

Yıl / Year : 2021

Cilt / Vol : 2

Sayı / Issue : 2

TIP DERGİSİ
JOURNAL OF MEDICINE

FORBES



2021 uluslararası sağlık çalışanları yılı...

Ceyhan MOLLA



**Kurucu, İmtiyaz Sahibi ve Baş Editör /
Founder, Franchise Owner and Editor in Chief**

Doç. Dr. Mehmet Yekta Öncel
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları - Neonatoloji
E-mail: dryekta@gmail.com
Orcid: 0000-0003-0760-0773

Editörler / Editors

Prof. Dr. Servet Akar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Romatoloji
E-mail: servet.akar@gmail.com
Orcid: 0000-0002-3734-1242

Prof. Dr. Berna Dirim Mete
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Radyoloji
E-mail: berna.dirim@idu.edu.tr
Orcid: 0000-0002-2380-4197

Doç. Dr. Banu İşbilen Başok
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Tıbbi Biyokimya
E-mail: drisbilen@yahoo.com
Orcid: 0000-0002-1483-997X

Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Kadın Hastalıkları ve Doğum - Perinatoloji
E-mail: gursoypala@yahoo.com
Orcid: 0000-0003-1569-4474

Yönetim Yeri / Administrative Office

İzmir Buca Seyfi Demirsoy EAH,
Başhekimlik, Buca/İzmir
Tel: +90-232-452 66 66
E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

Grafik tasarım / Graphic design

Selma Arslan
s.arslan@logos.com.tr

Yayın Koordinatörü / Publication Coordinator

Hira Gizem Fidan
h.fidan@logos.com.tr

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayınevi / Publisher

LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 63/64 34349
Gayrettepe-İstanbul



Tel : (0212) 288 05 41
Faks : (0212) 211 61 85
E-mail : logos@logos.com.tr
web : www.logosyayincilik.com

2021

Cilt / Volume: 2

Sayı / Issue: 2

Forbes Tıp Dergisi, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

EBSCO, J-GATE ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Yayın politikaları ve yazım rehberine www.forbestip.org adreslerinden ulaşılabilir.

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital.

It is published three times a year (April, August, December)
FJM is an open access, free and peer-reviewed Journal

It is indexed by the EBSCO, J-GATE and Turkey Citation Index.

You can reach publication policies and writing guide from www.forbestip.org

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Forbes Dergisine aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Forbes Journal of Medicine. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Editör Yardımcıları / Editorial Assistants

Doç. Dr. Hakan Gülmez
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
/ Aile Hekimliği
E-mail: hakan.gulmez@idu.edu.tr
Orcid: 0000-0001-5467-3743

Dr. Öğr. Üyesi Esra Duğral
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Göğüs Hastalıkları - Fizyoloji
E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr
Orcid: 0000-0001-9783-7752

Dr. Öğr. Üyesi M. Burak Öztop
Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Genel Cerrahi
E-mail: burakoztop@yahoo.com
Orcid: 0000-0003-2713-6381

Dr. Öğr. Üyesi Oktay Ulusoy
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Cerrahisi
E-mail: oktay.ulusoy@deu.edu.tr
Orcid: 0000-0002-0992-8724

Uzm. Dr. Mustafa Küçük (Yazı İşleri Müdürü)
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp
E-mail: mustafa.kucuk8@saglik.gov.tr
Orcid: 0000-0002-2699-1231

Dil Editörleri / Language Editors

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Tıp Fakültesi / Fizyoloji
E-mail: ahu@pakdemirli.com

Dr. Gürkan Kazancı
Ümit Özkan

Biyostatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant

Doç. Dr. Ferhan Elmalı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Biyoistatistik
E-mail: elmaliferhan@yahoo.com

Yayın Sekreteri / Publication Secretary

Gül Aslan
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Eğitim Birimi
E-mail: gul.aslan2@saglik.gov.tr

