8 ± 3.2 years in the DMD group and 3.6 ± 2 and 4.9 ± 4.1 years in the BMD group, respectively ($p=0.71$ and $p=0.56$).

All participants had ECG and ECHO records available while 10 patients in the patient group (38.4%) and 41 healthy children in the control group (93.2%) had HRV records available. The ECG, ECHO and HRV data for patient and control group are given in Table 1. Of the ECG data, HR and V1RS was significantly high, while PR interval was short, in the patient group compared to the control group ($p=0.019$, $p=0.00$, $p=0.003$). There was no difference between the two groups in terms of ECHO data. When HRV data are compared, all parameters in the patient group were lower compared to the control group, while there was statistical significance for SDNN and SDANN ($p=0.028$, $p=0.044$).

The patient group was divided in two as ambulatory ($n=21$) and non-ambulatory ($n=5$) cases. Age, motor capacity and cardiac data are compared in Table 2. HRV records were available for 8 patients in the ambulatory group (30.8%) and 2 patients in the non-ambulatory group (7.7%). The mean age of non-ambulatory patients was significantly older than the ambulatory group ($p=0.005$). QRS was identified to be significantly longer in the non-ambulatory group ($p=0.01$). For ECHO data, mitral E value was significantly lower in the non-ambulatory group ($p=0.015$). When HRV data are examined, all parameters were observed to be low in the non-ambulatory group ($p<0.05$). Only 1 DMD patient was observed to have wall movement anomaly with left ventricle systole disorder findings.

Seven patients (26.9%) were receiving only prednisolone, 4 patients (15.4%) were receiving prednisolone and idebenone, 1 patient (3.85%) was receiving translarna treatment and 14 patients (53.85%) were not receiving treatment. When the groups receiving and not receiving treatment are compared, the mean age (5.5 ± 3.6 years) and follow-up duration (2.7 ± 2.4 years) were lower in the group not receiving treatment compared to the mean age (10 ± 3.7) and follow-up duration (6 ± 3.8 years) in the group receiving treatment ($p=0.004$, $p=0.009$). When ECG, ECHO and HRV data are compared in these groups, mitral E and A were observed to be significantly lower in the group receiving treatment ($p=0.03$, $p=0.041$). There was no significant difference identified in terms of the other parameters.

There were positive correlations between the IVSd with Brooke and GMFCS scores, between IVSs with Brooke score, between LVPWd with Brooke and GMFCS scores and between LVIDd with Brooke, Vignos and GMFCS scores ($p<0.05$). For the 10 patients with HRV records, there were negative correlations between age, Brooke, Vignos and GMFCS values with SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD and pNN50 values, though these were not statistically significant ($p<0.05$).

Discussion

Surveillance of the heart in children with dystrophinopathy and taking the necessary medical precautions in time is important. Overlooking of heart failure findings due to limited ambulation, involvement of other organ systems coming to the forefront and the lack of immediate pronounced cardiac symptoms are negative factors in terms of cardiac surveillance (15). Cardiac symptoms are reported in 28% of patients under 18 years of age and frequency is 57% among adults (15). Left ventricular dysfunction is an important indicator for mortality and occurs in up to 40% of DM patients, reflecting an increased

propensity to develop cardiomyopathy and heart failure in DMD (16,17). ECHO may identify cardiac dysfunction in the advanced stages of disease; however, there is no adequate diagnostic tool for identification of early-period cardiovascular involvement (18). Cardiac symptoms are only observed in 30% of patients at time of diagnosis in DMD, while left ventricular dilatation is rarer (19). A large study with EF showed left ventricular dysfunction at mean 15.2 years (20). Our study is in line with this information with ECHO data of LVIDd and LVIDs showing left ventricle diameter, EF and KF showing systole function and mitral E, A and E/A values showing diastole function within normal limits. There was no significant difference between the patient and control groups.

Table 1: Cardiac parameters in Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) patients versus controls

	DMD&BMD (n=26)	Healthy controls (n=44)	p-value
Electrocardiography			
Heart rate/min	104.2±26.3	90.0±18.2	0.019
PR interval (ms)	116.2±24.6	133.8±18.3	0.003
QRS (ms)	84.8±13.6	84.8±10.9	0.997
QTC (ms)	317.5±27.8	381.0±23.6	0.714
QT dispersion (ms)	24.2±10.1	23.8±9.0	0.888
QRS T angle	30.5±33.0	27.0±24.3	0.614
Tpeak to Tend (ms)	60.5±50.5	46.50±15.6	0.092
Tpeak to Tend/QT	0.18±0.15	0.18±0.08	0.866
V1RS	1.49±1.0	0.54±0.31	0.000
Fragmented QRS V1	7.7%	4.5%	0.357
Lateral Q DI	11.5%	6.8%	0.310
Echocardiography			
EF (%)	69.7±4.2	69.3±7.2	0.803
FS (%)	39.4±4.7	38.5±5.9	0.475
Mitral E wave (cm/s)	93.5±13.0	93.7±14.5	0.398
Mitral A wave (cm/s)	57.6±10.5	55.16±12.8	0.307
IVSd (mm)	7.5±1.6	7.06±1.6	0.264
IVSs (mm)	15.2±20.1	9.37±2.2	0.059
LVPWd (mm)	7.2±2.2	6.75±1.6	0.245
LVPWs (mm)	10.9±2.4	9.89±1.9	0.052
LVIDd (mm)	38.5±6.3	38.1±5.6	0.796
LVIDs (mm)	23.2±4.8	23.3±4.21	0.959
TAPSE (mm)	19.5±3.01	20.23±4.21	0.519
Heart rate variability			
SDNN (ms)	92.7±33.9	131.5±51.2	0.028
SDANN (ms)	83.2±35.9	115.7±46.2	0.044
SDNN index	48.1±16.8	63.4±25.0	0.072
rMSSD (ms)	32.7±12.1	45.8±20.1	0.054
pNN50 (%)	11.9±9.3	20.0±13.9	0.088

Min: Minute, EF: Ejection fraction, FS: Fractional shortening, IVS: Inter-ventricular septum thickness, LVPW: Left ventricle posterior wall, LVID: Left ventricle internal diameter, -d = In diastole, -s = In systole, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, SDNN: Standard deviation of NN interval, SDANN: Standard deviation of the 5 minute average NN intervals, rMSSD: Root of square mean of successive NN interval, pNN50: Number of NN intervals with less than 50 ms, pNN50: Percentage of number of NN interval with less than 50 ms

Scar tissue formed by myocardial fibrosis causes electrical conductivity disorders. Fibrosis may be shown by magnetic resonance imaging; however, this investigation is not always possible at all times and locations due to requirements for sedation and institutional inadequacies. ECG is an easily accessible and cheap test reflecting the pattern of myocardial injury. We think it still preserves its importance in the present day for this purpose. Abnormal electrocardiogram findings had a frequency of 52.4% for asymptomatic patients under 10 years

of age according to Nigro et al. (15) and 84.8% according to Takami et al. (21).

As in our patients, increased HR, short PR interval and high R wave in V1 derivation (V1rs) on ECG are reported in the literature (21). Thomas et al. (22) reported increased HR was associated with the onset of cardiomyopathy, and may be associated with myocardial fibrosis and autonomic dysfunction. High R wave on V1 derivation is thought to be due to selective scar tissue and atrophy in the posterobasal areas and adjacent lateral walls,

Table 2: Cardiac parameters in non-ambulatory versus ambulatory muscular dystrophy patients

	Non-ambulatory (n=5)	Ambulatory (n=21)	p-value
Age (years)	12.1±2.7	6.5±3.8	0.005
Brooke score	3.2±1.9	1.2±0.5	0.010
Vignos score	7±3.5	1.8±1.0	0.012
GMFCS score	4.2±1.3	1.2±0.4	<0.001
Electrocardiography			
Heart rate/min	109±15.2	103.1±28.5	0.850
PR interval (ms)	119.8±31.7	115.4±23.5	0.705
QRS (ms)	94.6±4.3	82.5±14.1	0.010
QTC (ms)	386±27.1	382.6±25.6	0.717
QTdispersion (ms)	24±6.2	24.2±10.9	0.850
QRS T angle	41.4±65.5	28±21.6	0.801
Tpeak to Tend (ms)	62±24.8	60.2±55.7	0.575
Tpeak to Tend/QT	0.19±0.09	0.19±0.17	0.845
V1RS	1.5±0.8	1.5±1.3	0.682
Echocardiography			
EF (%)	69.6±6.9	69.8±3.6	0.753
FS (%)	43±8.3	38.6±3.2	0.157
Mitral E wave (cm/s)	80±15	96.8±10.4	0.015
Mitral A wave (cm/s)	51.8±14.5	59±9.1	0.178
IVSd (mm)	8.6±5	7.3±21	0.178
IVSs (mm)	12.9±2.3	15.8±22.5	0.272
LVPWd (mm)	9.1±3.1	6.9±1.8	0.121
LVPWs (mm)	12.3±2.8	10.6±2.2	0.243
LVIDd (mm)	42±6.7	37.7±6.1	0.272
LVIDs (mm)	25.5±5.6	22.7±4.7	0.447
TAPSE (mm)	19.6±4.3	19.6±2.8	0.613
Heart rate variability			
SDNN (ms)	50±14.1	103.4±28.3	0.037
SDANN (ms)	41±21.2	93.8±31	0.048
SDNN index	27.5±2.1	53.3±14.7	0.037
rMSSD (ms)	18.5±2.1	36.3±10.9	0.035
pNN50 (%)	1.5±0.7	14.5±8.6	0.036

GMFCS: Gross Motor Function Classification System, EF: Ejection fraction, Min: Minute, FS: Fractional shortening, IVS: Inter-ventricular septum thickness, LVPW: Left ventricle posterior wall, LVID: Left ventricle internal diameter, -d = In diastole, -s = In systole, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, HRV: Heart rate variability, SDNN: Standard deviation of NN interval, SDANN: Standard deviation of the 5 minute Average NN intervals, rMSSD: Root of square mean of successive NN interval, pNN50: Number of NN intervals with less than 50 ms, pNN50: Percentage of number of NN interval with less than 50 ms

rather than from right ventricular hypertrophy (23). Sanyal et al. (24) proposed that dystrophic changes in the conduction system may cause left axis deviations and short PR intervals. This study also investigated the QT dispersion, QRS-T angle, Tpeak-to-Tend, Tpeak-to-Tend/QT, Fragmented QRS V1, and Lat Q DI. In previous studies, f-QRS was shown to reflect intraventricular conduction delay caused by myocardial fibrosis and regional myocardial injury and was associated with the degrees of left ventricle dysfunction, fibrosis and ventricular arrhythmia (25,26). QT dispersion shows regional repolarization heterogeneity and was shown to be a risk factor for severe ventricular arrhythmia in DMD and BMD patients (27). Tpeak-to-Tend interval shows the spatial and transmural distribution of repolarization, while corrected Tpeak-to-Tend interval is associated with lengthened ventricular arrhythmia and increased sudden cardiac death (28). Yoo et al. only found a significant difference in fQRS prevalence between patients and controls under 10 years of age; with differences in fQRS, HR, Tpeak-to-Tend/QT and corrected Tpeak-to-Tend for those aged 11-15 years; and significant differences for all parameters over 16 years (29). In our study, no difference was identified between patient and control group. The reason for this may be considered to be the low mean age in the study group or the low patient numbers.

Reduced HRV is reported to be an indicator of cardiovascular disease (30). Twenty-four-hour Holter records are the gold standard for SDNN risk classification and predict mortality and morbidity (31). SDNN <50 ms is classified as unhealthy, 50-100 ms is compromised health and values above 100 are healthy (32). The incidence of arrhythmia increased with increasing age in DMD patients (33). When HRV data are compared, all parameters in the patient group were low compared to the control group, but only SDNN and SDANN were at levels significant in statistical terms. When HRV data are compared between ambulatory and non-ambulatory groups, all parameters were lower in the non-ambulator group. Though there were negative correlations between age, Brooke, Vignos and GMFCS scores with SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD and pNN50 values, none of these correlations were statistically significant. This indicates an indirect association between the increasing motor function loss with age and cardiac involvement. Similar to our findings, HRV and short-term HRV data were reported to be low in DMD patients (34-36). Hypotheses proposed for this situation include fatty infiltration of the sinoatrial node or nitric oxide alteration (37,38). SDANN and maximum HR were shown to be associated with late gadolinium involvement on cardiac MRI. A study by Inoue et al. (35) frequently encountered autonomic dysfunction while left ventricle functions and BNP were normal on ECHO.

Additionally, while cardiac MRI was normal for ambulatory patients from 5-10 years, HRV abnormalities were identified and the researchers noted that HRV was disrupted before development of failure findings (39). In our study, the marker for left ventricle systole function of EF was identified to be

normal in all patients. This situation leads to consideration that cardiovascular changes primarily form in the rhythm system of the heart and that contractility alterations occur in later periods.

In our study, non-ambulatory patients showed remarkable results in terms of QRS duration and mitral E. QRS interval prolongation is an important parameter in arrhythmic evaluation and an independent predictor of sudden death in DMD (40,41). QRS prolongation is likely due to late depolarization of tissue within islands of patchy fibrosis (42). Progression of myocardial fibrosis also contributes to impairment in the passive component of diastole leading to deteriorated ventricular compliance and the development of systolic dysfunction (43). A relatively low-velocity E wave reflects the impaired relaxation of the left ventricle and decreased early diastolic suction. In this study, QRS prolongation and decreased mitral E were observed in the non-ambulatory subgroup. This situation, which is probably associated with increased fat accumulation in myocardial tissue with immobility, suggests that more frequent and careful cardiac evaluation is required for non-ambulatory DMD patients. Limitations of the study are the limited numbers and retrospective planning. Thus this is a pilot, exploratory study in a small heterogeneous cohort of patients, whose results need to be confirmed in further prospective studies. Assessment of all ECG, HRV, and ECHO data along with motor functions are strong aspects of this study.

Conclusion

Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the early period is proven to reduce mortality (44). Easily accessible and cheap indicators showing early cardiac involvement will be beneficial to clinicians in this process. For this purpose ECG and HRV monitoring remain important for ambulatory and non-ambulatory groups.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (13/11/2020-B.30.2.ODM.0.20.08/692).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: İ.O.Ş., Ü.A., A.A., Design: İ.O.Ş., Ü.A., A.A., Data Collection and Processing: G.Ö.T., İ.O.Ş., Analysis or Interpretation: A.A., Literature Search: A.A., Writing: G.Ö.T.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

- Desguerre I, Christov C, Mayer M, et al. Clinical Heterogeneity of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Definition of Sub-Phenotypes and Predictive Criteria by Long-Term Follow-Up. *PLoS One*. 2009;4:e4347.
- Bello L, Pegoraro E. The "Usual Suspects": Genes for Inflammation, Fibrosis, Regeneration, and Muscle Strength Modify Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Med*. 2019;8:649.
- Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013;3:138-141.
- Cohen N, Muntoni F. Multiple pathogenetic mechanisms in X linked dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90:835-841.
- Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012;3:121-125.
- Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:643-653.
- Wittlieb-Weber CA, Knecht KR, Villa CR, et al. Risk Factors for Cardiac and Non-cardiac Causes of Death in Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2020;41:764-771.
- Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, et al. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1996;14:7-12.
- Binkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17:251-267.
- Ervasti JM, Ohlendorf K, Kahl SD, et al. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature*. 1990;345:315-319.
- Faysoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4:17-23.
- Hor KN, Wansapura J, Markham LW, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1204-1210.
- D'Andrea A, Salerno G, Scarafie R, et al. Right ventricular myocardial function in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy without clinical sign of right heart failure: effects of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1017-1029.
- Lai W, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:413-430.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*. 1990;26:271-277.
- Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 2002;89:838-841.
- Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *J Card Fail*. 2020;26:849-856.
- Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, et al. Circadian rhythm and variability of heart rate in duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 1995;76:947-951.
- McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015;131:1590-1598.
- James KA, Gralla J, Ridall LA, et al. Left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Cardiol Young*. 2020;30:171-176.
- Takami Y, Takeshima Y, Awano H, et al. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008;39:399-403.
- Thomas TO, Thomas M, Burnette M, et al. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:1175-1179.
- Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology*. 2003;99:1-19.
- Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, et al. An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1978;57:1122-1129.
- Homsy M, Alsayed L, Safadi B, et al. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14:319-326.
- Cho MJ, Lee JW, Lee J, et al. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:1042-1048.
- Yotsukura M, Yamamoto A, Kajiura T, et al. QT dispersion in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1999;137:672-677.
- Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:441-447.
- Yoo W, Cho J, Chun P, et al. The evolution of electrocardiographic changes in patients with Duchenne muscular dystrophies. *Korean J Pediatr*. 2017;60:196-201.
- Lioa D, Cai J, Rosamond WD, et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:696-706.
- Novak V, Saul J, Eckberg D. Task Force report on heart rate variability. *Circulation*. 1997;96:1056-1057.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-262.
- Yanagisawa A, Miyagawa M, Yotsukura M, et al. The prevalence and prognostic significance of arrhythmias in Duchenne type muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1992;124:1244-1250.
- Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J*. 2001;141:808-812.
- Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, et al. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Int*. 2009;51:33-40.
- Dhargae P, Nalini A, Abhishek HA, et al. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:317-320.
- Politano L, Palladino A, Nigro G, et al. Usefulness of heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death in muscular dystrophies. *Acta Myol*. 2008;27:114-122.
- Wehling-Henricks M, Jordan MC, Roos KP, et al. Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hearts is prevented by expression of a neuronal nitric oxide synthase transgene in the myocardium. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1921-1933.
- Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, et al. Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol*. 2015;36:561-568.
- Nazarian S, Wagner KR, Caffo BS, et al. Clinical predictors of conduction disease progression in type I myotonic muscular dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:171-176.
- Karim Wahbi, Denis Furling. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy. *Trends Cardiovas Med*. 2020;30:232-238.

42. Nazarian S, Bluemke DA, Wagner KR, et al. QRS prolongation in myotonic muscular dystrophy and diffuse fibrosis on cardiac magnetic resonance. *Magn Reson Med*. 2010;64:107-114.
43. Bornaun H, Muhtar YM, Dedeoglu S, et al. An exhaustive echocardiographic analysis of left ventricular structure and functions in children with duchenne muscular dystrophy. *Iran J Pediatr*. 2018;28:1-7.
44. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154:596-602.

Evaluation of Pathogens in Shunt Infections Developed in Newborns Underwent Ventriculoperitoneal Shunt for Hydrocephaly

Hidrosefali Tanısı ile Ventriküloperitoneal Şant Takılan Yenidoğan Hastalarda Gelişen Şant Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması

© Nurgül Ataş, © Hüseyin Gümüş

Harran University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Amaç: Ventriküloperitoneal (VP) şant, hidrosefali için en yaygın tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, VP şant enfeksiyonu, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı, hidrosefali nedeni ile takip edilen ve VP şant takılan neonatal hidrosefali olgularının klinik özellikleri, gelişen şant enfeksiyonları ve enfeksiyon etkenleri açısından değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, retrospektif olarak, 2016 Ocak-2021 Haziran tarihleri arasında, 3. basamak bir hastane olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya hidrosefali tanısı ile yatan ve VP şant takılan tüm yenidoğanlar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya hidrosefali tanılı 52 olgu dahil edildi. Olguların 28'inde (%53,8) şant enfeksiyonu+menenjit gelişirken, olguların 24'ünde (%46,2) şant enfeksiyonu+menenjit gelişmedi. Şant enfeksiyonu+menenjit gelişen olguların 8 erkek (%28,6), 20 kız (%71,4) bebek olduğu görüldü. Kültürde üreme tespit edilen olguların 5'inde (%18) Gram-pozitif bakteriler ve 22'sinde (%78,4) Gram-negatif enterik ve non-fermenter bakteriler, 1'inde (%3,6) Candida parapsilosis saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda Gram-negatif bakteriyel enfeksiyon insidansının yüksek olduğunu tespit ettik. VP şant enfeksiyonu düşünüldüğü durumlarda kültür sonucu çıkana kadar Gram-negatif etkenlere yönelik tedavi başlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hidrosefali, Şant Enfeksiyonu, Yenidoğan

Öz

Objectives: The ventriculoperitoneal (VP) shunt is the most commonly used treatment modality in hydrocephaly. However, VP shunt infection is a common, severe complication with high mortality and morbidity rate. The aim of the study was to evaluate clinical characteristics, shunt infections and pathogen agents in newborns underwent VP shunt procedure for hydrocephaly.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted in Neonatal Intensive Care Unit of Harran University, Faculty of Medicine between January, 2016 and June, 2021. The study included all newborns admitted with hydrocephaly and underwent VP shunt procedure.

Results: The study included 52 cases with hydrocephaly. Of the cases shunt infection plus meningitis was develop in 28 (53.8%) while no shunt infection plus meningitis was developed in 24 (46.2%). Of the cases developed shunt infection plus meningitis, 8 were boys (28.6%) and 20 were girls (71.4%). Of the cases with growth in culture tests, Gram-positive bacteria were detected in 5 (18.0%) whereas Gram-negative enteric and non-fermenter bacteria in 22 (78.4%) and Candida parapsilosis in one (3.6%).

Conclusion: In our study, we found that the incidence of Gram-negative bacterial infection was high. We believe that treatment with Gram-negative coverage will be appropriate until culture test results available when VP shunt infection is suspected.