Danışma Kurulu / Advisory Board

Uzm. Dr. Hüseyin Acar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp

Prof. Dr. Murat Aksun
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Doç. Dr. Saliha Aksun
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Yoğun Bakım

Prof. Dr. Murat Anıl
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Melda Apaydın
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Radyoloji

Uzm. Dr. Cenk Sinan Atalay
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi /
Kalp Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Yeliz Çağan Appak
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Doç. Dr. Arzu Latife Aral
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / İmmünoloji

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Ayvat
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Prof. Dr. Maşallah Baran
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Prof. Dr. Hüseyin Şener Barut
Buca Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Aysel Başer
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıp Eğitimi

Prof. Dr. Erem Kaan Başok
İzmir Ekonomi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Üroloji

Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Radyoloji

Dr. Öğr. Üyesi Başak Büyük
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Histoloji-Embriyoloji

Doç. Dr. Hafize Öztürk Can
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Ebelik Bölümü

Uzm. Dr. Nagihan Can
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Göz
Hastalıkları

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
Ankara Şehir Hastanesi /
Neonatoloji

Doç. Dr. Gönül Çatlı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Doç. Dr. Mehmet Nevzat Çizmeçi
Toronto Üniversitesi Çocuk
Hastanesi, Kanada / Neonatoloji

Öğretim Görevlisi İstemihan Çoban
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anatomi

Prof. Dr. Belde Kasap Demir
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nefroloji -
Çocuk Romatoloji

Prof. Dr. Can Duman
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Prof. Dr. Bumin Nuri Dündar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Uzm. Dr. Rahmi Gökhan Ekin
Foça Devlet Hastanesi / Üroloji

Doç. Dr. Umur Elboğa
Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Nükleer Tıp

Doç. Dr. Kayı Eliaçık
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları

Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ömer Erdeve
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Neonatoloji

Prof. Dr. Kıvanç Ergen
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Biyofizik

Doç. Dr. Pınar Gençpınar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Dr. Öğr. Üyesi Gamze Gökalp
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Salih Gözmen
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Hematoloji

Doç. Dr. Serhat Gür
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Genel Cerrahi

Uzm. Dr. Erkan Güvenç
İzmir İl Sağlık Müdürlüğü /
Acil Tıp

Dr. Öğr. Üyesi Güven Güvendi
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Fizyoloji

Doç. Dr. Fatma Aslı Hapa
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Dermatoloji

Doç. Dr. Muhammet Ali Kanık
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Doç. Dr. Cem Karadeniz
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Kardiyoloji

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Müge Karakayalı
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Mikrobiyoloji

Hm. Özden Karakoç
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Eğitim Hemşireliği

Doç. Dr. Ömer Kartı
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Göz Hastalıkları

Prof. Dr. Derya Özer Kaya
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi

Dr. Selahattin Keskindemirci
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin Kılıç
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Melis Köse
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Metabolizma Hastalıkları

Dr. Osman Nuri Kurt
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Esra Meltem Koç
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Aile Hekimliği

Prof. Dr. Barış Önder Pamuk
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Endokrinoloji

Doç. Dr. Zeynep Sofuoğlu
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Halk Sağlığı

Prof. Dr. Esra Arun Özer
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji

Hm. Merdiye Öztürk
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Sağlık Bakım Hizmetleri

Doç. Dr. Burak Cem Soner
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Farmakoloji

Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Halk Sağlığı

Dr. Öğretim Üyesi Suzan Şahin
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları / Neonatoloji

Doç. Dr. Nimet Şenoğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Yoğun Bakım

Prof. Dr. Mehmet Şenoğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Nöroşirürji

Uzm. Dr. Gülşah Şehitoğlu Alpağut
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp

Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Betül Taşpınar
İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Doç. Dr. Ferruh Taşpınar
İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Dr. İbrahim Tuğlu
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Prof. Dr. Tuba Tuncel
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Doç. Dr. Turgay Turan
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Üroloji

Prof. Dr. Murat Ulukuş
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Patoloji