Key Words: Hydrocephaly, Shunt Infection, Newborn

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nurgül Ataş

Harran University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Şanlıurfa, Turkey

Phone: +90 506 843 07 91 E-mail: nurguldag@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7230-0497

Received/Geliş Tarihi: 27.01.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 09.01.2023

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Hydrocephaly is defined as accumulation of excessive cerebrospinal fluid (CSF) in ventricular and subarachnoid spaces, resulting in elevation in intracranial pressure (ICP). Although actual incidence of hydrocephaly is underestimated, congenital and infantile hydrocephaly incidence has been reported as 0.48-0.81: 1000 live birth (1). This incidence rate does not include hydrocephaly cases caused by intraventricular and subarachnoid hemorrhage, hypertension, elevated ICP, infections and tumors (1). Since prolonged elevation of ICP and dilated ventricles have deleterious effect on neuronal development, intervention to neonatal hydrocephaly is vital.

Currently, although it is not a radical treatment modality, shunt systems which ensures drainage of CSF to another body space in order to reduce ICP caused by intraventricular CSF accumulation are commonly used in the treatment of hydrocephaly (2). The goal of treatment is to identify how appropriate intraventricular pressure can be achieved. In addition, it is also important to decide optimal timing for shunting (3). The ventriculoperitoneal (VP) shunt-related complications include shunt obstruction, infection, excessive drainage and related clinical presentations. Shunt infection is one of the most important causes of shunt complications (4,5). VP shunt infections are an important problem with incidence of 5-15%, which hampers proper functioning of the shunt (6,7). Age is another factor that increase risk for shunt infection. Despite advanced surgical techniques, risk for shunt infection is higher in younger children (8,9). In conclusion, it is thought that VP shunt use in the treatment of hydrocephaly continues to lead infection despite advances in technology and novel measures (10).

In this study, it was aimed to evaluate clinical characteristics, shunt infections and pathogen agents in newborns underwent VP shunt procedure for hydrocephaly.

Materials and Methods

This retrospective study was conducted in Neonatal Intensive Care Unit of Harran University, Faculty of Medicine between January, 2016 and June, 2021. The study included all newborns underwent VP shunt procedure with diagnosis of hydrocephaly.

The study was approved by Ethics Committee of Harran University, Faculty of Medicine (approval date: 14.09.2017; approval no: 09-10). The study was conducted in accordance to tenets of Helsinki Declaration. All data were retrospectively extracted from infection control committee records, patient files and electronic database. Fifty-two patients who applied with the diagnosis of hydrocephalus and underwent VP shunt were included in the study. All patients included were followed

during pre-operative and post-operative periods. It was shown that the patients were infection-free by clinical examination and laboratory studies before shunt procedure. In all patients, informed consent was obtained for anesthesia before surgery. The patients who had diagnosis of hydrocephaly but did not require shunt or had contraindication for shunt surgery were excluded. Patients who developed hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage, Dandy-Walker syndrome, Arnold-Chiari malformation and other causes and had a shunt were included in the study.

The diagnosis of VP shunt infection was made by comprehensive clinical and laboratory evaluations. The CSF analysis was performed in the presence of criteria including irritability, recurrent fever, intolerance to feeding and convulsion. In patients with suspected shunt infection, CSF sample obtained from ventricle via direct puncture or from shunt reservoir was sent for CSF culture test. The patients with positive CSF culture were considered as VP shunt infection (11). In patients with suspected shunt infection, direct radiography and abdominal ultrasonography demonstrated radiologically that the shunt was in place. In addition, the shunts of the patients with shunt infection were removed and taken to external drainage. Control cultures were taken from the cases on days 14-21 of the treatment, considering the factors found in CSF cultures. The cases with sterile CSF culture results were consulted to the neurosurgery clinic. Antibiotherapy was completed to 21 days in patients with Gram-negative microorganism growth and 14 days in those with Gram-positive growth, and control cultures were stopped, as there was no growth.

Blood and CSF Sampling for Culture Test and Analyses

CSF samples (2 mL) were obtained from ventricle via direct puncture or from shunt reservoir under aseptic settings. Blood samples (2 mL) were drawn from peripheral veins under aseptic settings. The blood and CSF samples were inoculated into Bactec Pds Plus/F media (Bactec Q 240, Bactec Dickinson). The passages from cases with growth were maintained in blood agar, EMB and chocolate agar. The antibiotic susceptibility was tested in Müller-Hinton Agar using Kirby-Bauer disk diffusion in accordance to Clinical Laboratory Standards Institute criteria (12). In addition, samples were also inoculated to Saboraud Dextrose Agar for fungal growth, which were incubated at 37 °C and assessed on hours 24 and 48. The antibiotic resistance and susceptibility were tested for all samples with growth.

In addition, for complete blood count, blood samples were also drawn into K2 EDTA (potassium-2-ethylene tetra acetic acid) tubes. The complete blood count was performed using Cell-Dyn Ruby analyzer (Abbott Diagnostics, Abbot Park, IL). The CRP was studies using Architect C16000 spectrophotometry analyzer (Abbott Diagnostics, Abbot Park, IL).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS version 24.0. Clinical characteristics were compared using demographic statistics. The data are presented as mean $\pm$ standard deviation. Data were analyzed using descriptive statistics (frequency, mean, standard deviation). Mann-Whitney U test was used for binary comparisons while chi-square test was used to compare qualitative data. A p-value<0.05 was considered as statistically significant.

Results

Overall, 52 cases with diagnosis of hydrocephaly were included to the study between 2016 and 2021. When the cases were classified according to gestation age, it was found that 60.7% of cases were ≤ 37 -weeks old while 39.3% were >37 -weeks old. Again, the birth weight was ≤ 1500 g in 3.6%, 1500-2499 g in 25.0% and ≥ 2500 g in 71.4%. Of the cases shunt infection was develop in 28 (53.8%) while no infection shunt was developed in 24 (46.2%). Of the cases developed shunt infection, 8 were boys (28.6%) and 20 were girls (71.4%) (Table 1). In cases with shunt infection, mean gestational age was 36.64 ± 2.24 week and mean birth weight was 2868 ± 542.72 gr (Table 1). In the CSF samples taken, the mean glucose value was 17.1 mg/dL, and the mean protein value was 660 mg/dL.

Of 28 cases with diagnosis of shunt infection, growth was detected in CSF culture test in 25 and in both CSF and blood culture tests in 17. Three patients with growth in blood culture and no growth in CSF culture were excluded from the study. The mean platelet value (MPV) and C-reactive protein (CRP) was significantly higher while mean hematocrit and hemoglobin values, mean corpuscular volume and plateletcrit were significantly lower in the shunt infection group (Table 2). No significant differences were detected in white blood cell, neutrophil, lymphocyte and MPV values between two groups (Table 2).

Among patients with diagnosis of shunt infection and growth in culture tests, Gram-positive bacteria were detected in 5 (18.0%) whereas Gram-negative enteric and non-fermenter bacteria in 22 (78.4%) and *Candida parapsilosis* in one (3.6%). *Klebsiella pneumoniae* was the most commonly isolated species in 13 patients (46.4%) (Table 3) (Figure 1).

Discussion

VP shunt plays an important role in the management of hydrocephaly. However, shunt procedure is associated with many complications. Shunt failure may occur due to several mechanisms including obstruction, breakage, migration and infection. The shunt infection is the most common complication

Table 1: Evaluations according to the demographic characteristics of the cases

	Shunt infection+meningitis (+) (n=28)	Shunt infection+meningitis (-) (n=24)	p-value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Gestational age	36.64 $\pm$ 2.24	36.79 $\pm$ 2.81	0.83
Sex			
Male	8 (28.6)	13 (54.2)	^b 0.9
Female	20 (71.4)	11 (45.8)	
Birth weight (gr)	2868 $\pm$ 542.72	3056 $\pm$ 876.72	0.35

Table 2: Laboratory findings of the cases

Hematology (Unit)	PA (n=28)	Control (n=24)	^a p-value
WBC (10e3/uL) Mean $\pm$ SD	16.64 $\pm$ 7.32	17.13 $\pm$ 6.92	0.806
NEU (10e3/uL) Mean $\pm$ SD	9.49 $\pm$ 5.34	7.59 $\pm$ 4.44	0.179
LYM (10e3/uL) Median (min.-max.)	5.52 $\pm$ 3.09	7.16 $\pm$ 5.21	0.178
MPV (fL) Median (min.-max.)	7.17 $\pm$ 1.71	6.31 $\pm$ 1.32	0.053
PLT (10e3/uL) Mean $\pm$ SD	424.07 $\pm$ 273.79	267.29 $\pm$ 98.29	0.010
Hematocrit	35.42 $\pm$ 8.46	50.83 $\pm$ 8.22	0.000
Hemoglobin	11.34 $\pm$ 2.55	17.26 $\pm$ 3.01	0.000
MCV	90.34 $\pm$ 10.24	101.45 $\pm$ 5.34	0.000
PCT	0.25 $\pm$ 0.13	0.16 $\pm$ 0.05	0.002
CRP	7.89 $\pm$ 7.70	0.1467 $\pm$ 0.26	0.000

SD: Standard deviation, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, NEU: Neutrophil, LYM: Lymphocyte, MPV: Mean platelet volume, a: Independent samples t-test, MCV: Mean corpuscular volume; PCT: Plateletcrit, CRP: C-reactive protein

(13). Early diagnosis and appropriate management is an important aspect for shunt infection as it is a potentially life-threatening condition.

The shunt infections remain to be major source of medical problems leading adverse outcomes in children with hydrocephaly. Many efforts have been made to eliminate concerns regarding shunt infection. Pirotte et al. (14) prospectively adopted a strict sterile protocol for shunt implementation which does not involve use of antibiotic-soaked catheter or laminar air flow in order to reduce VP shunt infection rate. In the study, all procedures were performed same team including same senior surgeon, residence, nurse and an anesthesiologist. The sterile protocol was strictly applied to the team: surgical technique with sterile clothing, limited implant and skin manipulation, minimization of staff circulation in the room, scheduling as first surgery, prevention of CSF leakage, double gloves; procedure <30 min, systemic antibiotic prophylaxis (14).

To reduce VP shunt infection rate, Kestle et al. (15) used a similar, standardized protocol developed by 4 facilities from Hydrocephaly Clinical Research Network. Authors observed that

shunt infection rate decreased from 8.8% before implementation of protocol to 5.7% after protocol. However, shunt infections remain to be most important complication in the treatment of hydrocephaly.

In pediatric cases, age is one of the most important factors, which increases risk for VP shunt infection. The shunt insertion before 6 months of age has been considered as risk for shunt infection (16). In a study by Vinchon and Dhellemmes (16) it was found that the risk for VP shunt infection was increased by younger age. In the study including children aged <months and those aged >4 months, it was found that the risk for shunt infection was significantly increased in younger children. The risk for VP shunt infection was estimated as 5.6% in children aged >4 months while it was increased to 9.7% in children aged <4 months. It was reported that the infection rate was higher as age was decreased and that it was further increased in premature infants and those with low birth weight (16-19). In our study, we found that shunt infection rate was higher in neonatal age group (53.8%).

In the literature, it has been reported that prevalence of VP shunt infection is about 10% and it most frequently occurs within 2 months after surgery (16). In Turkey, VP shunt infection prevalence has been reported as 16%. The shunt infection-related mortality rate ranges from 10% to 13% (20,21). In a multi-center, retrospective study by Yakut et al. (22), 290 patients with VP shunt infection were reviewed and it was seen that VP shunt infection was developed in 121 patients (49.8%) within first month after surgery. Authors reported that the risk for shunt infection was higher within first few months after implementation (22). It was reported that 70% of shunt infections developed within first two months and only 10% of infections developed beyond one year (7,19,23). In a 6-years cohort study from Korea, it was found that 91.4% of VP shunt infection developed within first 3 months of shunt implementation (24). In studies from Turkey, it was reported that 71.4% of shunt infections developed within first 4 months after implementation whereas 49.8% developed after one year (19,22). In our study, it was seen that shunt infection developed in 53.8% of cases within first month after implementation in agreement with literature.

The most common pathogens are coagulase-negative staphylococci (member of normal skin flora) in VP shunt infection as *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* are being most commonly isolated microorganisms. Again, *Propionibacterium* spp. can also cause VP shunt infections. Besides Gram-positive bacteria, *Escherichia coli* and other Gram-positive are Gram-negative bacteria which may be involved in the etiology of shunt infections (25). Isla Guerrero et al. (26) reported that *S. epidermidis* was the most common pathogen

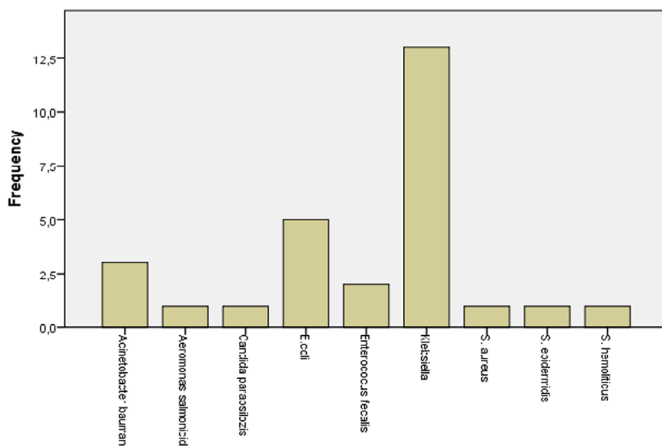


Figure 1: Distribution of reproducing agents in culture

Agents	n	%
<i>Klebsiella</i>	13	46.4
<i>E.coli</i>	5	17.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	10.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	7.2
<i>Aeromonas salmonicida</i>	1	3.6
<i>Candida parapsilosis</i>	1	3.6
<i>S. epidermidis</i>	1	3.6
<i>S. aureus</i>	1	3.6
<i>S. hemolyticus</i>	1	3.6
Total	28	100.0

CSF: Cerebrospinal fluid

isolated in VP shunt infections. In another study, Parker et al. (27) found that *S. aureus* was the most common pathogen in shunt infections. In a multicenter study from Turkey, Yakut et al. (22) were able to isolate causative agent in 51% of cases. The most commonly isolated agent was coagulase-negative staphylococci by 42.5%; followed by *Pseudomonas aeruginosa* by 14.9%, *K. pneumoniae* in 10.1% and *S. aureus* in 10.1% (22). In our study, a microorganism was detected in CSF or blood culture test in 53.8% of cases and the most commonly isolated agents was *K. pneumoniae* (46.4%). In addition, we identified *E. faecalis* in 7.2%, *E. coli* in 17.9%, *S. epidermidis* in 3.6% and *S. aureus* in 3.6% of the cases.

Early diagnosis is highly important for mortality and morbidity in neonatal sepsis. In our study, white blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelet, MPV and CRP levels were evaluated in newborns developed shunt infection. In a recent study by Lai et al. (28), it was reported that elevated serum CRP levels were more commonly observed in cases with Gram-negative etiology among patients with neonatal sepsis while Gram-positive coagulase negative staphylococci were more commonly isolated in cases with low CRP values. In a study by Gümüş and Kazanasmaz (29), elevated CRP levels were detected in 83.3% (n=50) and thrombocytopenia in 55.9% (n=33) of the cases with *K. pneumoniae* sepsis. In a study indicating a close relationship between Gram-negative sepsis and thrombocytopenia, Ree et al. (30) observed severe thrombocytopenia in 20% of septic newborns. In our study, *K. pneumoniae* was the most commonly isolated microorganism (46.4%). CRP and MPV values were found to be significantly higher in the group with shunt infection when compared to controls in our study. In a study by Makhoul et al. (31), elevated WBC count was detected in 40.9% of cases with Candida sepsis while leukocytosis or leukopenia favoring sepsis was detected in 59.1% of the cases with Candida sepsis. In our study, no significant differences were found regarding WBC, neutrophil or lymphocyte counts.

Study Limitations

The most important limiting step of our study that it was made retrospectively. The second disadvantage is the risk of VP shunt. Control group to evaluate the factors is the absence.

Conclusion

We found higher incidence of Gram-negative bacterial infection when compared to literature. Gram-negative pathogen growth was detected in 85.8% of the cases in our study. We think that higher incidence of Gram-negative bacteria in our population may be due to congenital malformation in majority of our patients and prolonged hospitalization. We believe that treatment with Gram-negative coverage will be appropriate

until culture test results available when VP shunt infection is suspected.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ethics Committee of Harran University, Faculty of Medicine (approval date: 14.09.2017; approval no: 09-10).

Informed Consent: In all patients, informed consent was obtained for anesthesia before surgery.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept:, Design:, Data Collection or Processing:, Analysis or Interpretation:, Literature Search:, Writing: Both authors contributed equally.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

1. Fernel E, Hagberg G, Hagberg B. Infantile hydrocephalus epidemiology: an indicator of enhanced survival. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994;70:F123-F128.
2. Telhan L, Çavuşoğlu F, Müslüman M, et al. Ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu gelişmiş çocukların etiyolojik ve prognostik açılarından değerlendirilmesi. Çocuk Enf Derg. 2010;3:100-103.
3. Glees P, Voth DJN. Clinical and ultrastructural observations of maturing human frontal cortex. Part I (Biopsy material of hydrocephalic infants). Neurosurg Rev. 1988;11:273-278.
4. Choux M, Genitori L, Lang D, et al. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. J Neurosurg. 1992;77:875-880.
5. Zemack G, Romner B. Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients. J Neurosurg. 2000;92:941-948.
6. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N, Leiva J. Shunt malfunction in relation to shunt infection. Acta Neurochir (Wien). 1996;138:829-834.
7. Piatt Jr JH, Carlson CV. A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience. Pediatr Neurosurg. 1993;19:233-242.
8. Ammirati M, Raimondi AJ. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. Childs Nerv Syst. 1987;3:106-109.
9. Davis SE, Levy ML, McComb JG, et al. Does age or other factors influence the incidence of ventriculoperitoneal shunt infections? Pediatr Neurosurg. 1999;30:253-257.
10. Kanik A, Sirin S, Kose E, et al. Clinical and economic results of ventriculoperitoneal shunt infections in children. Turk Neurosurg. 2015;25:58-62.
11. Furry JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. Trop Med Int Health. 2011;16:672-679.
12. Bhat S, Naik S, Rafiq W, et al. Incidence of thrombocytopenia and changes in various platelet parameters, in blood culture positive neonatal sepsis. Int J Pediatr. 2015;3:757-766.
13. Odio C, McCracken GH, Nelson JDA. CSF shunt infections in pediatrics: a seven-year experience. Am J Dis Child. 1984;138:1103-1108.
14. Pirotte BJ, Lubansu A, Bruneau M, et al. Sterile surgical technique for shunt placement reduces the shunt infection rate in children: preliminary analysis

- of a prospective protocol in 115 consecutive procedures. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:1251-1261.
15. Kestle JR, Riva-Cambrin J, Wellons JC, et al. A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection: the Hydrocephalus Clinical Research Network Quality Improvement Initiative. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8:22-29.
 16. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:692-697.
 17. Etches PC, Ward TF, Bhui PS, et al. Outcome of shunted posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Pediatr Neurol.* 1987;3:136-140.
 18. Köksal V, Öktem S. Ventriculostomy shunt procedure and its long-term outcomes in premature infants with post-hemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2010;26:1505-1515.
 19. Gündeşlioğlu ÖÖ, Haytaoğlu Z, Özsoy KM, et al. Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children: Demographical, Clinical Findings and Evaluation of Thrombocyte Parameters. *J Pediatr Inf.* 2018;12:e63-e69.
 20. Aryan HE, Meltzer HS, Park MS, et al. Initial experience with antibiotic-impregnated silicone catheters for shunting of cerebrospinal fluid in children. *Childs Nerv Syst.* 2005;21:56-61.
 21. Eymann R, Steudel W-I, Kiefer M. Infection rate with application of an antibiotic-impregnated catheter for shunt implantation in children—a retrospective analysis. *Klin Padiatr.* 2009;221:69-73.
 22. Yakut N, Soysal A, Kepenekli Kadayıfci E, et al. Ventriculoperitoneal shunt infections and re-infections in children: a multicentre retrospective study. *Br J Neurosurg.* 2018;32:196-200.
 23. Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008;47:73-82.
 24. Lee JK, Seok JY, Lee JH, et al. Incidence and risk factors of ventriculoperitoneal shunt infections in children: a study of 333 consecutive shunts in 6 years. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1563-1568.
 25. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, et al. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis.* 2003;36:858-862.
 26. Isla Guerrero A, Peña García P, Ortega V, et al. [Antibiotic therapy of infected cerebrospinal fluid in hydrocephalus treated by a shunt]. *An Esp Pediatr.* 1988;29:435-439.
 27. Parker SL, Attenello FJ, Sciubba DM, et al. Comparison of shunt infection incidence in high-risk subgroups receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:77-83.
 28. Lai MY, Tsai MH, Lee CW, et al. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infect Dis.* 2015;15:1-9.
 29. Gümüş H, Kazanasmaz H. The investigation of risk factors, laboratory findings, mortality rates and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in neonatal intensive care unit. *Journal of Harran University Medical Faculty.* 2018;15:140-144.
 30. Ree IM, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One.* 2017;12:e0185581.
 31. Makhoul IR, Kassir I, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107:61-66.

Factors Affecting the Attitudes of Individuals with Burn Experience to Using Complementary Treatments

Yanık Deneyimi Olan Bireylerin Tamamlayıcı Tedavileri Kullanmaya Yönelik Tutumlarını Etkileyen Faktörler

Yeliz Sürme¹, Gökçen Aydın Akbuğa²

¹Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Abstract

Objectives: It was aimed to determine the relationship between the use of complementary and alternative therapies in burn treatment and their attitudes towards using complementary therapies.

Materials and Methods: Snowball sampling method was used. The study was completed with 500 individuals who experienced burns. Data were collected using an introductory information form and an attitude towards using complementary therapies scale. Descriptive statistics such as number, percentage, mean, standard deviation and student's t-test, one-way analysis of variance, and multiple linear regression analysis were used in the analysis of the data.

Results: The mean age was 30.37±12.09, 72.8% of the individuals were between the ages of 18-35 and 75.8% were female. 54.8% of the individuals stated that they had not received training on burns before, and 78.6% reported they used traditional treatment for burns. 57.6% of the individuals reported they used traditional methods to reduce post-burn pain. It was found that the most effective predictor of attitude towards complementary therapy was education and it predicted change at a rate of 15.7% ($\beta=-0.157$, $p<0.001$). The degree of burns accounts for 12.1% of the change in the attitude towards complementary therapy, the use of complementary therapy in burns 11.5%, the age of 10.5%, and the training in burn care 9.4%.

Conclusion: It is important to use the practices recommended by health professionals and avoid harmful practices in order to prevent burn wound infections, contribute to the healing process and reduce complications.

Key Words: Burn, Wound, Traditional Methods, Complementary Treatments

Öz

Amaç: Yanık deneyimleyen bireylerin yanık tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanma durumları ile tamamlayıcı tedavileri kullanmaya yönelik tutumları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gerçek ve Yöntem: Çalışmada kartopu örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada yanık deneyimleyen 500 birey ile çalışma tamamlanmıştır. Veriler tanıtıcı bilgi formu ve tamamlayıcı tedavileri kullanmaya yönelik tutum ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler, Student's t-testi, tek yönlü varyans analizi, çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Bireylerin %72,8'inin 18-35 yaş arasında ve yaş ortalamasının 30,37±12,09 olduğu, %75,8'inin kadın olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %54,8'i daha önce yanık ile ilgilim eğitim almadığını ve %78,6 yanıkta geleneksel tedavi kullandıklarını belirtmiştir. Bireylerin %57,6'sı yanık sonrası ağrının azaltılması için geleneksel yöntem kullandığını bildirmiştir. Tamamlayıcı tedaviye yönelik tutumun en etkili yordayıcısının eğitim durumu olduğu ve değişimi %15,7 oranında yordadığı bulunmuştur ($\beta=-0,157$, $p<0,001$). Tamamlayıcı tedaviye yönelik tutumdaki değişimin %12,1'ini yanık derecesi, %11,5'ini yanıkta tamamlayıcı tedavi kullanma durumu, %10,5'ini yaş, %9,4'ünü yanık bakımında eğitim alma durumu açıklamaktadır.

Sonuç: Yanık yarısı enfeksiyonlarının önlenmesi, iyileşme sürecine katkıda bulunulması ve komplikasyonların azaltılması için sağlık profesyonelleri tarafından önerilen uygulamaları kullanmak ve zararlı uygulamalardan kaçınmak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yanık, Yara, Geleneksel Yöntemler, Tamamlayıcı Tedaviler

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gökçen Aydın Akbuğa

Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Phone: +90 542 468 12 88 E-mail: gokcen86@windowslive.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3839-7317

Received/Geliş Tarihi: 04.07.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 28.12.2022

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Burn injuries are unpleasant trauma that can affect anyone, anytime, anywhere (1). Burns continue to be a serious problem today, causing irreparable damage and side effects for both the patient and their family. It is stated that a burn develops every 30 minutes (2).

Burn injuries result in lifelong physical and psychological scars, cause pain, and affect mental health, quality of life, ability to return to work, and mortality (1). The initial assessment and management of a burn patient begins with prehospital care (3). The overall goal of prehospital burn management is to cool the burn, prevent further burns, and prevent contamination. First aid for burn injuries is to apply cold tap water to the wound for 10-30 minutes. No other substance should be applied directly to the wound until the patient has received appropriate professional care. After cooling, the wound can be loosely wrapped with a clean cloth or sterile gauze to prevent contamination without applying excessive pressure to the wound (4).

Interventions against burns vary depending on the region, education and socio-cultural status, habits, living conditions, and attitudes towards alternative treatment (5). Although complementary and alternative products used in burn wounds seem to have advantages such as low cost, easy to use and accessible, they carry risks in terms of quality, reliability, effectiveness and conscious use (6,7). In addition, for what purpose, at what stage and how the product or method used in the treatment and care protocol is used is one of the important criteria.

In the literature, it has been reported that burnt snail shells and tomato juice were used in Ghana, aloe vera and cassava paste in Nigeria, chalk and sunshine soap in South Africa, and urine, fur, glycerin, milk and tomato in Tanzania (1,8,9). In studies conducted in our country, it has been reported that mothers whose children have burns apply materials such as yoghurt, toothpaste, egg white (10), tomato paste to the wound surface (10,11).

When traditional medicine applications are applied unconsciously to the open wound area, it causes the development of infection, prolongs the wound healing process, and decreases the quality of life (12). It is important for nurses to know the attitudes of individuals towards complementary and alternative treatments, their cultural characteristics and traditional practices in burn patient care, in terms of preventing complications (10).

No study has been found in the literature investigating the use of complementary and alternative therapies in burn treatment and the factors affecting the attitudes of adults who have experienced burns towards using complementary therapies.

Therefore, in this study, it was aimed to determine the use of complementary and alternative therapies in burn treatment of adults who have experienced burns and the factors affecting their attitudes towards using complementary therapies.

Materials and Methods

Study Design

The research was carried out in descriptive, cross-sectional and correlational design.

Setting and Participant

Snowball sampling method was used in the research. The country where the research was conducted consists of seven regions. Therefore, initially seven participants with burns were selected. The first selected participants are known to the researchers. Each of these participants represents different regions of the country. They were each asked to send the web link of the survey to other people who had experienced the burn. The research was conducted in Turkey between April-June 2022 using an online survey. Inclusion criteria of the study as follows: Individuals who were 18 years and older, experienced burns, literate, have a smartphone or computer that can answer the survey and can use them and volunteered to participate in the study. There was no regional difference between the approaches.

The sample adequacy was decided according to the post-hoc power analysis made in the G Power 3.1.9.2 program. In the power analysis based on the scale mean and standard deviation in the study of Gör and Aşiret (13), the effect size was calculated as 0.88, when the type 1 error was 0.05, the sample was 500, the posthoc power was calculated as 99%.

Data Collection Tools

Introductory characteristics form: This form, which was created by scanning the literature (10,13), consists of 15 questions to determine the sociodemographic characteristics of individuals (such as age, gender, marital status, occupation etc.) and to determine whether individuals have experienced burns, the type of the burn, degree of the burn, the state of thinking that traditional practices are effective, and the traditional practices applied in burns. In line with the literature the degree of burn was defined in the questionnaire as an explanation (14). Individuals were asked to mark the degree of burn they experienced in accordance with the definitions stated in the questionnaire.

Attitude towards using complementary therapies scale: This scale, which was developed by Bilge et al. (15) in 2018, consists of one dimension and 13 items. The scale, which is a 4-point Likert type (0 strongly disagree, 1 somewhat agree, 2

strongly agree, 3 completely agree), is scored between 0-3 points and the lowest 0 and the highest 39 points are obtained from the scale. The 9th item of the scale is reverse scored. An increase in the score obtained from the scale indicates that the attitude towards complementary treatments is positive. The Cronbach' alpha value of the scale was found to be 0.79 (15). In our study, the Cronbach's alpha value of the scale was found to be 0.82.

Data Analysis

The data were analyzed using the SPSS 25.0 statistical package program. Descriptive statistics (mean, standard deviation, frequency, median, minimum, maximum) were used. Student's t-test was used data with normal distribution in two groups, and one-way analysis of variance was used in more than two groups to determine the distribution of attitude towards using complementary therapies scale (ACTS) mean score according to demographic characteristics, Multiple linear regression analysis was performed to determine the effect of independent variables on ACTS. The data were evaluated at the 95% confidence interval and the significance level of $p < 0.05$.

Ethical Statements

Firstly, the purpose of the research was explained in the research link sent to the participants, and the participants were informed about the research. Participants who wanted to participate in the research were asked to continue the research by selecting the option "I agree to participate in the research". Each participant was allowed to fill out the survey only once. The Declaration of Helsinki was followed throughout the study. Ethics committee approval was obtained for the study by Erciyes University Social and Human Sciences Ethics Committee (Approval no: 164, Date: 26.04.2022).

Results

It was found 72.8% of the individuals were between the ages of 18-35 and the average age was 30.37 ± 12.09 . 75.8% were female, 62.0% were single, 59.8% had a bachelor's degree or higher, 56.0% were equal to their expenses, 54.6% of them did not work. It was determined that 45.0% of the individuals experienced contact burns such as stoves, flames, barbecues, hair straighteners, and irons, and 50.0% experienced 1st degree burns. 54.8% of the individuals stated that they had not received any training about burns before and 78.6% used traditional treatment for burns. 57.6% used traditional methods to reduce post-burn pain and 71.0% kept the burn area under running water as recommended and beneficial (Table 1).

It has been determined that those aged 54 and over, literate, have first degree burns, have not received training on burns

before, and those who use traditional methods in burns have statistically higher mean ACTS scores and have positive attitudes towards complementary therapies (Table 2) ($p < 0.05$).

Multiple linear regression analysis was performed for age, education level, previous burn education status, use of alternative treatment in burns, burn degree and ACTS. The regression model was found to be statistically significant ($p < 0.001$; $R^2 = 0.086$). It was found that the most effective predictor of ACTS was education level and it predicted the change in ACTS at a rate of 15.7%. It was determined that the attitudes towards complementary therapies were positive as the education level decreased ($\beta = -0.157$, $p < 0.001$). In addition, the change in ACTS was explained by 12.1% of burn degree, 11.5% of using complementary therapy in burns, 10.5% of age, 9.4% of being educated in burn care (Table 3).

Discussion

Acute and severe pain is experienced with tissue damage caused by burns (16). People who experience burn pain in the acute period can try different methods to cope with the pain. In this study, 78.6% of the individuals stated that they used traditional treatment for burns, and 57.6% stated that they used complementary and alternative products to relieve post-burn pain. Similarly, in the study of Oral et al. (17), the second most common purpose of using complementary and alternative products (39.9%) was determined as pain. In the study of Frass et al. (18), the top five medical conditions in which complementary and alternative products are used most frequently in 10 different countries were investigated and pain was the first place. The acuteness of burn pain, the fact that complementary and alternative products are easily accessible in this period, and non-pharmacological methods are frequently used in pain control in our country may cause this situation (19).

The first hour in the time period following the burn is very important and is called the "golden hour". The right applications during this period could speed up the recovery process, reduce the hospital stay and could be life-saving. The aim of burn treatment and care should be to stop the burning process, cool the burn area and relieve pain. Therefore, complementary and alternative products used in burn care should be chosen correctly and applied at the right time. Otherwise, the materials used may increase the probability of wound infection by causing the accumulation of microorganisms on the wounds (20,21). In our study, 71.0% of the individuals immersed the burn wound in running water as recommended and beneficial. Nearly half of them applied cream and ice to the wound, 30% applied herbal agents, 32% applied yogurt. A small number of participants also used toothpaste, egg white, tomato paste etc. products for the wound as not recommended, potentially

Table 1: Socio-demographic characteristics of individuals and their descriptive characteristics of the burn they experienced

Descriptive characteristics	n	%
Age		
18-35	364	72.8
36-53	100	20.0
≥54	36	7.2
Mean age (Min.-Max.)	30.37±12.09 (18-73)	
Gender		
Women	379	75.8
Men	121	24.2
Marital status		
Married	190	38.0
Single	310	62.0
Education status		
Literate	22	4.4
Primary-secondary school	28	5.6
High school	151	30.2
University and above	299	59.8
Economical status		
Income less than expenses	133	26.6
Income equals expense	280	56.0
Income more than expenses	87	17.4
Living place		
Province	348	69.6
District	102	20.4
Town/Village	50	10
Occupation		
Worker	12	2.4
Officer	175	35.0
Not working	273	54.6
Retired	14	2.8
Private sector	26	5.2
Type of burn*		
Scald burn (such as hot tea, milk, soup, coffee, food, cooking oil)	214	42.8
Contact burn (such as stove, flame, barbecue, hair straightener, iron)	225	45.0
Sunburn	125	25.0
Laser epilation burn	13	2.6
Degree of burn		
1 st degree	250	50.0
2 nd degree	229	45.8
3 rd degree	21	4.2
Receiving previous burn education		
Yes	226	45.2
No	274	54.8
Using alternative treatment for the burn		
Yes	393	78.6
No	107	21.4

Table 1: Continued

Descriptive characteristics	n	%
Reason for using traditional method in burn*		
Infection in the acute phase of the burn	134	26.8
Faster healing of the burn in the acute phase	225	45.0
No scar after the burn has healed	214	42.8
Reducing post-burn pain	288	57.6
Recommended applications*		
Holding under running water	355	71.0
Go to the health institution without any application	37	7.4
Not recommended, potentially harmful applications*		
Applying cream	239	47.8
Ice application	245	49.0
Yoghurt riding	161	32.2
Applying toothpaste	52	10.4
Applying egg white	29	5.8
Applying tomato paste	15	3.0
Applying herbal agents such as St. John's Wort oil, olive oil	150	30.0
Other**	8	1.6

*More than one answer was given.

**Raw meat, apple zest, pressing salt on the burn blister, applying cold flour

Min.-Max.: Minimum-maximum

harmful applications. Similar to our study, the methods used by mothers in case of burns in their children include running water (42.4%), cream (13.9%), ice (10.5%), yogurt (5.9%), toothpaste (2.9%) and egg white (2.1%) were applied (10). In the study of Fadeyibi et al. (22), it was stated that 29.2% of the patients used water for the burn area, 12.5% used eggs and 48% used other materials. In addition, in the same study, it was stated that patients who were not given first aid with water had a higher complication rate compared to those who received first aid with water. In the study conducted with 500 children who experienced burns in England and the United States; it has been determined that food, oil, toothpaste, shampoo, and ice applications are frequently applied to the burnt area of children (20). There is evidence in the literature that the most appropriate intervention for a burn wound is to keep the wound in running water (21-23). In a study by Harish et al. (21), 4918 patient groups were examined and it was concluded that the best response to the burn was the application of running tap water for 20 minutes for up to 3 hours following the burn injury. The results of our study show parallelism with the literature. The fact that 54.8% of the individuals did not receive any training on burns before in our study group, as well as the Turkish society's tendency to use complementary and alternative products, led to the preference of these products for burn wounds.

In our study, it was determined individuals aged 54 and over, literate education, who did not receive any training on burns before, and who used traditional methods in burns

had statistically higher mean ACTS scores and had positive attitudes towards complementary treatments ($p<0.05$). Similar to our study in the literature, the rate of preference for complementary and alternative products increases with advanced age (18,24). In our study, it is thought that the reasons such as the thought that the natural thing will be harmless, the experience gained with old age against alternative products, having a chronic disease with old age, and managing the symptoms of the disease with alternative products increase the rate of preference for complementary and alternative products in the elderly group.

Educational status of individuals, use of complementary and alternative products, positive perspective and attitude towards products are also effective factors. In our study, it was determined that the literate people had a more positive attitude towards complementary therapy compared to other individuals.

In addition, the most effective predictor of ACTS was education level and the education level was responsible for 15.7% of the change in ACTS, and the status of being educated in burn care for 9.4%. In the study conducted by Gökçe and Gürdoğan (25), it was determined patients with primary education level showed more positive attitudes towards traditional treatment. In different studies, it has been reported the attitudes of patients with low education level to complementary therapies are higher (26). In another study, it was found as health literacy increases, the attitude towards complementary therapy decreases (27). It is thought individuals

Table 2: Socio-demographic and burn-related characteristics of individuals and their attitudes towards using complementary therapies

Descriptive characteristics	ACTS Mean±SD
Age	
18-35	16.59±5.65 ^a
36-53	16.54±6.18 ^a
≥54	20.50±7.84 ^b
p†	0.001*
Gender	
Women	16.64±5.88
Men	17.54±6.38
p‡	0.153
Living place	
Province	16.69±5.95
District	16.60±6.04
Town/Village	18.58±6.24
p†	0.104
Education status	
Literate	22.36±6.38 ^a
Primary-secondary school	20.46±8.05 ^a
High school	15.96±5.35 ^b
University and above	16.57±5.79 ^b
p†	0.000*
Degree of burn	
1 st degree	17.79±6.04 ^a
2 nd degree	15.94±5.79 ^b
3 rd degree	15.80±6.61 ^{ab}
p†	0.002*
Receiving previous burn education	
Yes	16.08±5.44
No	17.50±6.39
p‡	0.009*
Using alternative treatment for the burn	
Yes	17.37±5.83
No	14.99±6.34
p‡	0.000*

†One-way analysis of variance was performed.

‡Student's t-test was performed. ^{a, b}shows the group that made the difference.

*p<0.05

ACTS: Attitude towards using complementary therapies scale, SD: Standard deviation

with a higher education level have a higher rate of behaviors such as reaching the right information, thinking critically and making decisions, and turning to professional help, reducing compliance with alternative treatment.

In studies conducted in Turkey, it has been reported that the use of alternative products is between 12.6% and 76% (28,29). In our study, it was found that 78.6% of the individuals used alternative treatment for burns and the attitudes of those using alternative treatment were significantly higher.

Strengths and Limitations

Our study is the first to reveal the alternative treatments used by adults after burns, the reasons for using these treatments, and the factors affecting the attitude towards using complementary treatments. There are some limitations in our study. The cross-sectional conduct of the study may affect the generalizability of the results.

Table 3: The effect of some independent variable on ACTS total score: Multiple linear regression analysis

Independent variables	B†	SE†	β†	t	p-values	95% CI†
Age	0.502	0.022	0.105	2.421	0.016	0.010 to 0.094
Education status	-1.198	0.337	-0.157	-3.554	0.000	-1860 to -0.536
Receiving previous burn education	-1.134	0.533	-0.094	-2.128	0.034	-2.180 to -0.087
Using alternative treatment for the burn	1.689	0.705	0.115	2.394	0.017	0.303 to 3.075
Degree of burn	-1.259	0.500	-0.121	-2.517	0.012	-2.242 to -0.276

R²=0.086

†: B, unstandardized regression coefficient, SE: Standard error, β: Standardized regression coefficient, CI: Confidence interval

*p<0.001

ACTS: Attitude towards using complementary therapies scale

Conclusion

As a result of our study, individuals prefer alternative products that are not suitable for burn treatment, and the attitude towards the use of alternative treatment is related to advanced age, low education level, getting education about burns and using traditional methods in burns. In this context, in order to prevent burn wound infections, contribute to the healing process and reduce complications, it is important to use practices recommended by health professionals and avoid harmful practices. In addition, it is recommended to conduct randomized controlled studies with a high level of evidence in which alternative treatments are used in burn wounds.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained for the study by Erciyes University Social and Human Sciences Ethics Committee (Approval no: 164, Date: 26.04.2022).

Informed Consent: Informed consent was obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Y.S., G.A.A., Concept: Y.S., G.A.A., Design: Y.S., Data Collection and Processing: Y.S., G.A.A., Analysis or Interpretation: Y.S., G.A.A., Literature Search: Y.S., G.A.A., Writing: Y.S., G.A.A.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

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

References

- Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:11.
- Harorani M, Davodabady F, Masmouei B, et al. The effect of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in burn patients: A randomized clinical trial. *Burns*. 2020;46:1107-1113.
- Shahrokhi S. Initial assessment, resuscitation, wound evaluation, and early care. in *burn care and treatment* Springer, Cham. 2021;1-12.
- Outwater AH, Van Braekel T. Prehospital care of burn injuries in Africa: a review, 1990-2018. *Burns*. 2020;46:1737-1745.
- Karaveli TÇ, Karakaya AE, Karaveli A. The epidemiological features of children with burns in the eastern mediterranean region. *Turkish Association of Pediatric Surgeons*. 2016;30:95.
- Akbaş D, Aykar FŞ. Yanık yarısında tamamlayıcı ve destekleyici tedavi uygulamaları: Sistematik Derleme. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;6:91-95.
- Niggemann B, Gruber C. Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy*. 2003;58:707-716.
- Justin-Temu M, Rimoy G, Premji Z, et al. Causes, magnitude and management of burns in under-fives in district hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *East African Journal Of Public Health*. 2008;5:38.
- Chalya PL, Mabula JB, Dass RM, et al. Pattern of childhood burn injuries and their management outcome at Bugando Medical Centre in Northwestern Tanzania. *BMC research notes*. 2011;4:1-10.
- Çalışır Ö, Çalışkan Z. Çocuklarda yanık durumunda annelerin yaptıkları geleneksel uygulamalar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;29:99-105.
- Çalbayram NÇ. Hemşirelerin çocuk hastalarda karşılaştıkları geleneksel uygulamalar. *STED*. 2017;26:27-31.
- İnanç BB, Şahin DS, Demir C. Mardin il merkezinde 1-6 yaş grubu çocuğu olan annelerin yanıklarda ilk uygulamalarının incelenmesi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2013;4:175-178.
- Gör F, Aşiret G.D. Hemşirelerin COVID-19'a Yönelik Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanım Durumu ve Tutumu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2022;15:117-127.
- Parasca SV, Calin MA, Manea D, et al. Hyperspectral index-based metric for burn depth assessment. *Biomedical optics express*, 2018;9:5778-5791.
- Bilge A, Uğuryol M, Dülgerler Ş, et al. Tamamlayıcı Tedavileri Kullanmaya Yönelik Tutum Ölçeği'nin Geliştirilmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2018;34:55-63.
- Kurşun Ş. Yanık ağrısı ve hemşirelik bakımı. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2007;15:195-199.
- Oral B, Öztürk A, Balci E, Sevinç N. Aile Sağlığı Merkezine Başvuranların Geleneksel/Alternatif Tıpla İlgili Görüşleri ve Kullanım Durumu. *TAF Prev Med Bull*. 2016;15:75.
- Frass M, Strassl RP, Friehs H, et al. Use and Acceptance of Complementary and Alternative Medicine Among the General Population and Medical Personnel: A Systematic Review. *The Ochsner Journal*. 2012;12:45-56.
- Güngörmüş Z, Kıyak E. Evaluation Of The Knowledge, Attitude And Behaviors Of Individuals Who Suffer From Pain Towards Complementary And Alternative Medicines. *The Journal of the Turkish Society of Algology*. 2012;24:123-130.
- Bennett CV, Maguire S, Nuttall D, et al. First aid for children's burns in the US and UK: An Urgent Call To Establish And Promote International Standards. *Burns*. 2019;45:440-449.
- Harish V, Tiwari N, Fisher OM, et al. First Aid Improves Clinical Out Comes In Burn Injuries: Evidence From A Cohort Study Of 4918 Patients. *Burns*. 2019;45:433-439.