Doç. Dr. Umut Varol
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Onkoloji

Doç. Dr. Sadık Yurttutan
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji

Doç. Dr. Şefik Kaan Yücel
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Anatomi

Forbes Tıp Dergisi'nde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, hakem değerlendirmesinde olmayan ve Dergi Yayın Kurulu ve Danışma Kurulu tarafından değerlendirilerek uygun bulunan yazılar basılır. Yayınlanan yazı ve resimlerin tüm hakları dergiye aittir. Dergiden alıntı yapıldığı takdirde dergi kaynak olarak belirtilmelidir. Dergimiz Türkiye Atıf Dizininde indekslendiğinden makaleler hazırlanırken, dizinde yer alan diğer ulusal dergilerden atıf yapılması önerilmektedir (www.atifdizini.com).

Buna bağlı olarak makalelerinizde yer alan anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (Türkiye Bilim Terimleri: MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir) seçilmesi gerekmektedir.

Araştırma makaleleri; Bu bölümde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında yapılan temel veya klinik araştırmalara ilişkin çalışmalar yer almaktadır. Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar, tanısall doğruluk çalışmaları, sistematik incelemeler ve meta-analizler, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı müdahale denemeleri, deneysel hayvan denemeleri veya diğer herhangi bir klinik veya deneysel çalışmayı içerebilir. Bu tür yazılar 3500 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Araştırma makaleleri yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimededen oluşmalı), Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar

Derleme; Güncel ve gereksinime yönelik konularda, ulusal ve uluslararası literatür kullanılarak konu ile ilgili tartışmaların ve yazar/yazarların görüşlerinin ortaya konduğu çalışmalardır. Bu tür yazılar 5000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Derleme yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimededen oluşmalı), Giriş, Konu ile ilgili başlıklar ve Kaynaklar

Olgu Sunumu; Nadir görülen, tanı, tedavi ve bakımda farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla desteklenmiş olmalıdır. Bu tür yazılar 2000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Olgu sunumu yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 150 kelimededen oluşmalı), Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar

Editöre Mektup; Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazılar 1000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

Dergiye gönderilen yazılar Microsoft Word programında, her sayfa yanında 2,5 cm boşluk bırakılarak, Times New Roman 12 punto yazı karakterinde ve 2 satır aralığında yazılmalıdır. Sayfa numaraları metnin başladığı sayfadan başlayarak sağ alt köşede belirtilmelidir. Araştırma makaleleri ve derleme 30, olgu sunumları 15 sayfayı geçmemelidir.

Yazılar; <http://www.journalagent.com/forbes> internet adresinden online olarak sisteme yüklenebilir. Sorumlu yazarın "Telif Hakkı Onay Formu"nu doldurup, imzalayarak yazı ile göndermesi gerekmektedir.

Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

- Başlık sayfası:** Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların ad-soyadları, unvanları, çalıştıkları kurum ve adresleri, iletişimden sorumlu yazarın adı, telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Başka yerde yayınlanmamış olduğu, bildiri olarak sunulmuş ise bilgisi, çalışmayı destekleyen herhangi bir birim varsa bu sayfaya yazılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Bu bilgiler ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Özet ve anahtar kelimeler:** Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e ve Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Yüklenen ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Ana metin:** Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.
- Kaynaklar:** Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Örnek.¹, Örnek.^{1,2}, Örnek.²⁻⁵ Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

ÖRNEKLER

Dergi:

Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full>.

pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0

Dergi eki (Supplement):

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Kitaplar:

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

Editör bilgisi var ise:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Kitap içi bölüm:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Çeviri kitap:

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Çeviri kitap bölümü:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

Elektronik kitap:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Elektronik rapor/doküman:

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf
- İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Tezler:

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

- Tablolar:** Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, makale içindeki geçiş sırasına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşımalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.
- Resimler ve şekiller:** Metin içinde kullanım sıralarına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.
- Etik Kurul Onayı, Çıkar Çatışması, Finansal Destek, Hasta Onamı ve Yazar Katkısı:** Bu bölümler yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.
- Teşekkür Bölümü:** Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