22. Fadeyibi IO, Ibrahim NA, Mustafa IA Ugburo AO, et al. Practice Of First Aid In Burn Related Injuries In A Developing Country. *Burns*. 2015;41:1322-1332.
23. Hamdiya A, Pius A, Ken A, et al. The Trend Of Acute Burns Pre-Hospital Management. *Journal of Acute Disease*. 2015;4:210-213.
24. Elolemy AT, AlBedah AMN. Public Knowledge, Attitude and Practice Of Complementary And Alternative Medicine In Riyadh Region, Saudi Arabia. *Oman Medical Journal*. 2012;27:20-26.
25. Gökçe H, Gürdoğan EP. Complementary and Alternative Therapy Usage Status And Attitudes Of Hypertension Patients. *Euras J Fam Med*. 2019;8:59-68.
26. Erci B. Attitudes Towards Holistic Complementary and Alternative Medicine: A Sample Of Healthy People In Turkey. *Journal of Clinical Nursing*. 2007;16:761-768.
27. Dursun Sİ, Vural B, Keskin B, et al. Yetişkinlerde Geleneksel/Tamamlayıcı Tıp Tutumu İle Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlık Algısı Arasındaki İlişki. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*. 2019;1:1-10.
28. Akçay F, Aktürk Z. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedaviler. *Türkiye Klinikleri*. 2010;1:68-75.
29. Kutlu S, Ekmekçi TR, Köşlü A, et al. Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Olgularda Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıp Yöntemlerinin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri*. 2009;29:1496-502.

Short-term Outcomes of Partial Fasciectomy in Patients with Dupuytren's Contracture

Dupuytren Kontraktürü Olan Hastalarda Parsiyel Fasiyektomi Cerrahisi Kısa Dönem Sonuçları

Erdoğan Acar

Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Division of Hand and Upper Extremity Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to evaluate short-term outcomes of partial fasciectomy in patients with Dupuytren's contracture.

Materials and Methods: A total of 29 patients who underwent partial fasciectomy between October 2019 and March 2022 were retrospectively analyzed. Demographic and clinical characteristics of patients, degree of contracture, functional outcomes, recurrence rate, and satisfaction rate were recorded. All patients underwent Q-DASH scoring. Complications such as wound infection and neurovascular injuries after surgery were evaluated.

Results: Of the patients, 26 were males and three were females. The median age was 57 (range, 40 to 74) years. The median follow-up was 12 (range, 11 to 17) months. Pathological examination result was compatible with fibromatosis. Maceration in the wound site was seen in two patients. The mean Q-DASH score is 7.36 (0-22.8). A butterfly drain was placed after surgery in all patients. No recurrence was observed. All patients were satisfied with the surgical treatment.

Conclusion: Partial fasciectomy is a useful treatment method with low recurrence and complication rates and high patient satisfaction rates in patients with Dupuytren's contracture.

Key Words: Dupuytren's Contracture, Partial Fasciectomy, Butterfly Drain

Öz

Amaç: Dupuytren kontraktürü ile kliniğimize başvurup parsiyel fasiyektomi uyguladığımız hastaların kısa dönem sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ekim 2019 ile Mart 2022 tarihleri arasında parsiyel fasiyektomi cerrahisi uygulanan 29 hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri, kontraktür dereceleri, fonksiyonel sonuçları, yineleme oranı ve memnuniyet oranları değerlendirildi. Tüm hastalara Q-DASH skorlaması uygulandı. Cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu ve nörovasküler yaralanma gibi komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 3'ü bayan, 26'sı erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 57 (40-74). Hastalar ortalama 12 ay (11-17) takip edildi. Hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarında fibromatozis ile uyumlu bulgu elde edildi. İki hastada yara yerinde masserasyon izlendi. Ortalama Q-DASH puanı 7,36'dır (0-22,8). Hastaların tamamına, ameliyat sonrası kelebek dren yerleştirildi. Hastalarda yineleme izlenmedi. Hastaların tamamı, cerrahi tedaviden memnun kaldıklarını belirtti.

Sonuç: Dupuytren kontraktürü nedeni ile düzgün ve başarılı bir şekilde uygulanan parsiyel fasiyektomi cerrahisi; nüks, hasta memnuniyeti ve nadir komplikasyon gelişmesi nedeni ile yararlı bir yöntem olduğu göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Dupuytren Kontraktürü, Parsiyel Fasiyektomi, Kelebek Dren

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Erdoğan Acar

Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Division of Hand and Upper Extremity Surgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 530 065 00 77 E-mail: erdal240@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2154-0108

Received/Geliş Tarihi: 27.11.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 09.01.2023

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Introduction

Dupuytren's contracture is a benign fibroproliferative disease of the palmar fascia characterized by flexion contracture of the fingers. It was first described by Guillaume Dupuytren in detail (1,2).

Although the exact etiology of Dupuytren's contracture is unclear, its incidence is high in male elderly in the North Europe, while it rarely affects Asian population. It has been thought that Dupuytren's contracture has a genetic mode of inheritance (3,4). In addition, its prevalence is higher in individuals with a history of alcoholism or smoking, renal and liver impairment, diabetes mellitus, and epilepsy (5,6).

The initial manifestations of Dupuytren's contracture include abnormal thickening and tightening of the skin in the palm. In later stages, nodules, contractures and pretendinous band may occur (7,8). The Tubiana's staging system is used for clinical staging of Dupuytren's contracture. It has been classified clinically by Tubiana in 3 stages as early, active and advanced stage. The predominant cell type is fibroblast in the early stage, myofibroblast in the active stage, and fibrocyte in the advanced stage. Clinically, nodules, contractures, and tendon-like bands are seen, respectively (8). Histopathological staging proposed by Luck classifies the disease into three stages: proliferative, involution, and residual (9).

Management of Dupuytren's contracture includes observation, non-operative management, and operative management (10). Non-operative management includes physiotherapy, radiation, steroids, anti-tumor necrosis factor agents and clostridium histolyticum collagenase (11-15).

Conservative treatment is first-line option in early stage (16). Surgery is indicated in the presence of a $\geq 30^\circ$ flexion contracture in the metacarpophalangeal (MCP) joint and painful nodules (17). Surgical treatment includes partial fasciectomy, total fasciectomy, fasciotomy, dermofasciectomy, and percutaneous needle fasciotomy (18,19). Partial fasciectomy is the most widely used method currently (20).

In the present study, we aimed to evaluate short-term outcomes of partial fasciectomy in patients with Dupuytren's contracture.

Materials and Methods

This single-center, retrospective study was conducted at the Clinic of Orthopedics and Traumatology of a tertiary care center between October 2019 and March 2022. A total of 34 fingers of 29 patients who underwent partial fasciectomy were included. Diagnosis was based on medical history and physical examination findings. The degree of contracture in the MCP

joint of the fingers with the highest contracture was measured using a goniometer preoperatively. Surgery was indicated in the presence of $\geq 30^\circ$ flexion contracture of the MCP joint with a painful nodule. All of our patients present as advanced stage according to the Tubiana classification. Patients who were operated in an external center, presence of $\geq 30^\circ$ flexion contracture of the MCP joint with a painless nodule and pediatric cases were excluded from the study. Demographic and clinical characteristics of patients, degree of contracture, functional outcomes, recurrence rate, and satisfaction rate were recorded. All patients underwent Q-DASH scoring. A written informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Ankara City Hospital, No. 1 Clinical Research Ethics Committee Presidency (Approval no: 2586, Date: 24.04.2022) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Patient satisfaction was assessed using the visual analog scale with the scoring ranging between 0 and 10 (21): 1-3, very dissatisfied, 4-5, dissatisfied; 6-7, satisfied, and >7 very satisfied. Complications such as wound infection and neurovascular injuries after surgery were evaluated.

Surgical Technique

As a standard procedure, all patients were operated under regional anesthesia (block) and tourniquet. All operations were performed by a single hand surgeon. A Brunner skin incision was applied (Figure 1). A surgical loupe with 4.3 magnification was used. During surgery, digital arteries and nerves of both sides of the fingers were preserved (Figure 2). After hemostasis, the skin was anatomically closed using 4/0 prolene sutures. A butterfly drain was placed in all patients after surgery (Figure 3). All patients underwent partial fasciectomy. The fascia layers excised were sent for pathological examination. After wound dressing, bulky bandage (thick and compressive) was applied to the patients with 30 to 50° flexion contracture in the MCP joint before surgery (Figure 4), while short arm cast extending to the fingertip was applied to the patients with $\geq 50^\circ$ flexion contracture (Figure 5). The bulky bandage and short arm cast were applied for five days. In the postoperative day 1, active and passive finger movements were allowed. In the patients we applied splint, the splint was wrapped with an elastic bandage and the patients were informed about this. The patients were taught to re-wrap the splint with an elastic bandage after opening the elastic bandage and performing the movements. All patients and patient relatives were informed about the instructions for frequent mobilization to preserve the full range of motion. In the early postoperative period, the importance of full flexion and extension was emphasized with analgesic support.

Postoperatively non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral antibiotherapy (cefazolin tablet 1 g, b.i.d.) were initiated for

one week. On day 5, bulky bandage and cast were removed and a smaller dressing was preferred to achieve full range of motion of the joint. Wound dressing was repeated every three days and terminated after suture removal. At week 3, sutures were removed and all patients were scheduled for follow-up at weeks 6 and 12 as the final visit (Figure 6). Our patients were evaluated in the outpatient clinic periodically at intervals of three and six months after the final visit.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the NCSS version 2007 and PASS version 2008 software (NCSS LLC, Kaysville, UT,



Figure 1: Intraoperative Brunner skin incision



Figure 2: Intraoperative bilateral digital artery and nerve exploration after partial fasciectomy

USA). Descriptive data were expressed in median (min.-max.) or number and frequency. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Of the patients, 26 (89.7%) were males and three (10.3%) were females. The median age was 57 (range, 40 to 74) years. The median follow-up was 12 (range, 11 to 17) months. The mean Q-DASH score is 7.36 (0-22,8). A single finger was affected in 24 patients, while two fingers were affected in five patients. The fourth finger was the most affected finger, followed by little finger and middle finger. Nineteen patients had right hand involvement, while 10 patients had left hand involvement. Demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

Pathological examination result was compatible with fibromatosis. Maceration in the wound site was seen in two patients (p=0.08). No recurrence was observed. On physical examination, it was considered as the absence of re-contraction in the fingers in the early period. All patients were satisfied and very satisfied with the surgical treatment (Table 2).

Discussion

Dupuytren's contracture is a progressive fibroproliferative condition, although its etiology remains unclear. Except for the early stage, surgical is usually the first-line treatment (22). Surgical treatment includes two types: fasciotomy and fasciectomy. The follow-up study showed a higher recurrence rate after 5 years in the percutaneous needle fasciotomy group



Figure 3: Butterfly drain set and biochemistry tube

(85% versus 21%) (23). During surgery, it is of utmost importance to release the contracture of the affected fascia and removal of the affected tissue. Several studies have suggested partial fasciectomy, which is a more widely used technique, in the treatment with varying recurrence and complication rates (24). The literature highlights the importance of proper incision, use



Figure 4: Preoperative flexion contracture of 30 to 50° in the MCP joint
MCP: Metacarpophalangeal



Figure 5: Preoperative flexion contracture of $\geq 50^\circ$ in the MCP joint
MCP: Metacarpophalangeal



Figure 6: The final image of flexion contracture

of loupes, intraoperative hemostasis, postoperative elevation, analgesic use, and active/passive range of motion exercises to reduce complication and recurrence (25). In a study, there was no significant difference in the recurrence rates between Brunner incision and Z-plasty incision (26). In our study, a Brunner skin incision was made and a surgical loupe was used in all patients. In addition, all patients and relatives were strictly instructed about the range of motion exercises after surgery. Our patients did not need Z-plasty.

On the other hand, surgical treatment of Dupuytren's contracture is associated with several complications including neuropraxia, digital artery and nerve injuries, infections, hematoma, and skin problems (27). In our study, maceration in the wound site was seen in two patients. In particular, skin infection due to hematoma and postoperative pain have been extensively reported in the literature. In the current study, we used a negative pressure drainage with a butterfly drain and biochemistry tube and no hematoma occurred in any of the patients. This system after surgery appears to be useful in the comparison of Penrose drain and/or mini-Redon drain which are routinely used in daily practice.

The most common risk factors of Dupuytren's contracture include alcoholism, smoking, renal and liver impairment, diabetes mellitus, epilepsy, myocardial infarction, and human immunodeficiency virus (28). In our study, smoking and diabetes mellitus were the most common risk factors.

There is no consensus on the use of splint after surgical treatment of Dupuytren's contracture in the literature (29,30).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients

Age, median (min.-max.)	57 (40-74)
Sex, n (%)	
Female	3 (10.3)
Male	26 (89.7)
Side, n	
Right/left	19/10
Dominant/Non-dominant	25/4
Complication, n (%)	2 (6.8)
Smoking, n (%)	18 (62)
Alcohol, n (%)	5 (17.2)
Diabetes mellitus, n (%)	12 (41.3)
Family history, n (%)	4 (13.7)

Table 2: Patient satisfaction

Patient satisfaction	
Very satisfied (8-10)	27
Satisfied (6-7)	2
Dissatisfied (4-5)	0
Very dissatisfied (1-3)	0

In our study, bulky bandage (thick and compressive) was applied to the patients with 30 to 50° flexion contracture in the MCP joint before surgery, while short arm cast extending to the fingertip was applied to the patients with $\geq 50^\circ$ flexion contracture. Both protocols were discontinued on postoperative Day 5. No additional splint was used in any of the patients. Based on our experience, we believe that early active and passive joint exercises and a thorough education for range of motion seem to be more successful than splint applications.

In the literature, recurrence and complications rates tend to increase in the long term after surgical treatment of Dupuytren's contracture. In a study with a median follow-up of 3.45 years, Högemann et al. (31) reported a recurrence rate as 10.8% and complication rate as 13.8%. In another study, Moermans (32) followed the patients for a median of 2.9 years and reported a complication rate of 5.6%. In our study, the median follow-up was 12 months and no recurrence was observed. Maceration in the wound site was seen in only two patients.

Study Limitations

The small number of patients and the absence of a control group are the limitations of the study.

Conclusion

In conclusion, partial fasciectomy is a useful treatment method with low recurrence and complication rates and high patient satisfaction rates in patients with Dupuytren's contracture. In addition, our surgical treatment seems to be a useful guide for long-term outcomes of patients with Dupuytren's contracture.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ankara City Hospital, No. 1 Clinical Research Ethics Committee Presidency (Approval no: 2586, Date: 24.04.2022).

Informed Consent: A written informed consent was obtained from each patient.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The author received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

- Lubahn JD. Dupuytren's Disease, In: Chapman MW (editor) Chapman's Orthopedic Surgery, Lipincot-Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; pp: 1735-46.
- Neligan PC. Plastic Surgery, Volume six, Hand and Upper Extremity, In: WAt Andrew J. Leclercq Caroline, Management of Dupuytren's disease, 3rd edition: Elsevier, 2013, pp. 345-362.
- Ng M, Thakkar D, Southam L, et al. A genome-wide association in study of Dupuytren disease reveals 17 additional variants implicated in fibrosis. *Am J Hum Gen.* 2017;101:417-427.
- McFarlane RM. On the origin and spread of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am.* 2002;27:385-390.
- Broekstra DC, Groen H, Molenkamp S, et al. A systematic review and meta-analysis on the strenght and consistency of the associations between Dupuytren disease and epilepsy. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141:367e-379e.
- Descatha A, Carton M, Mediouni Z, et al. Association among work exposure, alcohol intake, smoking and Dupuytren's disease in a large cohort study (GAZEL). *BMJ Open.* 2014;4:e004214.
- Rayan GM. Clinical presentation and types of Dupuytren's disease. *Hand Clinic.* 1999;15:87-96.
- Tubiana R. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. *Ann Chir Main.* 1986;5:5-11.
- Luck JV. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg Am.* 1959;41:635-664.
- Rayan GM. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am.* 2008;33:1208-1210.
- Turesson C. The role of hand therapy in Dupuytren disease. *Hand Clin.* 2018;34:395-401.
- Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapy for prevention of disease progression in early-stage Dupuytren's contracture: initial and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:891-897.
- Yin CY, Yu HM, Wang JP, et al. Long-term follow-up of Dupuytren disease after injection of triamcinolone acetonide in Chinese patients in Taiwan. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017;42:678-682.
- Nanchahal J, Ball C, Davidson D, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy for Dupuytren's disease: a randomised dose response proof of concept phase 2a clinical trial. *EBioMedicine.* 2018;33:282-288.
- Coleman S, Gilpin D, Kaplan FT, et al. Efficacy and safety of con-current collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures. *J Hand Surg Am.* 2014;39:57-64.
- Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early Dupuytren's disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:345.
- McGruther DA. Dupuytren's contracture. In: Green's operative hand surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005;159-185.
- Gelman S, Schlenker R, Bachoura A, et al. Minimally invasive partial fasciectomy for Dupuytren's contracture. *Hand.* 2012;7:364-369.
- Therkelsen LH, Skov ST, Laursen M, Lange J. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren contracture: a register-based, observational cohort study on complications in 3331 treated fingers in 2257 patients. *Acta Orthop.* 2020;91:326-330.
- Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am.* 2011;36:936-942.
- Copay AG, Glassman SD, Subach BR, et al. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and Pain Scales. *Spine J.* 2008;8:968-974.
- Denkler KA, Park KM, Alser O. Treatment options for Dupuytren's disease: Tips and Tricks. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10:e4046.
- van Rijssen AL, Ter Linden H, Werker PMN. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:469-477.
- Crean SM, Gerber RA, Graverand MP, et al. The efficacy and safety for of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. *J Hand Surg Eur.* 2011;36:396-407.
- Sennwald GR. Fasciectomy for treatment of Dupuytren's disease and early complications. *J Hand Surg Am.* 1990;15:755-761.
- Citron ND, Nunez V. Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *J Hand Surg Br.* 2005;30:563-566.
- Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surgery Am.* 2005;30:1021-1025.

28. Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI, et al. Dupuytren's disease risk factors. *J Hand Surg Br.* 2004;29:423-426.
29. Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ, et al. Splinting after contracture release for Dupuytren's contracture (SCoRD): protocol of a pragmatic, multi-centre, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:62.
30. Ebskov LB, Boeckstyns ME, Sorensen AI, et al. Results after surgery for severe Dupuytren's contracture: does a dynamic extension splint influence outcome? *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2000;34:155-160.
31. Högemann A, Wolfhard U, Kendoff D, et al. Results of total aponeurectomy for Dupuytren's contracture in 61 patients: a retrospective clinical study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:195-201.
32. Moermans JP. Long-term results after segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br.* 1996;21:797-800.

Mandibular Kitle ve Kistin Eşlik Ettiği IgG4 ile İlişkili Hastalık: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

IgG4-Related Disease with Mandibular Mass and Cyst: A Case Report and Review of the Literature

© Mehmet Oğuz Yenidünya¹, © Betül Dumlu², © Ülviye Yalçınkaya³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Elli yedi yaşında erkek hasta kliniğimize ağız açmada kısıtlılık şikayetiyle başvurdu. Sol mandibulada kistik tümörü mevcuttu. Kist için cerrahi tedavi planlandı. Ameliyat sırasında masseter kası bölgesinde anormal sert dokular dikkatimizi çekti. Oralardan 3 büyük doku örneği alındı. Hastanın patolojik tanısı IgG4 ile ilişkili hastalık olarak geldi. Bunun üzerine hastaya daha başka bir cerrahi planlanmaksızın oral kortikosteroid başlandı. Hasta iki yıldır kontrol altındadır ve iyidir. Hastanın gereksiz bir hemimandibulektomiye maruz kalmasının önüne geçtiği için IgG4 ile ilişkili patolojilerin akılda tutulmasının çok önemli olduğu düşünülerek paylaşılacak istendi.