Kaynakça, Gönderme ve Atıf Kontrolü

Bilimsel araştırmalar daha önce yapılmış olan çalışmaların üzerine geliştirilir. Yapılan çalışmalarda daha önce yapılmış çalışmalara belirli kurallara çerçevesinde gönderme ve atıf yapılarak kaynak gösterilir. Bilimsel çalışmalarda bilerek ya da bilmeyerek yapılan hatalar çalışmanın ve yayının güvenilirliğini zedelemektedir.

Forbes Tıp Dergisi yayın etiği kapsamında değerlendirme sonucu kabul edilen çalışmaların gönderme ve atıflarının doğru ve eksiksiz verilmesini zorunluluk olarak görmektedir. Bu kapsamda her çalışma kabul edildikten sonra yayın kurulunun uygun bulunduğu bir firma tarafından kaynakça, gönderme ve atıf kontrolünden geçirilir. Gerçekleştirilen kontrolün maddi sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

Kabul edilen çalışmaların kaynakça, gönderme ve atıf kontrolü Türkçe ve İngilizce tam metin için aşağıdaki adımlarda yapılmaktadır:

- Kaynakça Vancouver Kaynak Gösterme Kurallarında yer alan usul ve esaslara uygun olarak düzenlenir.
- Kaynakçada yer alan her bir atıfa ait metin içi göndermelerin usul ve esaslara göre verilip verilmediği kontrol edilir, hatalı olanlar düzeltilir.
- Metin içi göndermelerin atıfları kontrol edilir. Eksik olanlar yazarlardan talep edilir, hatalı olanlar düzeltilir.

Türkçe tam metin için Türkçe, İngilizce metin için İngilizce kaynak gösterme usul ve esasları dikkate alınır.

Mizanpaj ve Dizgi İşlemleri

Forbes Tıp Dergisi makalelerin şekilsel bütünlüğü, okunabilirliği ve standartlar gereği tek tip ve eksiksiz bir sayfa düzeni ile baskı biçimini zorunlu kılar. Bu bağlamda intihal denetimi ve kaynakça düzenlemesi tamamlanan çalışmaların sayfa düzeni ve dizgisi yayın kurulunun uygun bulunduğu bir firma tarafından gerçekleştirilir.

DOI Numarasının Verilmesi

Digital Object Identifier (DOI) elektronik ortamda yayınlanan her çalışmanın tanımlanmasına ve erişilmesine olanak sağlayan benzersiz bir erişim numarasıdır. Forbes Tıp Dergisi'nde yayınlanan veya erken görünümdeki her çalışma için DOI numarası verilmesi zorunludur.

Kabul aşamasından sonra intihal denetimi, kaynakça kontrolü ve baskı hali hazırlanan çalışmalara yayın kurulu tarafından DOI numarası verilir.

Erken Baskı

Forbes Tıp Dergisi güncel ve özgün bilginin yayılmasını önemsemektedir. Bu kapsamda değerlendirme aşamasını tamamlayarak kabul edilen ve kabulden sonraki süreçleri tamamlanan çalışmalar elektronik olarak erken baskıda yayınlanır. Erken baskıda yayınlanan çalışmalar yayın kurulunun uygun bulunduğu cilt ve sayıda sayfa sayısı verilerek yayınlanır ve erken baskıdan kaldırılır. Erken baskıdaki çalışmalar normal sayıda yayınlanacak son sürüm olmayabilir. Son yayınlanacak halinde çalışmaların üzerinde küçük düzenlemeler yapılabilir.

Dil Düzenlemesi

Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar tam metin dilinin (Türkçe ve İngilizce) dil bilgisi kurallarına ve bilimsel alanyazınına uygun, sade ve açık bir dil kalitesine sahip olmalıdır. Çalışmalar yabancı kelimelerden arındırılmış temiz ve akıcı bir dille yazılmalıdır. Bu kapsamda çalışmaların değerlendirme için gönderilmeden önce redakte edilmiş olması yayın süreçlerinin daha sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktadır.