Anahtar Kelimeler: Mandibuler Tümör, IgG4 İle İlişkili Hastalık, Cerrahi Tedavi, Steroid Tedavisi

Abstract

A 57 years old male patient came to our clinic with the complaint of limitation in mouth opening. There was a cystic tumor in his left mandible. A surgical approach was planned for the cyst. During the operation in the region of the masseter muscle, somewhat abnormally rigid tissues were observed. Three big tissue samples were taken from there. The histopathological diagnosis of the patient was reported as IgG4-related disease. There-upon oral corticosteroid was started on the patient without any other surgery. The patient was under control for 2 years and he is fine. It was wanted to be shared considering that it is very important to keep in mind the pathologies associated with IgG4, as it prevents the patient from an unnecessary hemimandibulectomy.

Key Words: Mandibular Tumor, IgG4-Related Disease, Surgical Procedure, Steroid Treatment

Giriş

IgG4 ile ilişkili hastalık (IgG4-İH); IgG4 plazma hücrelerinden zengin infiltrat içeren, histopatolojik olarak storiform fibrozis görünümünde, tümör benzeri lezyonlardan oluşur. Serum IgG4 seviyelerinde yükselmeler ve glukokortikoidlere hızlı bir yanıt ile karakterize fibroenflamatuvar bir durumdur (1,2). İlk kez 2001 yılında Japon araştırmacılar tarafından tip 1 otoimmün

pankreatit ile serum IgG4 yüksekliği ilişkisi bildirilmiştir (3). Daha sonra safra kanalı, gözyaşı bezi, tükürük bezi, tiroid, retroperiton başta olmak üzere çeşitli organların etkilenmesi farkedilmiştir (4). Organlara spesifik prevalans çalışmaları yetersizdir ancak otoimmün pankreatit, sialadentit (en sık submandibular tutulum), dakroadenit ve retroperitoneal fibrosis en sık görülenleridir (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Betül Dumlu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 543 419 37 54 E-posta: btldumlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3429-453X

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 26.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında erkek hasta kliniğimize başka bir şehirden başvurdu. Anamnezini alınırken ağız açmada kısıtlılık şikayetiyle başvurduğu bir hastanede sol alt çenesinde tümör nedeniyle hemimandibulektomi önerildiği öğrenildi. Hastanın tomografisi mevcuttu ve sol alt çenede kistik bir tümör görünüyordu. Fizik muayenede de sol yüz bölgesi şiş görünümdeydi ve sol göz kapağında pitotik bir görünüm vardı (Resim 1). Genel durumu iyiydi. Kendisine hemimandibulektomi gibi bir majör ameliyat yapmak yerine önce kistin tedavisi için marsupiyalizasyon işlemi yapılacağı ve gerekli olması halinde mandibuladan da doku örnekleri alınıp patolojiye gönderileceği açıklandı. Hastadan aydınlatılmış onam alındı. Her ihtimale karşı Weber Ferguson kesisi ile ameliyata başlandı (Resim 2). Kiste yönelik marsupiyalizasyon işlemi tamamlandıktan sonra etrafındaki dokular değerlendirildiğinde özellikle masseter ve medial pterygoid kas bölgelerinde bir kemiği andırır sertlikte dokular palpe edildi. Hastanın ağız açma şikayetleri dikkate alındığında bu rastlantısal bulgunun ağız açma şikayetinin asıl sebebi olduğuna karar verildi, ve buralardan hem patolojik tanı amaçlı hem de tedavi amaçlı miyotomiler ve miyektomiler yapıldı. Kas bölgesinden çıkartılan kemiğe yakın sertlikteki 3 büyük doku (2x1 cm, 1x1 cm, 1x2 cm) patolojiye gönderildi. Histopatolojik



Resim 1: Elli yedi yaşında erkek hasta fizik muayenede de sol yüz bölgesi şiş ve sol göz kapağında bleferopitotik bir görünüm vardı. Ayrıca ağız açmada kısıtlılık şikayeti bulunuyordu ki mandibular kist için çok da beklenmedik bir bulgudur

değerlendirme sonucunda IgG4-İH olarak rapor edildi ve hastaya oral kortikosteroid başlandı. Kortikosteroid tedavisi metilprednizolon olarak ilk hafta 8 mg tablet, 2. hafta 4 mg tablet, 3. hafta 2 mg tablet, 4. hafta 1 mg tablet ile idame doz olarak devam edildi. Hasta 2 yıldır kontrol altında olup ağız açma şikayetleri bulunmamaktadır ve genel durumu iyidir.

Tartışma

IgG4-İH; hastaların >%90'ının 50 yaşın üzerinde olduğu bir yetişkin hastalığıdır. Kadınlarda daha az görülür ancak görüldüğünde sıklıkla sialadenit ve dakriyoadenit şeklinde gelişir (6). Yani erkek egemen bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu özelliği kadınlarda daha sık görülen klasik otoimmün hastalıklardan ayırıcı tanıda önemli bir yardımcıdır. Nadir olmakla birlikte pediatrik yaşta da olgu serileri bildirilmiştir. Pediatrik olgu serileri yetişkinlerle benzer karakteristik özellikleri taşır. Çocuklarda görüldüğünde dakriyoadenit ve orbita kitlesi ile prezente olması sıktır (7). Hastalık hakkında ortak bir iletişim sağlamak için, Ekim 2011'de Boston'da 35 uzmanın katılımıyla uluslararası bir sempozyum düzenlenmiştir. Japon grubu tarafından seçilen IgG4 ilişkili hastalık (IgG4 related disease) tanımı onaylanmıştır (1). Örneğin Mikulicz hastalığı; IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve sialadenit, Küttner hastalığı; IgG4 ilişkili submandibular bez hastalığı, Riedel tirodit; IgG4 ilişkili tiroid hastalığı, Ormond hastalığı; IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis şeklinde yeni adlandırma ile kullanılmaya başlanmıştır. IgG4-İH için organ tutulumlarını klinik olarak tanımak ve ayırıcı tanı için akılda bulundurmak faydalı olacaktır. Pankreas; IgG4 ile ilişkisi ilk gösterilmiş organ tutulumudur. Tip 1 otoimmün pankreatit olarak da bilinir (8). Tip 1 otoimmün pankreatitin tipik prezentasyonu 60 yaş erkekte ağrısız ateşsiz sarılık olmasıdır. Tomografi ile görüntülendiğinde pankreas diffüz olarak büyümüştür ve sosis şeklinde pankreas olarak adlandırılır. Bu bulgu tedaviye başlamak için yeterli görülmektedir (9). İdiyopatik retroperitoneal fibrozis son 10 yıla kadar Ormond hastalığı olarak ifade edilirdi. Hastalar genelde tam lokalize edilemeyen sırt ve bel ağrısı, yan ağrısı veya üriner obstrüksiyona bağlı abdominal ağrı ile gelir (5). Periaortik fibrozise anevrizmal dilatasyon ve diseksiyona kadar ilerleyebilir



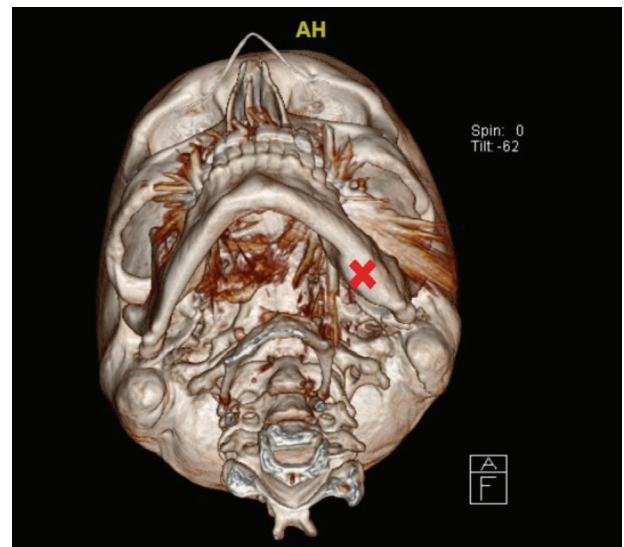
Resim 2: Ekspozite edilmiş kist/kitle yapısının intraoperatif görünümü

(9,10). Böbrek tutulumu; unilateral veya bilateral psödötümör ile karakterizedir (9). Tomografide büyümüş böbrekler ve hipodens lezyonlar olarak görülür (10). Genelde böbrek tutulumu tek başına görülmez ve diğer organ tutulumları da eşlik eder (11). Tükürük bezi tutulumunda; kitle lezyonu olması ile birlikte malignitenin dışlanması önemlidir (12). Ayrıca tükürük bezi tutulumunda Sjögren Sendromu ile ayırıcı tanısını yapmak zordur. Çünkü iki hastalık da klinik ve laboratuvar olarak benzerdir. IgG4-İH'de sikka semptomları (ağız ve göz kuruluğu) beklenmez veya Sjögren hastalığına kıyasla hafiftir (8). IgG4-İH'de lakrimal bez, parotis bezi ve submandibular bez genelde birlikte tutulumun farklı kombinasyonlarıyla karşımıza çıkar (10). Lakrimal bezler ve tükürük bezlerinde genelde bilateral ve simetrik bir şişlik yapar. Yeni isimlendirme öncesinde Mikulicz hastalığı olarak anılırdı (13). Göz yaşı bezi tutulumunun yanında sıklıkla orbita içi yumuşak doku tutulur. Ekstraoküler kaslar, göz kapağı, optik sinir ve orbital kemik dahi tutulabilir. Hasta propitozis, eksoftalmus, perioküler şişlik veya sinir basısı bulgularıyla gelebilir (10). Bizim hastamızda göz yaşı bezi tutulumuyla ilgili semptomları olmasa da sol gözde son zamanlarda gelişen bleferopitoz bulgusu orbital tutulum lehine yorumlanmıştır. Bleferopitozun kullanılan kortikosteroide cevap vermiş olması tanımızı doğrular niteliktedir. Hastaların bir kısmı rinit, nazal polip, astım, kronik sinüzit gibi alerjik semptomlar için uzun süreli öykü verir. Orta düzey serum eozinofilisi ve on kata kadar IgE yüksekliği görülmesi sıklıkla (5,11). IgG4-İH; birçok organı eş zamanlı veya ardı sıra tutabilir (14). Çoklu organ tutulumuyla ilerlediği için tanı konduktan sonra görüntüleme yöntemleriyle diğer organ tutulumlarının eşlik edip etmediği araştırılması tavsiye edilmektedir (9), ancak bizim olgumuzda böyle bir tarama yapılamadı. Hastanın başka şehirde yaşaması ve ailesine dönme isteği buna engel olmuş oldu. Klinik prezentasyonu indolen yani semptomsuz aylar süren bir dönemden sonra ortaya çıkar (15). Ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar göstermeden başlar (9). Kesin tanı için; biyopsi, patolojik yorumlama, klinik korelasyon gereklidir (Tablo 1) (5).

Ayrıca görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmak yararlı olacaktır. Tanı için en önemlisi yer kaplayan ve şişlik oluşturan lezyon varlığında bunun yanında bir veya daha fazla organda diffüz veya lokalize şişliklerde IgG4-İH'den şüphelenmektedir (12). İtiraf edilmelidir ki olgumuzda böyle bir ön tanı gündeme getirilmemiştir. Histopatolojik değerlendirme ve patolojik tanı ile bu durumun farkına varıldı. Ancak bundan sonraki günlük pratikte

bu tavsiyeye uyum gösterilmelidir. Serum IgG4 yüksekliği yanı sıra eozinofili, serumda IgE yüksekliği, hipergamaglobülinemi ile hipokomplementemi gibi değişiklikler de görülebilir. Serumda IgG4 yüksekliği önemli olmasına rağmen başka hastalıklarda da yüksekliği unutulmamalıdır (12). Radyoloji IgG4-İH'yi kitle etkisi gösteren diğer hastalıklardan ayırmada çoğunlukla yetersizdir (15). Yine de tomografi ile organ büyümelerini ayırt edebilir, florodeoksiglukoz - pozitron emisyon tomografi (PET) ile de enflamasyona bağlı tutulum artışı görülebilir (13). Bizim hastamızda PET taraması yapılamamıştır. Elimizde panoramik mandibula grafisi ve tomografi görüntülemesi (Resim 3) mevcuttur. Bu filmlerin değerlendirilmesinde mandibula sol ramusunda kortikal harabiyete yol açmayan ekspansiyonla beraber kistik yapılar dikkati çekmektedir (Resim 4).

Patolojik tanıda iğne biyopsisi yeteri kadar veri sağlayamayabilir. Kitlenin cerrahi olarak çıkartılıp incelenmesi faydalı olacaktır (15). Nötrofil infiltrasyonu, nekrozis ve granülom oluşumu varsa başka tanımlara yönelinmelidir (6). Genel histopatolojik bulguları IgG4 plazma hücrelerinden yoğun lenfoplasmositik infiltrasyon (Resim 5-8), storiform fibrozis (rüzgargülü şeklinde fibrotik patern) ve obliteratif flebiti içerir. Obliteratif flebit venöz damarların infiltrat ile kısmi veya tam tıkanmasıyla oluşur (11). IgG4-İH'de patogenezi; genetik yatkınlığı olan kişilerde lokal otoantijenler, enfeksiyöz ajanlar ve alerjik maddeler etkisiyle hedef dokuda sitokin [interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13] ve transforming growth



Resim 3: Hastanın 3 boyutlu bilgisayarlı tomografisinde sol mandibular ramus bölgesinde kitle fark ediliyor

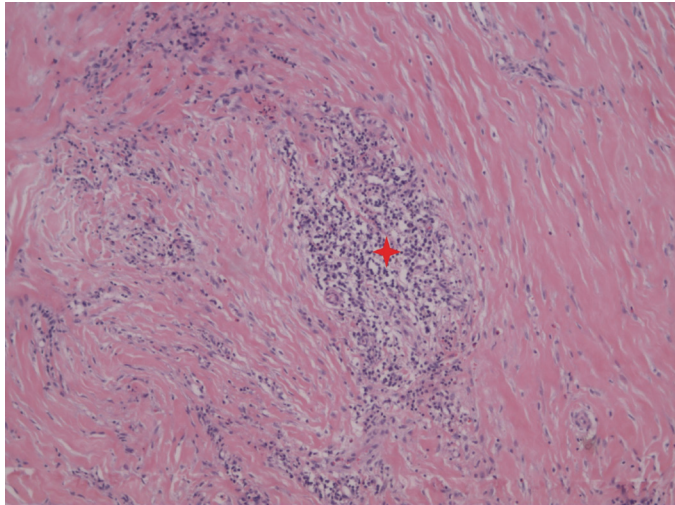
Tablo 1: IgG4-İH kapsamlı klinik tanı kriterleri (2011)

- 1) Klinik muayenede tek veya çok sayıda organda karakteristik yaygın/lokalize şişlik veya kitleler,
 - 2) Hematolojik incelemede yüksek serum IgG4 konsantrasyonları (135 mg/dL),
 - 3) Histopatolojik incelemede:
 - (1) Belirgin lenfosit ve plazmasit infiltrasyonu ve fibrozis.
 - (2) IgG4 + plazma hücrelerinin infiltrasyonu: IgG4 + IgG + hücrelerinin oranı >40 ve >10 IgG4 + plazma hücresi/400 kat büyütmede
- Kesin tanı: 1) + 2) + 3), muhtemel (probable) tanı: 1) + 3), Olası (possible) tanı: 1) + 2) olarak belirlenmiştir (4)

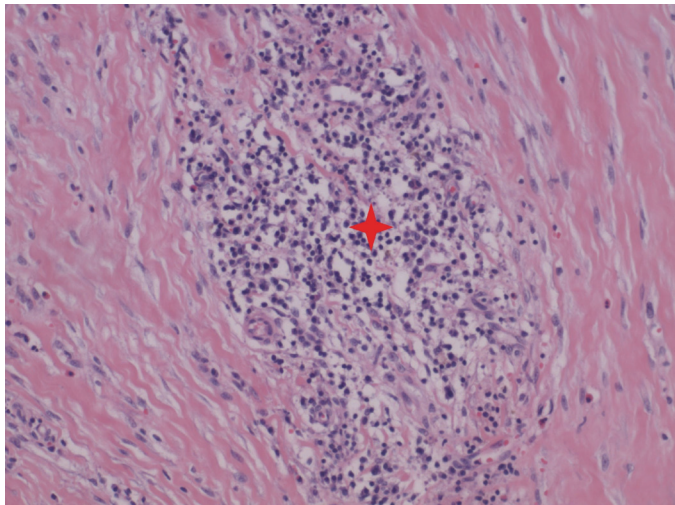
factor beta (TFG- β) üretimi artışı meydana gelir. Bu şekilde T2 baskın immün reaksiyonu aktive edilir (14). Bilinen otoimmün hastalıklardaki bulguların aksine, bağışıklık sistemini kontrol altına alan düzenleyici T-hücreleri (Treg; regulatory T-cell) artan sayıda mevcuttur. Treg'ler, fibroblastlar tarafından kollajen



Resim 4: Panoramik mandibula grafisinde sol mandibula ramusundaki kortikal düzensizlik ve kistler görülüyor

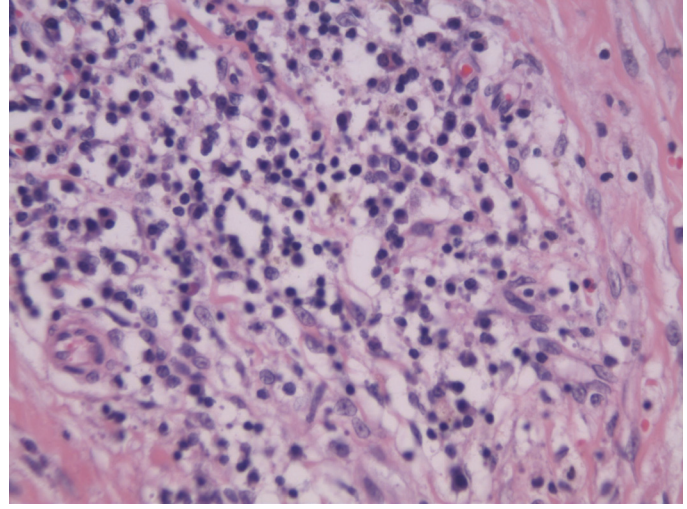


Resim 5: Belirgin fibrotik zeminde lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX100)

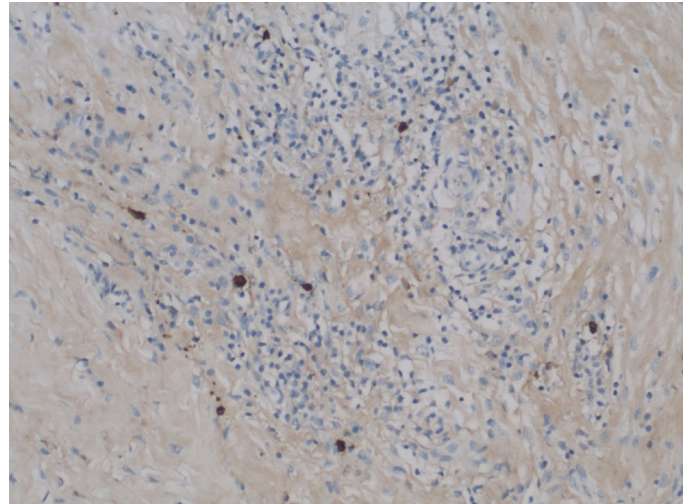


Resim 6: Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon (HEX200)

üretimini uyararak TGF- β salgırlarlar. Bu etki, IgG4-İH lezyonlarında görülen karakteristik storiform fibrozu açıklar (9). Bu reaksiyonlar B hücresinin sınıf değişimi (class switching) ve IgG4 üreten plazma hücresinin artışıyla kendini gösterir (14). IgG4 Fc reseptörlerine affinitesi yoktur ve komplemanı etkinleştiremez yani patolojik özellik göstermezler. Bu yüzden IgG4-İH'de IgG4 molekülü nedensel bir rol oynamaktan ziyade muhtemelen bir Th2 (yardımcı T-hücreleri, T-helper cell) ve Treg bağışıklık tepkisine bağlı olarak fibroinflamatuvar sürecin bir belirticidir. Etkilenen



Resim 7: Lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi odakta seyrek eozinofil lökosit varlığı (HEX400)



Resim 8: Bazı plazma hücrelerinde IgG4 immünreaktivitesi (IgG4X400)
Histopatolojik değerlendirme;

Olguya ait biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde hematoxilen eozin (HE) boyalı preparatlarda yer yer kaba hyalinize görünümde izlenen fibrozis zemininde yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon izlendi. Küçük lenfositler ve araya karışmış plazma hücreleri yanı sıra seyrek eozinofil lökosit varlığı görüldü. Yapılan immünohistokimyasal boyamada CD138 ile immünoreaktivite gösteren plazma hücrelerinin bazılarında IgG4 ile pozitif boyanma saptandı. Her büyük büyütme alanında IgG4 immünoreaktivitesi gösteren plazma hücre sayısının 10'dan fazla olması IgG4 ilişkili hastalık açısından anlamlı bulundu

dokularda Th2 ve Treg hücre sayıları artmıştır. Ayrıca Th2 yanıtıyla üretilen IL-5 ile eozinofil sayısı da artmıştır. Hastaların yarısına yakınında eozinofil infiltrasyonu görülmekle birlikte bir kısmında da alerjik hastalıklar eşlik edebilir (11). Serum IgG4 düzeyi normal olsa dahi ilgili dokuda diffüz olarak artmış IgG4 pozitif plazma hücre sayısı hastalığın ayırt edici özelliğidir (5). Tedavi; dokunun cerrahi olarak çıkartılması, sistemik glukokortikoidler ve immünoşüpresiflerdir (10). Organ tutulumu ve semptomlar olduğunda glukokortikoid tedavisini beklemek uygun olmayabilir ve öncelikle hastanın cerrahi tedavisi gerekebilir. Bir kere biyopsi ile histopatolojik olarak hastalığın tanısı konulduğunda sadece semptom ve bulguların giderilmesine yönelik palyatif işlemler yapılmalı agresif cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Örneğin hastamızda hemimandibulektomi yapılması gereksiz bir cerrahi işlemdir ve histopatolojik değerlendirme sayesinde bu hataya düşülmemiştir. Glukokortikoidlere hızlı yanıt güven vericidir ve eğer tedaviye başlamadan önce doku örneklemesi yapmak mümkün olmadıysa tanı koyucudur. Glukokortikoidlere kötü yanıt varsa başka hastalıkların araştırılmasına yoğunlaşılabilir (4). Aslında glukokortikoidler hastalığın enflamasyon evresinde yardımcı olmaktadır, fibrozis geliştikten sonra belki de cerrahi tek çözümdür (9). Her ne kadar literatürde tedavinin 3 yıla kadar sürdürebileceği yazılsa da (16) bizim olgumuzda 1 senenin sonunda hastamızın genel olarak iyi olmasına ilave olarak oral yolla steroid aldıktan sonra ortaya çıkan mide rahatsızlığı nedeniyle hastanın kendisi ilacın kesilmesini gündeme getirdiği için glukokortikoid tedavisi sona erdirildi. Hastaya yeni şikayetleri olması halinde yeniden başlanabileceği söylendi. Tedavide cevap alınamayan hastalara kullanabilinen bir ilaç da ritiksumabdır. Anti CD-20 etkisiyle B hücrelerini azaltır ve serum IgG4 düzeyinde düşüş ile hastalık aktivitesinde ciddi bir gerileme sağladığı söylenmektedir (17). Tüm bunların ötesinde hastamızın ağız açma hareketinde bir kısıtlılık da mevcuttu ve bu kistin tedavisi sırasında Weber Ferguson kesisinin de sağladığı imkanla mandibula etrafındaki yumuşak dokulardaki fibrotik değişikliklerin farkına varılmış olundu. Onların rezeksiyonu ile ağız açma hareketleri rahatladığı gibi o doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmelerinden kısıtlılığa neden olan asıl patolojinin teşhisi konulmuş oldu. Son olarak şunu vurgulamak gereklidir ki; sol yüz yarısında şişlik şikayetiyle başka bir hastaneye başvuran ve kendisine çenesinde rastlanan kistik tümör için hemimandibulektomi önerilen ancak Koronavirüs hastalığı-2019 salgını nedeniyle yapılmadığı için kliniğimize gelen hastada mandibular kistler basitçe tedavi edilirken tamamen tesadüfen saptanan perimandibular fibrotik yapılardan alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda IgG4-İH'nin varlığından haberdar olunmuş oldu. Burada rezeke edilen dokuların bir ön tanı olmamasına rağmen patolojiye gönderilmiş olunması semptomu neden olan asıl hastalığın farkına varılmasına yaramış olduğu gibi hastanın gereksiz cerrahilere maruz kalmasını da önlenmiş olundu.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Tıbbi Uygulama: M.O.Y., B.D., Ü.Y., Konsept: M.O.Y., Dizayn: M.O.Y., B.D., Veri Toplama veya İşleme: M.O.Y., Ü.Y., Analiz veya Yorumlama: M.O.Y., Literatür Arama: B.D., Yazan: M.O.Y., B.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişi tarafından finanse edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29:177-190.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1-14.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-738.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21-30.
5. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015;11:1460-1471. [Epub ahead of print].
6. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e680.
7. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:18.
8. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1203-1210.
9. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine.* 2014;81:27-31.
10. Karadeniz, H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50:1616-1631.
11. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1812-1819.
12. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. *J Immunol Res.* 2018;6936727.
13. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:148-159.
14. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, et al. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100074.
15. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;74:2236-2243.
16. Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:19-33.
17. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Disease Lessons From 10 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:57-66.

Ultrasonography and MR Imaging Findings in a Patient with Tubal Adenofibroma

Tubal Adenofibromlu Bir Olguda Ultrasonografi ve MR Görüntüleme Bulguları

Esra Özkavukçu¹, Murat Erden², Diğdem Kuru Öz¹, Deniz Ateş Özdemir³, Mehmet Coşkun Salman²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

³Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Abstract

Adenofibroma is an uncommon tumor containing both epithelial and stromal components. In this report, we aimed to present a case of fallopian tube adenofibroma with an emphasis on imaging findings. On ultrasonography, a spongy semisolid mass, and on T2-weighted MR sequences, a multilocular hyperintense mass adjacent to normal left ovary were seen. Tiny hyperintense locules were noted in the hypointense fibrous component, which resembles the "black-sponge" appearance previously described for ovarian adenofibromas. Although there is no current evidence that the diagnosis of tubal adenofibroma can solely be made by imaging, the presence of "black sponge"-like appearance may support this diagnosis.

Key Words: Fallopian Tubes, Adenofibroma, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging

Öz

Adenofibrom, hem epitelyal hem de stromal bileşenler içeren nadir bir tümördür. Bu yazıda fallop tüpü kaynaklı adenofibrom olgusunun görüntüleme bulgularını sunmayı amaçladık. Ultrasonografide süngerimsi semisolid kitle, T2 ağırlıklı MR sekanslarında normal sol overe komşu multiloküler hiperintens kitle görüldü. Daha önce over adenofibromları için tanımlanan "siyah sünger" görünümüne benzeyen hipointens fibröz komponentte küçük hiperintens loküller kaydedildi. Tubal adenofibrom tanısının yalnızca görüntüleme ile konulabileceğine dair güncel bir kanıt bulunmamakla birlikte, "siyah sünger" benzeri görünümün varlığı bu tanıyı destekleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Fallop Tüpleri, Adenofibrom, Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Introduction

Adenofibroma is an uncommon benign tumor composed of an admixture of glandular and stromal tissues. The fallopian tube adenofibromas are considered to be analogous to those of the ovary however, they develop much less frequently than those in the ovary (1-3).

Most tubal adenofibromas are discovered as incidental findings at the time of histological examination for other gynecological disorders. Since the fallopian tubes are not routinely completely sampled and examined histologically,

the incidence of tubal adenofibromas is not known. Several studies revealed that these tumors probably develop much more frequently than was formerly believed. In a study published in 2008, the frequency of adenofibromas arising from tubal fimbriae was found to be higher than expected. However, in this study most of these adenofibromas, limited to fimbriae, were smaller than 1 cm and were considered to be incipient. It was emphasized that they were very likely to be overlooked by methods other than histological examination (4). In a more recent study published in 2020, incidental adenofibromas were found histologically at a rate of 2.2% in the tubes of patients who underwent surgery for ovarian tumor (5).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Diğdem Kuru Öz

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 506 549 22 84 E-mail: digdem_k@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8873-3476

Received/Geliş Tarihi: 17.02.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 09.01.2023

©Copyright 2022 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



Large clinically significant tubal adenofibromas are very uncommon. The tumor is usually a round, solitary mass that has developed either intraluminally or has attached to the serosal surface or fimbriated part of the fallopian tube (2).

Our purpose here is to present the ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) findings of an adenofibroma of the distal portion of the fallopian tube. To our knowledge, MRI features of adenofibroma along with US findings in this location has not been previously described.

Case Report

A 42-year-old, gravida 5, para 3 woman with clinical symptoms of menstrual disturbance for 4 months was referred to the MRI department because of a pelvic mass detected by US. Because there was a suspicion of intestinal origin of the mass on US examination, MRI was planned to determine the site of origin and lesion characterization. She had one cesarean delivery and there was no significant past history. The serum levels for CA-125, CA-19-9, and CEA were all within normal limits, as well as blood cell counts and blood biochemistry. Transabdominal US and HD-flow™ power Doppler US performed on the same day of MRI revealed a 57x50 mm hypovascular, spongy mobile, and semisolid mass adjacent to normal left ovary (Figures 1a and b). Its US features were not found to be typical for a degenerated exophytic myoma.

Pelvic MRI was performed on a 3.0-Tesla scanner with phased array body coil. It revealed a well-circumscribed nodular mass with dimensions of 63x59x54 mm (LxTrxAP) in the left anterolateral side of the uterine corpus and in the inferior aspect of the left ovary. On T1-weighted MR images, the mass appeared mostly homogeneous and was isointense with skeletal muscle. On T2-weighted and short tau inversion recovery (STIR) images, it was predominantly hyperintense mass containing linear hypointense bands (Figures 2a and b). There was a hypointense solid component on its superior aspect (Figure 2a). On diffusion weighted images, diffusion restriction was not detected. After IV gadolinium chelate injection, mild enhancement, more prominent in the upper solid portion and linear bands of the mass was observed. The MRI appearance of the lesion suggested a degenerated leiomyoma. The lesion was considered to be originated from serosal surface of the uterus or from the broad ligament.

In laparoscopic exploration, the uterus and left ovary were normal. There was a solid mass of 6 cm in diameter that involved the distal ampulla, infundibulum and fimbriae of the left fallopian tube. The left ovary was seen clearly separate from the lesion. The left ovarian fossa was normal. Right ovary, right fallopian tube, pouch of Douglas, and the bladder peritoneum were normal. Preserving the left ovary, a left salpingectomy was performed and the mass was excised.

The laparoscopic specimen sent to pathology department was a cream-colored solid tissue of 9x6x5 cm in size. It was well circumscribed with the cut surface exhibiting a cream colored fibrillary and multicystic-spongy appearance. On microscopic examination, cystic and cleft like glands were lined by bland tubal epithelium. The stroma was highly fibrotic. No mitosis or periglandular cuffing was identified (Figure 3a). Immunohistochemically, the stroma was negative with desmin (Figure 3b); positive with steroidogenic factor 1. No fibrous framework was seen with reticulin staining. In the light of this findings tubal adenofibroma diagnosis was made.

Discussion

Adenofibroma of the fallopian tube is an uncommon benign tumor of the female genital tract containing both epithelial and fibrous stromal components. It locates mostly within the fimbriated end of the fallopian tubes (1-4). There are evidences

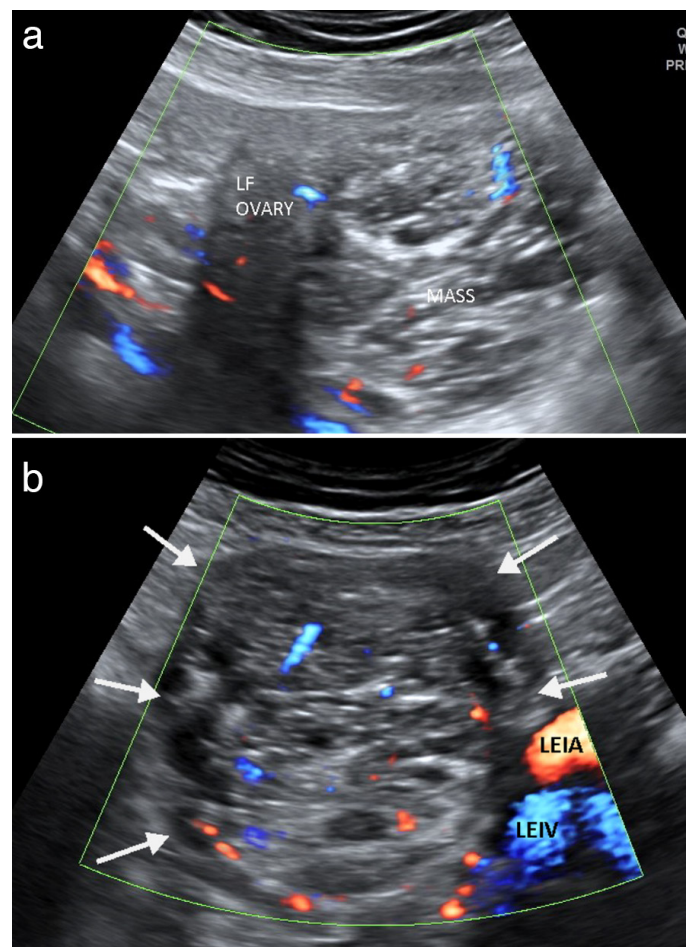


Figure 1a, b: Transabdominal HD-flow™ power Doppler US images of the adnexal mass showing its close relation to the left ovary (a), and its hypovascular, spongy and semisolid texture (b). The mass (arrows) was separate from the uterus, and its US features were not typical for a degenerated exophytic myoma

LEIA: Left external iliac artery, LEIV: Left external iliac vein, US: Ultrasonography

that the tumor is an embryologic remnant originating from the Müllerian duct rather than a proliferating neoplastic process (6).

Tubal adenofibroma may present diagnostic difficulties on clinical and radiological basis due to its rarity and nonspecific presentation. Most common symptoms are menstrual disturbances, pelvic pain and reproductive dysfunction (2,3).

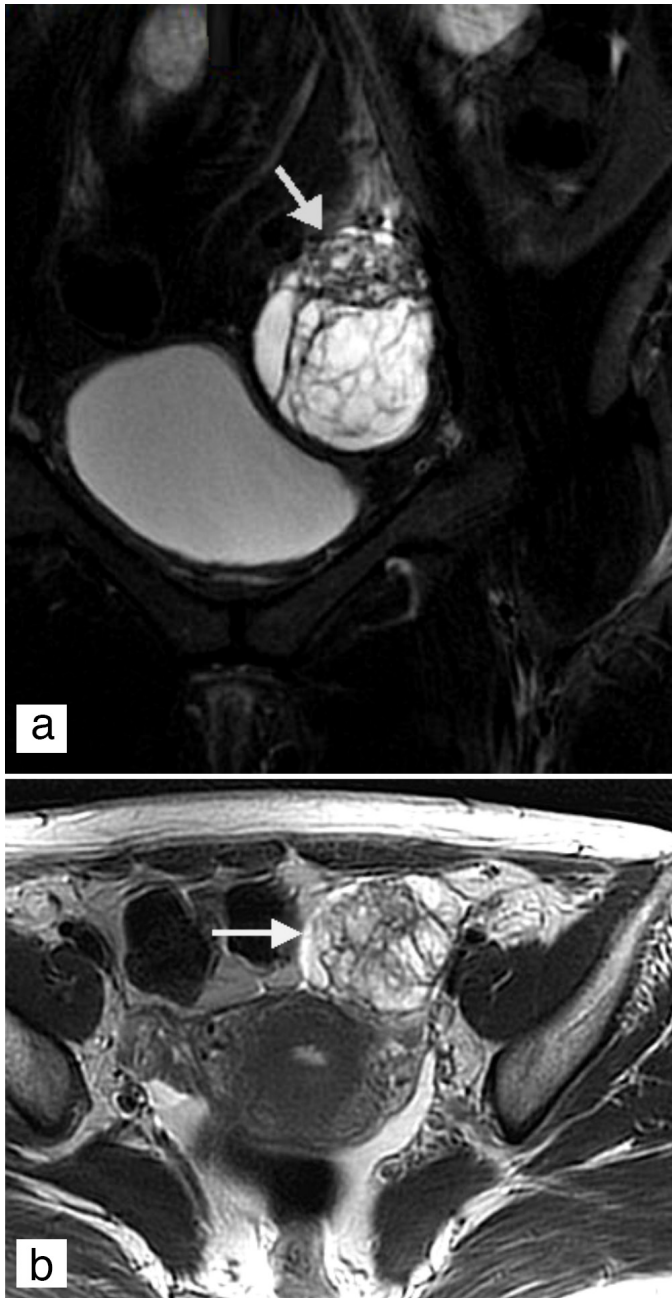


Figure 2a, b: STIR coronal MR image **a)** shows fibrous component (arrow) containing multiple, small hyperintense cystic locules. This corresponds to "black sponge-like appearance". T2-weighted axial MR image **b)** shows well-defined multilocular hyperintense mass in left adnexal region (arrow). Linear hypointense bands within the lesion representing fibrous strands are well visualized

STIR: Short tau inversion recovery, MR: Magnetic resonance

On US, tubal adenofibroma may be seen as a complex structure with regular wall and fine papillae on its internal surface. It may attain a considerable size between the uterus and ovary. On Doppler examination, the tumor is hypovascular (2). The fallopian tube adenofibroma may be misdiagnosed as ectopic pregnancy during US if it presents as a cystic tumor containing a subcentimetric solid mass on its wall (3). The tumor, however, more frequently mimics malignancy on US and CT due to its complex cystic and solid appearance (7,8).

A pattern-based approach, combining tumor morphology and signal patterns on MRI, may allow substantial narrowing of the differential diagnosis of gynecological masses (9). In our case, however, both US and MRI did not enable a specific diagnosis of tubal adenofibroma. Although the surgical specimen was described as solid spongy mass and the ultrasonographic

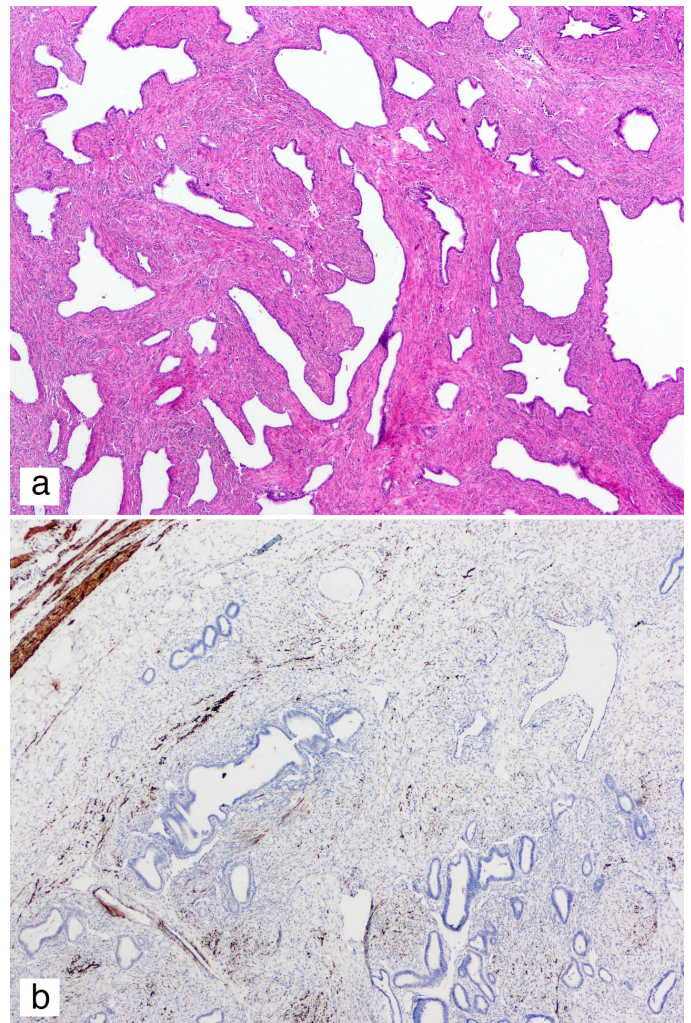


Figure 3a, b: Microscopic examination. **a)** Cystic and cleft glands are embedded in highly fibrotic stroma. This appearance is responsible for sponge-like macroscopy (H&E, 40x). **b)** Stroma is negative with desmin except internal positive controls such as tunica muscularis of the tuba uterina (upper left corner). This indicates the neoplasm does not show any smooth muscle differentiation

echo texture was semisolid with tiny anechoic cysts, the hyperintensity of the mass on T2-weighted images mostly favored the cystic content. Because the lesion was solid in consistency both macroscopically and microscopically, T2 hyperintensity on MRI was thought to be due to the spongy structure formed by cystic glands.

There is limited data about the imaging features of tubal adenofibroma. Therefore, US and MRI characteristics described for its ovarian counterpart may be helpful to recognize the tubal form. Ovarian cystadenofibroma may present as a purely cystic lesion, almost indistinguishable at MRI from a cystadenoma. However, it more often produces a complex cystic appearance with solid components and thick septations. In case series, it is shown that the fibrous components of ovarian adenofibromas tend to have very low signal intensity on T2-weighted MR images (10). Takeuchi et al. (11) noted that the dense fibrous stromal proliferation with scattered small cystic glandular structures create a "black sponge"-like appearance on T2-weighted images. The very hyperintense tiny cysts within the hypointense solid component are found to be characteristic findings of ovarian cystadenofibromas (11). Jung et al. (12) presented clues for the MRI differential diagnosis of ovarian cystadenofibroma and cystadenocarcinofibromas. Diffuse or partial thickening of the cyst wall with dark-signal-intensity in multilocular cystic masses are found to be suggestive findings of ovarian cystadenofibroma. A mild enhancement in the solid components of the mass can be seen (12). These previous observations are also mentioned in a more recent study involving a larger series of patients (13). After retrospective evaluation of images in our case, we realized that the tiny hyperintense cystic structures in the solid component of the lesion which have been described by Takeuchi et al. (11) for ovarian cystadenofibromas were apparent on both T2-weighted and STIR images. We also retrospectively noted that tumor morphology and T2-weighted signal patterns of mucinous type of ovarian cystadenofibromas presented in literature were very similar that in our case (14,15).