- Elsevier Dil Servisi, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Yazarlar Tarafından Uyulması Gereken Etik İlkeler

Dergimize yazı gönderen yazarlar; aşağıda belirtilen etik ilkelere kesinlikle uymak zorundadırlar.

1. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda "Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder.
2. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur.
3. Yazarlar, makalenin "Metod" bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.
4. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" belgesi dergiye yollanmalıdır.
5. Çıkar Çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce "Çıkar çatışması" başlığı altında bildirmek zorundadır.
6. Yazarlık Katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, vb) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.
7. Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: (1) Çalışmanın tasarımı, (2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, (3) Raporun yazılması, (4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

Yazarlar için Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar gönderilerinin aşağıdaki listede bulunan tüm maddelere uygunluğunu kontrol etmelidirler, bu rehberle uymayan başvurular yazarlara geri gönderilecektir.

- Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış, ya da başka bir dergiye eşzamanlı değerlendirilmek üzere sunulmamış olmalıdır.
- Gönderi dosyası Microsoft Word dokümanı dosyası biçiminde olmalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Resimlerin kaliteli kopyaları ek dosya olarak gönderilmelidir.
- Orijinal Araştırmalar için "Etik Kurul Onay Belgesi" nin örneği sisteme yüklenmelidir.
- "Telif Hakkı Devir Formu" imzalandıktan sonra sisteme yüklenmelidir.
- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde "blind review" ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olunuz.
- Çalışmanızın yayımlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayımlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

Manuscript Preparation

In the Forbes Journal of Medicine, the articles which have not been published elsewhere, which are not evaluated by the referee and evaluated by the Editorial Board and Advisory Board are printed. All rights of published texts and images belong to the magazine. As the journal is indexed in the Turkish Citation Index, we recommend citations from other national journals (www.atfidizini.com).

According to this, your article's keywords of your article must be selected from the term of Sciences of Turkey (Turkey Science Terms: MeSH (Medical Subject Headings) terms, keywords are the directory containing the Turkish equivalent).

Research articles: These articles are for basic or clinical researches in the field of Medicine and Health Sciences. These articles may include randomized controlled trials, observational studies, descriptive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews, and meta-analyses, non-randomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental study. Such articles should not exceed 3500 words and should be written under ethical rules. Research articles spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 250 words), Introduction, Method, Findings, Discussion, Conclusion, and References.

Review: These are the studies in which the discussions and the opinions of the authors/authors are put forward by using national and international literature on current and need-oriented subjects. Such articles should not exceed 5000 words and should be written following ethical rules. The writing order of the review should be as follows: Turkish and English Abstract (maximum 250 words), Introduction, Titles related to the subject, and References.

Case Report: These are articles on cases that differ in diagnosis, treatment, and care. It should be supported by a sufficient number of photographs. Such articles should not exceed 2000 words and should be written following ethical rules. Case report spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, and References.

Letter to the Editor: A letter can be written to the editor for comments, contributions, criticisms, or experiences and thoughts on a different topic about previously published articles. Such articles should not exceed 1000 words and should be written following ethical rules. The number of references is limited to 5.

The articles that were submitted in the journal should be written in the Microsoft Word program in A4 paper size, 1.5 cm spacing, 12 point font, and Times New Roman font leaving 2.5 cm space on each page. Page numbers must be specified in the bottom right-hand corner starting from the page where the text starts. The research articles and review should not exceed 30 pages, case reports should not exceed 15 pages.

Articles can be submitted online at <http://www.journalagent.com/forbes>. The author/authors should fill in the "Copyright Transfer Form" and submit it with the original signature.