Conclusion

In conclusion, currently, there is no substantial evidence that, the diagnosis of tubal adenofibroma can be made by imaging findings. Normal uterus and ovary separate from the mass can suggest the tubal origin of the lesion. Although it may exhibit variable patterns, adenofibroma may be included in the differential diagnosis list when complex mass containing cystic components and septa, as well as solid tissue with low T2 signal and minimal enhancement are seen. The presence of a "black sponge"-like appearance on T2-weighted sequences may support diagnosis, with a pattern-based approach.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.E., M.C.S., Concept: E.Ö., Design: E.Ö., Data Collection or Processing: E.Ö., M.E., D.K.Ö., D.A.Ö., M.C.S., Analysis or Interpretation: E.Ö., M.E., D.K.Ö., D.A.Ö., Writing: E.Ö., D.K.Ö.

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

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Alvarado-Cabrero I, Navani SS, Young RH, et al. Tumors of the fimbriated end of the fallopian tube: a clinicopathologic analysis of 20 cases, including nine carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1997;16:189-196.
2. Grigore M, Popovici R, Furnica C, et al. Three-dimensional ultrasound and HDlive in tubal serous cystadenofibroma: a case report and literature review. *Med Ultrason.* 2017;19:444-446.
3. Fukushima A, Shoji T, Tanaka S, et al. A case of fallopian tube adenofibroma: difficulties associated with differentiation from ectopic pregnancy. *Clin Med Insights Case Rep.* 2014;7:135-137.
4. Bossuyt V, Medeiros F, Drapkin R, et al. Adenofibroma of the fimbria: a common entity that is indistinguishable from ovarian adenofibroma. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:390-397.
5. Karpathiou G, Chauleur C, Venet M, et al. Pathology of the fallopian tube: tubal involvement by ovarian tumors and incidental findings in the nontumoral setting. *Pathobiology.* 2020;87:37-44.
6. Gürbüz Y, Ozkara SK. Immunohistochemical profile of serous papillary cystadenofibroma of the fallopian tube: a clue of paramesonephritic origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2003;11:153-155.
7. Wasnik A, Elsayes K. Ovarian cystadenofibroma: A masquerader of malignancy. *Indian J Radiol Imaging.* 2010;20:297-299.
8. Wasnik AP, Menias CO, Platt JF, et al. Multimodality imaging of ovarian cystic lesions: Review with an imaging based algorithmic approach. *World J Radiol.* 2013;5:113-125.
9. Jung SE, Lee JM, Rha SE, et al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics.* 2002;22:1305-1325.
10. Outwater EK, Siegelman ES, Talermin A, et al. Ovarian fibromas and cystadenofibromas: MRI features of the fibrous component. *J Magn Reson Imaging.* 1997;7:465-471.
11. Takeuchi M, Matsuzaki K, Kusaka M, et al. Ovarian cystadenofibromas: characteristic magnetic resonance findings with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:871-873.
12. Jung DC, Kim SH, Kim SH. MR imaging findings of ovarian cystadenofibroma and cystadenocarcinofibroma: clues for the differential diagnosis. *Korean J Radiol.* 2006;7:199-204.
13. Tang YZ, Liyanage S, Narayanan P, et al. The MRI features of histologically proven ovarian cystadenofibromas—an assessment of the morphological and enhancement patterns. *Eur Radiol.* 2013;23:48-56.
14. Lee DH. A case of mucinous cystadenofibroma of the ovary. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:130530.
15. Foti PV, Attinà G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging.* 2016;7:21-41.

2022 Hakem Dizini / 2022 Referee Index

Afife Ayla Kabalak
Ahmet Bora Küpeli
Ahmet Çınar Yastı
Ahmet Deniz Uçar
Ahmet Hakan Haliloğlu
Ahmet Serdar Karaca
Ali Abbas Yılmaz
Ali Akyol
Alpay Azap
Alper Dilli
Anıl Özüdoğru
Arif Mansur Coşar
Asena Gökçay Canpolat
Aslı İnci
Asutay Orak Göktuğ
Ayça Kırmızı
Aydın Aydoseli
Ayfer Tezel
Ayhan Attar
Aysun Genç
Ayşe Baççioğlu
Ayşe Yasemin Tezer Tekçe
Ayşegül Keser
Ayşegül Yeşilkaya
Bahar Tekin Tak
Baki Hekimoğlu
Banu Eriş Gülbay
Belma Turan
Beyza Sayın
Bilge Aldemir kocabaş
Bora Başkak
Burak Kaya
Burcu Savran
Burhan Fatih Koçyiğit
Canan Togay Işıkkay
Cemile Buket Tuğan Yıldız
Cigdem Kader
Cihangir Akyol
Deniz Deniz Özturan
Deniz Kör
Deniz Yılmaz
Didem Arslan
Dilek Yağcı Çağlayık
Ebru Us

Elif Babaoğlu
Emine Dibek Mısırlıoğlu
Emrah Eraslan
Ender Gedik
Ercan Demir
Ercan Şahin
Erdem Yüzüak
Ergin Çiftçi
Erkan Yurtçu
Ersin Kasım Ulusoy
Esra Özayar
Esra Tuğ
Evren Eker
Fatma Cebeci
Ferhan Soyuer
Filiz Alkaya Solmaz
Gaye Erten Yurdağül
Gizem İrem Kınıklı
Günay Tuncer Ertem
Güznelali Özdemir
Hakan Emmez
Hakan Kocaoğlu
Hakan Kumbasar
Hale Ören
Handan Uğur Dinçaslan
Haydar Celasin
Haydar Gök
Hesna Bektaş
Hülya Uçar
Hüseyin EDE
Işıl Çakmak Karaer
İbrahim Deniz Canbeyli
İlker İlhanlı
İnci Özgür İlhan
İrfan Soykan
Jülide Sedef Göçmen
Keziban Sanem Çakar Turhan
Levent Küçük
Mahir Kapmaz
Mahmut Kalem
Mehmet Akif Türkoğlu
Mehmet Mahir Kunt
Mehtap Polat
Melek Serpil Talas

Meltem Baykara
Mine Esin Ocaktan
Mine Hayriye Sorgun
Muhammed Evvah Karakılıç
Musa Karakükcü
Mustafa Kemal Bayar
Müge Günalp
Nazife Şule Yaşar Bilge
Nuray Ensari
Onur Polat
Orçun Çiftci
Osman Sabuncuoğlu
Ömer Demir
Ömer Faik Ersoy
Özlem Boybeyi Türer
Özlem Kurt Azap
Özlem Selvi Can
Özlem Yayıcı Köken
Perihan Ekmekçi
Pınar Korkmaz
Salih Cesur
Salih Taşkın
Semra Paydaş
Serap Teber
Serap Yavuz Şimşek
Serkan Kırık
Serkan Özsoylu
Sezgin Barutçu
Sibel Başaran
Şevki Çelen
Şevki Murat Arıkan
Şiran Keske
Tacettin Ayanoğlu
Turgay Demir
Tutku Soyer
Volkan Genç
Yeliz Arman Karakaya
Yılmaz Akbaş
Yılmaz Aslan
Yusuf Hakan Çavuşoğlu
Yusuf Sevim
Zahide Çiler Büyükatay
Zehra Göçmen Baykara

A

Adem Sancı.....	2:303
Ahmet Burak Oğuz.....	3:413;3:433
Ahmet Coşar.....	2:193
Ahmet Demirkazık.....	1:103
Ahmet Gündüz.....	3:413
Ahmet Murat Çakmak.....	2:248
Alessandra Vultaggio.....	1:130
Ali Abbas Yılmaz.....	2:259;3:328
Ali Burak Binboğa.....	1:97
Ali İhsan Anadoluğlu.....	1:149
Ali Turhan Çağlar.....	2:286
Alpay Azap.....	3:373
Alper Han Çebi.....	3:368
Alper Tekeli.....	1:8
Anıl Eray.....	1:139
Arda Özdemir.....	1:134
Arif Doğan Habiloğlu.....	1:91
Arif Hikmet Süer.....	2:309
Aslı Horasan Filizer.....	2:253
Aslıhan Gürbüz.....	1:16
Aslıhan Uzunkulaoğlu.....	2:239
Aşkın Ateş.....	3:406
Atalay Üsküdar.....	1:69
Aycan Cemil Ülker.....	3:428
Ayça Koca.....	3:413;3:433
Ayça Sultan Şahin.....	4:472
Aydan Kansu.....	1:55
Aydın Yağmurlu.....	2:248
Aysun Yalçı.....	1:28;2:193
Ayşe Aksoy.....	4:562
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer.....	3:406
Ayşe Boyvat.....	1:84
Ayşe Erden.....	4:515
Ayşe Hande Arslan.....	2:211
Ayşe Öktem.....	4:486
Ayşegül Akarsu.....	1:77
Ayşegül Gürsoy Çoruh.....	4:530
Aytaç Yaman.....	1:55

B

Bahar Halenur Ulusoy.....	1:36
Bahar Say.....	1:63
Banu Gülbay.....	3:394
Barış Bulut.....	3:394
Başak Gülpınar.....	4:530
Baturay Kansu Kazbek.....	2:309
Begüm Atasay.....	2:188
Behnan Gülünay.....	1:1

Belgin Coşkun.....	3:388
Beliz Bayındır.....	4:486
Belma Turan.....	2:162
Berna Şermin Kılıç.....	2:279
Betül Dumlu.....	4:590
Betül Özdel Öztürk.....	1:130
Beyza Köklüoğlu.....	1:36
Beyza Nur Çetin.....	2:226
Bilge Kesikburun.....	3:454
Burcu Çalışkan Demirkıran.....	2:193
Buse Arzum Kuzyaka.....	1:36

C-Ç

Can Çolakoğlu.....	1:91
Cem Aydoğan.....	2:211
Cemre Gül Tekin.....	1:42
Ceren Günbey.....	4:544
Cevriye Cansız Ersöz.....	3:322
Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu.....	1:55
Ceylan Verda Bitirim.....	1:22;2:162
Cumhur Artuk.....	2:193
Cüneyt Ensari.....	3:462
Çağatay Göğüş.....	2:303
Çetin Murat Altay.....	1:97
Çiğdem Erol.....	2:211;2:219

D

Damla Cankurtaran.....	4:538
Deniz Ateş Özdemir.....	4:595
Deniz Balcı.....	2:259
Deniz Çağdaş.....	1:77
Derya Hırçın Cenger.....	2:171
Devran Gerçekcer.....	1:28
Devrim Kahraman.....	2:274
Didem Ardıçlı.....	4:544
Didem Oğuz.....	4:550
Diğdem Kuru Öz.....	4:515;4:595
Dilan Kızılırmak.....	4:486
Dilek Şahin.....	3:441
Dilem Dalkıran.....	1:69
Dilşa Mizrak Kaya.....	3:400
Dostali Aliyev.....	1:107
Duygu Kankaya.....	3:322
Duygu Öcal.....	1:8;3:373
Duygu Şahin.....	1:69

E

Ebru Karaca Umay.....	3:454
Ebru Kaya.....	2:472
Ebru Us.....	3:406

Ece Ünlü	4:538
Elçin Özçelik Eroğlu	3:441
Elif Aygen.....	1:36
Elif Berna Köksoy.....	1:103
Elif Beyza Başkan.....	2:259
Elif Demirci Saadet.....	1:84
Elif Er Gülbezer.....	1:130
Elif Kardelen Koltuk	3:322
Elif Keleştemur	4:491
Elif Mukime Sarıcaoğlu.....	3:373
Elif Peker	4:530
Elvan Onur Kırımker	2:259;3:468
Elzem Bolkan Günaydın.....	2:239
Emel Güneş.....	4:479
Emel Okulu	2:188
Emine Gözde Aydemir Gülöksüz.....	3:406
Emine Uslu Yurteri	3:400;3:406
Emirhan Kahraman	3:472
Emirhan Murat	1:36
Emra Asfuroğlu Kalkan	2:199
Emrah Emiral.....	2:154
Emre Uzun	1:119
Emre Yekedüz.....	1:103
Ender Gedik	2:211
Engin Eren Kavak.....	4:520
Engin Köse	4:491
Eralp Kubilay	2:303
Erdem Ateş.....	3:356
Erdoğan Acar	4:584
Ergun Ergün.....	2:248
Ertuğ Günsoy	1:1
Esra Armağan.....	4:479
Esra Özkavukçu	4:595
Evrin Gökçe	4:479
Eylem Tunçay	4:550
Eyyub SM Al-Beyati.....	1:16
Ezgi Gülten	3:373;4:508
Ezgi Güneş	3:335
Ezgisu Kırnap	1:16

F

Faruk Tonga.....	3:342
Fatma Çiftci.....	3:394
Fatma Hülya Şahin.....	3:454
Fatma Tuba Eminoğlu	491
Fatma Yılmaz Can.....	2:226
Ferda Can	2:204
Fırat Akat.....	4:479
Filiz Çay Şenler	1:103

Filiz Mercan Sarıdaş.....	1:91
Francesca Nencini.....	1:130

G

Gizem Cinel	3:472
Gökçen Aydın Akbuğa.....	3:361; 576
Gökçen Öz Tunçer.....	4:562
Gökhan Berkтуğ Bahadır.....	2:315
Gökrem Tural Gürsoy.....	4:556
Gözde Laden Erkanoglu.....	4:486
Gülray Kınıklı.....	3:406
Gülbahar Darılmaz Yüce.....	2:219
Güldane Cengiz Seval.....	3:373
Gülden Şahin	4:530
Güle Çınar	1:28;3:373
Gülenay Korkmaz.....	2:315
Gülnur Göllü	2:248
Gülseren Yılmaz.....	3:472
Güngör Enver Özgencil.....	1:107
Güngör Utkan.....	1:103;4:520

H

Hacer Neslihan Bildik	1:77
Hakan Akbulut.....	1:103
Hakan Seyisoğlu.....	2:279
Halil Önder.....	2:226
Halit Bay.....	1:55
Halit Emin Alıcılar	1:69;2:177
Haluk Güriz.....	1:28;3:373
Hande Arslan.....	2:219
Hasan Çağlar Uğur	1:16
Hatice Berna Yurtışıçı Çaynak	2:177
Hatice Özer.....	3:348
Hatice Şanlı	4:486
Hatice Yağmurdur	2:193
Hatice Yüksel.....	4:556
Hesna Bektaş.....	4:556
Hossam Al-Anaswh.....	1:142
Hüseyin Emre Atasever	2:315
Hüseyin Emre Gündoğdu	4:479
Hüseyin Gümüş	4:570
Hüseyin Kutlu	1:28
Hüseyin Nazman	1:42

İ

İbrahim Aşık	1:107
İhsan Doğan	1:139
İlhami Sürer.....	2:315
İlhan Tezcan	1:77
İlyas Ercan Okatan.....	3:406

İmdat Dilek	2:204
İpek Mavcioğlu	1:16
İrem Akdemir Kalkan	1:28;3:373
İrem Dinçer	1:42;1:48
İrem Kar	1:36
İrfan Oğuz Şahin	4:562
İsmail Altıntop	3:421
İsmail Balık	1:28
İsmail Yaşar Avcı	2:193
İştar Dolapçı	1:8

K

Kader Karlı Oğuz	4:544
Kamil Balaban	2:268
Kardelen Genç	2:162
Kasım Kürşat Bataş	4:479
Kemal Tekin	2:193
Kenan Güvenç	3:356
Khaled Albakri	1:142
Khaled Obaid	2:303
Koral Erdoğan	1:139
Kübra Aykaç	3:448
Kübra Korkmaz	1:42
Kübra Özoğul	4:486
Kürşat Karadayı	1:113;3:348

L

Leyla Batmaz	3:400
Leyla Ferliçolak	4:525

M

M. İrem Yıldız	3:441
Mahmoud Ahmad	1:142
Mahmut Aslan	4:501
Malhun Azra Şenyuva	1:16
Mehmet Ağılı	2:193
Mehmet Akif Türkoğlu	2:318
Mehmet Bahadır Çalışkan	2:315
Mehmet Coşkun Salman	595
Mehmet Emre Yılmaz	3:468
Mehmet Gökcü	3:368
Mehmet Haberal	2:211
Mehmet İbiş	3:475
Mehmet İlker Gökçe	2:303
Mehmet Mesut Çelebi	4:530
Mehmet Oğuz Yenidünya	4:590
Mehmet Onay	1:97
Mehmet Serindere	3:400
Mehmet Yasir Pektezel	1:91
Melike Hamiyet Demirkaya	2:211

Meltem Bingöl Koloğlu	2:248
Meltem Çöl	1:69;2:177
Meltem Kurt Yüksel	3:373;4:525
Meral Topçu	4:544
Merda Erdemir Işık	3:394
Meriç Emre Bostancı	1:113;3:348
Merve Bülbül	2:248
Merve Cellek	2:286
Merve Havan	4:501
Merve Yüksel	4:525
Metin Eser	3:400
Metin Manouchehr Eskandari	3:356
Mine Filiz	2:193
Mohammad Ahmad Altarawneh	1:142
Muammer Babayigit	2:303
Muhammed Arif İbiş	2:303
Muhammed Emin Polat	1:119
Muhammed Taha Türk	1:69
Muhammedcan Şen	3:433
Muhittin Cenk Akbostancı	1:63
Murat Can Mollaoğlu	1:113;3:348
Murat Çakan	1:124
Murat Erden	4:595
Murat Topcuoğlu	1:124
Murat Torgutalp	3:406
Mustafa Çağrı Öcalan	2:239
Mustafa Ergin	3:475
Mustafa Gürbüz	4:520
Mustafa Karaaslan	1:119
Mustafa Kemal Bayar	2:259
Mustafa Onur Karaca	2:268
Müçteba Enes Yayla	3:400;3:406
Müge Ayhan	3:388
Müge Günalp Eneyli	3:413;3:433
Müjgan Necioğlu	1:36

N

Naciye Bozkurt	2:318
Nasibe Kıvrak	2:154
Nazan Çobanoğlu	4:491
Nazmi Onur Okudur	4:497
Necip Sefa Özden	1:134
Nergis Cantürk	2:154
Neriman Defne Altıntaş	4:525
Nermin Aras	3:322
Neşe Güngör Yavaşoğlu	3:428
Nihal Tezel	4:538
Nijat Babayev	1:134
Nil Atakul	2:279

Nilay Ekicioğlu.....	4:479
Nilay Orak Akbay.....	1:130
Nilgün Altın.....	3:379
Nilgün Çakar.....	3:448
Nilsun Kuas.....	2:248
Nur Seren Bildiren.....	4:525
Nuran Sarı.....	2:219
Nuray Gülgönül.....	3:454
Nuray Haliloğlu.....	4:515
Nurgül Ataş.....	4:570
Nuri Saraç.....	1:16

O-Ö

Okan Günaydın.....	2:239
Okan Kölgeli.....	3:472
Onat Bermede.....	2:253
Onur Metindoğan.....	2:318
Onur Polat.....	3:413;3:433
Osman Nuri Kılıç.....	1:16
Ömer Erdeve.....	2:188
Ömer Naci Toprak.....	1:69
Ömer Yusuf Erdurmuş.....	413
Öner Odabaş.....	1:119
Özcan Erel.....	3:462
Özlem Ataoğlu.....	1:91
Özlem Doğan.....	1:16;4:491;4:525
Özlem Ergin Beton.....	2:231
Özlem Kurt Azap.....	2:219

P

Perihan Ekmekçi.....	2:309
Pınar Ergün.....	2:295

R

Rabia Sökmen.....	3:454
Ramazan Ahmet Altunbay.....	3:472
Rezzak Yılmaz.....	1:63

S-Ş

Saadet Arsan.....	2:188
Safiye Gül Kenar.....	4:556
Said Çelik.....	3:368
Saime Ay.....	2:239
Saliha Aydın.....	2:219
Saliha Esenboğa.....	1:77
Samet Şenel.....	1:119
Sanem Çakar Turhan.....	3:335
Savaş Serel.....	1:134
Seçilay Güneş.....	1:36
Sedat Taştumur.....	1:119

Seher Satar.....	2:295
Selami Koçak Toprak.....	3:373
Sema Akıncı.....	2:204
Semra Öztürk Mungan.....	2:231
Sena Nur Akkuş.....	4:479
Sena Ünal.....	4:530
Sengül Üçer.....	4:508
Serdar Budak.....	3:472
Serdar Sezer.....	3:406
Serhat Dinç.....	1:16
Serhat Hayme.....	1:16
Serkan Demircan.....	1:91
Sertaç Üstün.....	4:479
Sevim Baybek.....	1:130
Sevim Ecem Ünlü Ballı.....	2:315
Sevinç Yenice Aktaş.....	2:171
Sinan Genç.....	3:413;3:433
Sinan Sefer.....	1:16
Sinem Civriz Bozdağ.....	3:373
Suzi Demirbağ.....	2:315
Süheyla Karadağ Erkoç.....	2:259;3:328;3:335
Sümeyye Kazancıoğlu.....	4:508
Sümeyye Köşger.....	2:193
Şebnem Eren Gök.....	3:379
Şehim Kutlay.....	1:36
Şevval Aydın.....	1:36
Şeyma Ertem.....	3:462
Şiyar Ersöz.....	497
Şule Altın.....	3:368

T

Tahsin Murat Turgay.....	3:406
Tekin Güney.....	2:204
Tuçe Merve Kalaycı.....	3:328
Tuğba Koçak.....	3:361
Tuğba Yanık Yalçın.....	2:219
Tuğçe Bayer.....	3:472
Turan Acıcan.....	3:394
Türkan Seda Tan.....	1:42;1:48

U-Ü

Ufuk Ateş.....	2:248
Umur Poyraz.....	2:226
Umut İhsan Emreol.....	2:318
Ülviye Yalçınkaya.....	4:590
Ümit Akkemik.....	1:107
Ümmühan Topal.....	3:472
Ünal Akça.....	4:562

V

Volkan Alparslan	3:400
Volkan Baytaş	2:253;3:335
Volkan Genç	4:497

Y

Yağmur Çil	4:479
Yağmur Zengin	4:550
Yasemin Konuk	4:497
Yasemin Ünal	1:63
Yasmeen Alabdallat	1:142
Yaşar Bedük	2:303
Yaşar Çatal	3:421;3:433
Yeliz Sürme	4:576
Yonca Altunbaş	2:259
Yusuf Kasap	1:119
Yüksel Ürün	1:103

Z

Zarife Kuloğlu	1:55
Zehra Akkaya	4:530
Zehra Karacaer	2:193
Zehra Şule Haskoloğlu	4:491
Zekeriyya Alanoğlu	2:253
Zerrin Özaydın Aksun	1:63
Zeynel Mert Asfuroğlu	3:356
Zeynep Bayındır	1:28
Zeynep Kırış Ünal	4:538
Zeynep Özer	2:162
Zeynep Pınar Önen	3:394
Ziya Salihoğlu	3:472
Züleyha Kazak Bengisun	2:309

Acil Sağlık Bakımı/Emergency Health Care	1:1	Butterfly Drain/Kelebek Dren.....	4:584
Acil Servis/Emergency Service	3:421	C-Reaktif Protein/C-Reactive Protein	2:193
Acil Tıp/Emergency Medicine.....	3:413;3:433	CA 19-9/CA 19-9.....	1:113
Acineobacter/Acinetobacter	1:28	Cerrahi Tedavi/Surgical Procedure	4:590
Adenofibroma/Adenofibrom.....	4:595	Children/Çocuklar	4:538
Ağrı Yönetimi/Pain Management	1:107	Complementary Treatments/Tamamlayıcı Tedaviler.....	4:576
Ailevi Akdeniz Ateşi/Familial Mediterranean Fever	3:406	COVID-19/COVID-19....	1:3;1:69;1:91;2:204;2:219;3:400;3:421;3:428;3:472
Aksiyel Spondiloartrit/Axial Spondyloarthritis.....	3:454	Çalışma Belleği/Working Memory	4:479
Akut İnme/Acute Stroke.....	2:226	Çocuk Yoğun Bakım/Pediatric Intensive Care.....	4:501
Ameliyathane Çalışanları/Operating Room Staff.....	4:497	Çocuk/Child	1:55;2:315
Amiloid Hafif Zincir/Immunoglobulin Light Chain.....	1:42	Çocuk/Children.....	4:544
Amiloidoz/Amyloidosis.....	1:42	Çoklu İlaça Direnç/Multidrug Resistance.....	1:28;3:373
Anafilaksi/Anaphylaxis.....	1:130	Çoklu Üreter Taşı/Multiple Ureteral Stones.....	2:303
Anakinra/Anakinra	3:400	Çölyak Hastalığı/Celiac Disease.....	2:199
Anastomoz Darlığı/Anastomotic Stenosis.....	3:475	Demir Eksikliği/Iron Deficiency	3:462
Anismus/Anismus.....	4:515	Depresyon/Depression.....	1:36;1:63
Anöploidi Belirteçleri/Aneuploidy Markers	2:286	Dermatoloji/Dermatology	4:486
Antibiyotik Direnci/Antibiotic Resistance	3:388	Desensitizasyon/Desensitization	1:130
Antibiyotik Kombinasyonu/Antibiotic Combination	1:28	Dikiş İğnesi/Sewing Needle.....	1:139
Antiepileptik İlaç/Antiepileptic Drugs.....	4:501	Dissinerjik Defekasyon/Dyssynergic Defecation.....	4:515
Antimikrobiyal Direnç/Antimicrobial Resistance	2:211	Diz Radyografisi/Knee Radiograph.....	2:268
Antimikrobiyal Duyarlılık/Antimicrobial Sensitivity	3:373	Doğum Korkusu/Fear Of Childbirth	3:441
Antioksidan/Antioxidant.....	2:162	Duchenne muscular dystrophy/Duchenne Musküler Distrofi.....	4:562
Apoptozis/Apoptosis.....	1:22	Dupuytren's Contracture/Dupuytren Kontraktürü.....	4:584
Artroplasti/Arthroplasty	2:309	Eğitim/Education	3:379
Asistan/Residents.....	3:413	Ekinokokkoz/Echinococcosis.....	2:318
Aşı Tutumu/Vaccine Attitude.....	1:69	Eksozom/Exosome	2:162
Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı/Extremely Low Birth Weight.....	2:188	El Hijyeni/Hand Hygiene.....	3:379
Atipik Lipoma/Atypical Lipoma.....	1:142	Electromyography/Elektromiyografi.....	4:538
Ayak Bileği Kırıkları/Ankle Fractures	3:433	Elektrofizyoloji/Electrophysiology.....	2:231
Ayak Yaralanmaları/Foot Injury	3:433	Endometrial Karsinom/Endometrial Carcinoma.....	3:322
Baş Ağrısı/Headache	4:556	Endoskopik Tedavi/Endoscopic Treatment.....	3:475
Bebek/Infant	2:188	Endovasküler Ve Perinöral İnvazyon/Lymphovascular And	
Becker muscular dystrophy/Becker Musküler Distrofi.....	4:562	Perineural Invasion.....	1:113
Benign Hastalık/Benign Disease.....	3:468	Enfeksiyon/Infection	2:211
Berrak Hücre/Cell Clear.....	4:520	Entezopati/Enthesopathy.....	3:454
Betakatenin/Betacatenin	2:274	ER Stres/ER Stress.....	1:22
Bilateral Aynı Seansta Üreteroskopi/Bilateral Same Session		Erektile Disfonksiyon/Erectile Dysfunction.....	1:124
Üreteroskopi.....	2:303	Eritrosit Dağılım Genişliği/Red Cell Distribution Width	4:508
Bilateral Ürolitiazis/Bilateral Urolithiasis.....	2:303	Erken Gebelik Kaybı/Early Pregnancy Loss	2:279
Bilişsel Bozukluk/Cognitive Deficits.....	3:428	Etkinlik/Efficacy	2:295
Biyofilm/Biofilm.....	1:8	Examination And Diagnoses/Muayene Ve Tanı.....	4:538
Biyopsi/Biopsy.....	1:55	Fallopian Tubes/Fallop Tüpleri	4:595
Brakiyal Pleksus/Brachial Plexus.....	3:335	Fatalite/Fatality.....	2:211
Bronkopulmoner Displazi/Bronchopulmonary Dysplasia.....	2:188;4:491	Febril Nötropeni/Febrile Neutropenia	3:373
Bruselloz/Brucellosis.....	4:508	Fiziksel Aktivite/Physical Activity.....	1:36;3:454
Brusellozda inflamasyon Göstergeleri/Inflammatory Markers In		Floroskopi/Fluoroscopy	1:107
Brucellosis.....	4:508	Fokal Nodüler Hiperplazi/Focal Nodular Hyperplasia	3:468
Burn/Yanık	4:576		

Fournier Gangreni/Fournier's Gangrene.....	1:119	Kan Parametreleri/Blood Parameters.....	1:16
Fraser Sendromu/Fraser Syndrome	1:134	Karaciğer Biyopsisi/Liver Biopsy.....	1:97
GDM/GDM	2:279	Karaciğer Hidatozu/Liver Hydatidosis	2:318
Gebelik Komplikasyonları/Pregnancy Complications.....	2:279	Karaciğer Transplantasyonu/Liver Transplantation	2:259;2:328
Gebelik/Pregnancy	3:441	Karaciğer/Liver.....	1:55
Geç İnfanitil/Late-Infantile	4:544	Kardiyomiyosit/Cardiomyocytes.....	1:22
Genetik Yatkınlık/Genetic Predisposition.....	1:84	Kardiyomiyosit/Cardiomyocyte	2:162
Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz/Extended-Spectrum		Kas iskelet Ağrısı/Musculoskeletal Pain	2:239
β -Lactamase.....	3:388	Kas İskelet Sistemi Ağrısı/Musculoskeletal Pain.....	1:36
Genotip/Fenotip İlişkisi/Genotype/Phenotype Correlation.....	3:368	Kemikleşmiş Lipoma/Ossified Lipoma.....	1:142
Geri Bildirim/Feedback.....	3:379	Kemikleştirici Lipoma/Ossifying Lipoma.....	1:142
Gerilme/Strain	1:48	Kemoterapi/Chemotherapy	4:520
Glioblastoma Multiforme/Glioblastoma Multiforme.....	1:16	Kienböck Hastalığı/Kienböck Disease.....	3:356
Hamatolunate Impingement/Hamatolunate Sıkışma.....	4:530	Kifoskolyozis/Kyphoscoliosis.....	2:295
Hasta Memnuniyeti/Patient Satisfaction.....	3:361	Kimyasal Nörolizis/Chemical Neurolysis.....	1:107
Hastane Öncesi/Pre-hospital.....	1:1	Kitotriozidaz Aktivitesi/Chitotriosidase Activity.....	4:491
Heart/Kalp.....	4:562	Klebsiella/Klebsiella.....	1:28
Hematolojik Hastalıklar/Hematological Diseases	2:204	Koagülaz Negatif Stafilokok/Coagulase Negative Staphylococci.....	1:8
Hematolojik Malignite/Hematologic Malignancy	3:373	Kolonik Polip/Colonic Polyps.....	2:315
Hemşire/Nurse	2:154;2:239	Kolorektal Kanser/Colorectal Cancer.....	3:348
Henoch-Schönlein Purpurası/Henoch-Schönlein Purpura.....	3:448	Komplikasyon Oranları/Complication Rates.....	1:97
Hepatektomi/Hepatectomy	3:468	Kongo Kırmızısı Agar ve Modifikasyonları/Congo Red Agar and	
Hepsidin/Hepcidin	4:525	Modified Forms.....	1:8
Hidatik Kist/Hydatid Cyst.....	2:318	Konjenital Anomali/Congenital Anomaly	1:134
Hidrosefali/Hydrocephaly.....	4:570	Konsültasyon/Consultation	4:486
Hipertansiyon/Hypertension	3:400	Korpus Anterior Yükseklik Kaybı/Anterior Corpus Height Loss.....	3:342
Hiponatremi/Hyponatremia	2:259	Kötü Obstetrik Sonuçlar/Adverse Pregnancy Outcomes.....	2:286
Histopatolojik Tanı/Histopathological Diagnosis.....	1:55	Kronik Spontan Ürtiker/Chronic Spontaneous Urticaria	1:84
HLA Klas II Alelleri/HLA Class II Alleles	1:84	Laparoskopi/Laparoscopy	2:248
Homosistein/Homocysteine.....	1:124	Laparoskopik Perikistektomi/Laparoscopic Pericystectomy.....	2:318
IgG4 İle İlişkili Hastalık/IgG4-Related Disease.....	4:590	Lichtman Sınıflaması/Lichtman Classification	3:356
İnterlökin-6/Interleukin-6.....	3:448	Lokal Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu/Local Hypersensitivity	
IT Knife ile İnsizyon/IT Knife Incision	3:475	Reactions.....	1:130
IVIG/IVIG.....	1:77	Lokal Kifo Açısı/Local Kyphosis Angle.....	3:342
İmmüoglobulin Replasman Tedavisi/Primary		Lunate Morphology/Lunate Morfolojisi	4:530
Immunodeficiency	1:77	Magnetic Resonance Imaging/Manyetik Rezonans	
İmmünohistokimyasal Heterojenite/Immunohistochemical		Görüntüleme.....	4:595
Heterogeneity.....	2:274	Magnezyum Sülfat/Magnesium Sulphate	2:309
İnflamasyon/Inflammation.....	4:491	Magnolia Officinalis/Magnolia Officinalis.....	1:22
İnsidental Kemik Tümörü/Incidental Bone Tumor.....	2:268	Maliyet/Cost.....	2:171
İnterlökin-1 β /Interleukin-1 β	3:406	Mandibuler Tümör/Mandibular Tumor	4:590
İnterlökin-33/Interleukin-33	3:406	Marsh Sınıflaması/Marsh Classification	2:199
İntrakraniyal Yabancı Cisimler/Intracranial Foreign Bodies.....	1:139	Massive Pulmonary Embolism/Masif Pulmoner Emboli	4:550
İntusepsiyon/Intussusception	2:315	Mean Platelet Volume/Ortalama Trombosit Hacmi	4:550
Jüvenil/Juvenile.....	4:544	Mesleki Sorumluluk Sigortası/Occupational Liability	
Kabızlık/Constipation	1:63	Insurance.....	2:154
Kalp Yetmezliği/Heart Failure	1:48	Metakromatik Lökodistrofi/Metachromatic Leukodystrophy.....	4:544
Kan Dolaşımı İnfeksiyonları/Bloodstream Infections	2:193	Migren/Migraine.....	4:556
Kan Grubu/Blood Group.....	2:171	Mikroplak Yöntemi/Microplate Method.....	1:8

Mikrosatellit İstabilite/Microsatellite Instability.....	3:322;3:348	Postoperatif Ağrı/Postoperative Pain	2:309
Mikrosatellit Stabilitesi/Microsatellite Stability	3:348	Postoperatif Komplikasyon/Postoperative Complication..	2:259;3:328
Minimal Invaziv Cerrahi/Minimally Invasive Surgery.....	2:318	Preeklampsi/Preeclampsia.....	2:279
miR-21/miR-21.....	2:162	Premalign Lezyon/Premalignant Lesion	3:468
Mitochondri/Mitochondria	1:22	Prematüre/Preterm	2:188
Modifiye Ketojenik Diyet (Düşük Glisemik İndeks)/Modified Ketogenic Diet (Low Glycemic Index)	1:16	Prenatal Tarama Testi/Prenatal Screening Test	2:286
Monosit/Monocyte.....	1:91	Prevalans/Prevalence	2:268
Mortalite/Mortality.....	4:525	Prodromal Evre/Prodromal Stage	1:63
MR Defekografi/MR Defecography.....	4:515	Prognoz/Prognosis.....	2:231
MRI/MRG.....	4:530	Prokalsitonin/Procalcitonin	2:193
MSI/MSI.....	3:322	Prostat Karsinomu/Prostate Carcinoma	2:274
MSS/MSS.....	3:322	PTPN11/PTPN11	3:368
Multipl Lentijinli Noonan Sendromu/Noonan Syndrome with Multiple Lentigines	3:368	Pulmoner Rehabilitasyon/Pulmonary Rehabilitation.....	2:295
Multipl Skleroz/Multiple Sclerosis.....	2:231	Radiographs/Direkt Grafi	4:530
N-asetilsistein/N-acetylcysteine	2:162	Radyasyon Maruziyeti/Radiation Exposure.....	4:497
Noonan Sendromu/Noonan Syndrome.....	3:368	Radyoaktif İyot Dirençli/Radioactive Iodine Refractory	1:103
Nötrofil Lenfosit Oranı/Neutrophil To Lymphocyte Ratio	4:508	Rektal Prolapsus/Rectal Prolapse.....	2:315
Obstrüktif Uyku Apnesi/Obstructive Sleep Apnea	3:394	Risk Faktörleri/Risk Factors.....	2:177
Obstrüktif Üropati/Obstructive Uropathy.....	1:149	Riskli İnternet Kullanımı/Risky Internet Use	2:177
Oksidatif Stres/Oxidative Stress	3:462	ROS/ROS.....	1:22
Olgu Sunumu/Case Report	2:318	Sağ Ventrikül/Right Ventricle	1:48
Ortalama Trombosit Hacmi/Mean Platelet Volume	3:448	Sağkalım/Survival	2:259;3:328
Ortopedi/Orthopedics.....	3:361	Sağlık Bakım Maliyeti/Healthcare Costs.....	3:433
OSA/OSA.....	3:394	Sağlık Durumu/Health Status.....	1:77
Osteolipoma/Osteolipoma	1:142	SARS-CoV-2/SARS-CoV-2.....	2:204
Otoimmünite/Autoimmunity.....	1:84	SCIG/SCIG.....	1:77
Otolog Serum Deri Testi/Autologous Serum Skin Test.....	1:84	Servikal Paravertebral Lipoma/Cervical Paravertebral Lipoma... 1:142	
Over Kanseri/Ovarian Cancer	4:520	Sezaryen Doğum/Cesarean Section	3:441
Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi/Oktem Verbal Memory Processes Test.....	3:428	Siklus Eşiği/Cycle Threshold.....	2:219
Ön Tanı/Pre-diagnosis	1:55	Sinir Bloğu/Nerve Block.....	1:107
Pandemi/Pandemic.....	3:421	Sinir Blokajı/Nerve Blockade.....	3:335
Pankreas Kanseri/Pancreatic Cancer.....	1:113	Skafokapitat Artrodez/Scaphocapitate Arthrodesis.....	3:356
Parestezi/Paresthesia	3:335	Sodyum/Sodium.....	3:328
Parkinson Hastalığı/Parkinson's Disease	1:63	Sol Atriyal Boyuna Gerilme/Left Atrial Longitudinal Strain	1:42
Partial Fasciectomy/Parsiyel Fasiyektomi	4:584	Solunum/Respiratory.....	2:188
Pediyatrik/Pediatrics	4:486	Sözel Akıcılık/Verbal Fluency	3:479
Pelvik Ağrı/Pelvic Pain.....	1:107	sST2/sST2	3:406
Penetran Kafa Yaralanmaları/Penetrating Head Injuries.....	1:139	Status Epileptikus/Status Epilepticus.....	4:501
Periferik Fasiyel Paralizi/Peripheral Facial Palsy.....	2:226	Steroid Tedavisi/Steroid Treatment.....	4:590
Perioperatif Bakımı Kalitesi/Quality of Perioperative Care.....	3:361	Stroop Testi/Stroop Test.....	3:428
Platelet Distribution Width/Trombosit Dağılım Genişliği	4:550	Supranükleer Lezyon Lokalizasyonu/Supranuclear Lesion Localization	2:226
Platelet İndeksleri/Platelet Indices.....	2:199	Süperenfeksiyon/Superinfection	3:472
Platelet Lenfosit Oranı/Platelet To Lymphocyte Ratio.....	4:508	Sürekli Femoral Sinir Bloğu/Continuous Femoral Nerve Block..	2:309
Platelet/Lenfosit Oranı/Platelet/Lymphocyte Ratio	2:199	Şant Enfeksiyonu/Shunt İnfection.....	4:570
Polikistik Over Sendromu/Polycystic Ovarian Syndrome.....	2:279	Şiftler Şeklinde Çalışma/Shiftwork	3:413
Posterior Stabilizasyon/Posterior Stabilization	3:342	Tanı/Management	1:119
		Tarama/Screening	4:497
		Tedavi/Treatment.....	1:119

2022 Konu Dizini / 2022 Subject Index

Tetikleyici/Trigger	4:556	Üst Ekstremité/Upper Extremity	3:335
Tıbbi Uygulama Hatası/Medical Malpractice	2:154	Vajinal Atrezi/Vaginal Atresia	1:149
Tıp Fakóltesi Öğrencileri/Medical School Students.....	1:69;2:177	Vajinismus/Vaginismus.....	3:441
Tıp Öğrencileri/Medical Students	1:36;4:479	Varikosel/Varicocele	2:248
Tiroid Kanseri/Thyroid Cancer.....	4:497	Varikosektomi/Varicolectomy.....	2:248
Tiroid/Thyroid.....	1:103	Vasküler Patoloji/Vascular Pathology.....	1:124
Tirozin Kinaz İnhibitörü/Tyrosine Kinase Inhibitor.....	1:103	Vertebra Kırığı/Fractured Vertebra	3:342
Tiyol Disülfid Dengesi/Thiol Disulphide Homeostasis.....	3:462	Video Aracılı Eğitim/Video Mediated Training.....	2:253
TNF- α İnhibitörleri/TNF- α Inhibitors	1:130	Videolaringoskopi/Videolaryngoscopy.....	2:253
Toplum Kökenli Pnömoni/Community-Acquired Pneumonia ..	1:91	Viral Yük/Viral Load.....	2:219
Torakolomber Fraktür/Thoracolumbar Fracture.....	3:342	Warburg Etkisi/Warburg Effect.....	1:16
Tosilizumab/Tocilizumab	1:130	Wound/Yara.....	4:576
Traditional Methods/Geleneksel Yöntemler	4:576	Wrist/El Bileği	4:530
Transfüzyon/Transfusion.....	2:171	Yanık/Burns.....	2:211
Trichosporon Asahii/Trichosporon Asahii.....	3:472	Yaralanma/Injury	2:211
Tru-Cut Biyopsi/Tru-Cut Biopsy	1:97	Yarık Damak-Dudak/Cleft Lip-Palate	1:134
Tükenmişlik/Burnout	3:413	Yaşam Kalitesi/Quality of Life.....	1:36;1:77
Ultrasonografi/Ultrasonography.....	1:1;3:454;4:595	Yaşlanma/Aging	1:22;2:162
Uyarılmış Potansiyeller/Evoked Potentials.....	2:231	Yaşlılık/Elderly.....	3:394
Uyku Hijyeni/Sleep Hygiene.....	2:239	Yatan Hasta/Inpatient.....	4:486
Uyku/Sleep.....	4:479	Yenidoğan Sonuçları/Perinatal Outcomes	2:286
Uzaktan Eğitim/Distance Learning.....	2:253	Yenidoğan/Newborn.....	1:149;4:570
Uzaktan Eğitim/Online Education	1:36	Yoğun Bakım/Intensive Care	4:525
Üriner Sistem Enfeksiyonu/Urinary Tract Inf.....	3:388	Yorgunluk/Fatigue	2:239