The article should contain the following sections:

- 1. Title page:** The title of the article (in Turkish and English), names and titles of the authors, their institution and addresses, the name of the author responsible for communication, telephone, e-mail, and correspondence address should be specified. The information that has not been published elsewhere, if it is presented as a paper, should be written on this page if there is any unit supporting the study. This information is entered into the online system. This information is not put in the main text file.
- 2. Abstract and keywords:** Turkish articles should contain an English abstract, and English articles should contain a Turkish abstract. Abbreviations should not be used in the abstract. A maximum of five keywords should be used in Turkish and English (selected following Index Medicus MeSH). This information is entered into the online system. It is not put in the main text file loaded.
- 3. Main text:** Research articles should have an introduction, materials, and methods, results, discussion, and reference sections. Case reports should include an introduction, case/facts, discussion, and reference sections. Tables and captions should come after the references. It should be paid attention that there is no statement indicating the author and institution name in this section. If the article has been presented at a scientific meeting before, the name of the meeting, date, and place should be written separately at the end of this section.
- 4. References:** References should be written in the Vancouver style. The authors are responsible for the accuracy of the references. The following rules should be observed in the source writing. References should be numbered according to the order of use in the text, their numbers should be indicated at the end of the sentence or, if the author's name is mentioned, as superscript right after the name. Example.¹, Example.^{1,2}, Example.²⁻⁵ The names of the journals should be abbreviated as used in Index Medicus. If the number of authors is 6 or less, all authors are specified. If the number of authors is more than six, after the first three names "et al. (et al.)" should be written.

EXAMPLES:

Journal:

If the number of authors is 6 or less, all authors are specified.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. *Crit Care Nurse*. 2015; 35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

If the number of authors is more than 6, the first three authors are specified.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

If the article does not have a doi number, an internet address is provided.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0>

Journal Supplement:

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? *Crit Care Nurse*. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Books:

- Jarvis C. *Physical Examination and Health Assessment*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

If there is editor information:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Chapter in book:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. *Teaching in Nursing: A Guide for Faculty*. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Translated book:

- Ferry DR. *ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]*. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Chapter in translated book:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. *Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar*. Ögüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

eBook:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Electronic report / document:

- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009*. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Thesis:

- Bayram TY. *Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]*. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
- Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. **Tables:** Tables should come after the references in the main text, should be numbered in Latin numerals according to the order in the article, should be shown in parentheses in the text, and should have a brief title. Table number and title should be above the table, table explanations and abbreviations should be below.
6. **Pictures and figures:** They should be numbered in Arabic numerals according to their usage order in the text and should be shown in parentheses in the text. Photographs taken with a digital camera must be at least 300 dpi resolution, 1280x960 pixel size, saved in jpg or tiff formats. Each picture and figure should be prepared as a separate document and sent as attachments to the article in accordance with the submission form. Picture and figure captions: Subtitles should come after the sources in the main text, should be written briefly and briefly, and the paint/method used and the original magnification should be stated. Symbols and letters used in figures should be defined.
7. **Ethics Committee Approval, Conflict of Interest, Financial Support, Informed Consent, and Author Contribution:** These sections should be placed at the end of the article, before the references.
8. **Acknowledgment Section:** This section should be placed at the end of the article, before the references.

Reference, Cross-Reference and Citation Control

Scientific research is based on previous works on the scientific field. During the new studies, previous ones are cited and referred to in the context of certain rules. Scientific mistakes made in the studies, whether intentionally or unintentionally, are undermining the reliability of the publication.

Forbes Journal of Medicine considers that the references of the studies which are accepted after the evaluation must be given correctly and completely within the scope of publication ethics. In this context, every work that is accepted is passed from bibliography, cross-reference and citation control by a company which the board finds appropriate. The cost of the control carried out is the responsibility of the author(s).

The bibliography, cross-reference and citation control of accepted studies are conducted in the following steps for full text in Turkish and English:

- The bibliography is organized in accordance with the procedures and principles contained in the Vancouver Code of Conduct.
- It is checked whether the in-text citations of each reference are given according to the procedures and principles, and the ones that are incorrect are corrected.
- References to in-text citations are checked. The missing ones are requested from the writers, and the ones that are incorrect are corrected.

The procedures and principles of referring in Turkish are valid for Turkish full text and in English for English text.

Layout and Composition Operations

Forbes Journal of Medicine requires formality, readability, and uniformity of prints, with a uniform and complete page layout, in accordance with standards. In this context, a company which is approved by the publishing board arranges the page order and string of the studies completed with their plagiarism control and bibliographic regulation.

Dispatch of DOI Number

Digital Object Identifier (DOI) is a unique access number that allows identification and access of any work published in the electronic environment. It is mandatory to give a DOI number for every work published in Forbes Journal of Medicine or in early edition. After the acceptance stage, the DOI number is given by the editorial board to the studies which are accepted after plagiarism and bibliographic control and are prepared for printing.

Early Edition

Forbes Journal of Medicine values spreading of current and original information. In this context, studies that are accepted by completing the evaluation phase and completed after the acceptance process are electronically published in early printing. Early issued publications are published with the volume and number of pages that the editorial board considers appropriate and are removed from the early edition. Studies in early printing may not be the latest version to be published in the normal issue. Minor editing can be made on the work to be published as a final version.

Language Regulation

Work submitted to Forbes Journal of Medicine should have a clear and understandable language quality appropriate to the rules of the language of the full text language (Turkish and English) and the scientific literature. The work should be written in a clean and fluent language that is free from foreign words. In this context, the fact that studies being redacted before submission for evaluation ensures that the publishing processes are maintained in a healthier way.

- Elsevier Language Service, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Ethical Principles to be Followed by Authors

Authors who submit articles to our journal must strictly abide by the ethical principles stated below.

1. In all studies involving the “human” factor, the Declaration of Helsinki states the principles set out in the “Guide to Good Clinical Practices” and “Guide to Good Laboratory Practices” and T.C. It accepts the principle of compliance with the relevant regulations of the Ministry of Health.
2. In researches related to humans, it is obligatory to obtain permission from the Ethics Committee for Clinical Investigations and submit the relevant documentary journal.
3. The authors must state that they have received an informed consent document signed by the relevant ethics committee and those involved in the study in the method section of the articles. If a copy of the approval of the Ethics Committee is not sent to the magazine, the article will not be published.
4. Regardless of the identity of the patient in the case presentations, “Informed Consent” documentation should be obtained from the patients or, where appropriate, the legal representative, and the article should be written in writing under the title of the case presentation. The “Informed volunteer” document must be sent to the journal from the patient or legal representative.
5. Conflicts of Interest: Authors should report conflicts of interest (if any) about their articles. If the article includes direct or indirect commercial relation (such as recruitment, direct payments, having stocks, company consultancy, patent licensing adjustments, or service fee) or an institution that provides financial support for the trial, the authors have to state that the article does not have any commercial relationship with the commercial product used, drug, company, etc. and, if the otherwise is present, then they have to state the nature of relationships in the cover letter as well as under the title of “Conflict of interest” before References section of the article.
6. Authoring Contribution: In many written articles, authors’ contributions to the research should be presented in an editorial form (within the scope of publication right transfer form), which should be explained and signed, such as idea formation, study design, experimental applications, statistics, writing of the article.
7. Financial support: Financial support for the research, donation, and all other editorials (statistical analysis, English/Turkish assessment) and/or technical assistance must be communicated before the article’s resource section. Also, the authors must declare the roles of sponsors in the following areas, (1) design of the employee, (2) data collection, analysis, and interpretation of the results, (3) writing of the report, (4) decision to submit for publication. The articles sent to the journal should be arranged to include the following sections.

Checklist for Authors

In the application process, authors should check the conformity of their submissions to all the materials listed below, those applicants who do not comply with this guideline will be returned to the authors.

- The submitted manuscript shouldn’t have been previously published or submitted to another journal simultaneously.
- The uploaded file should be in Microsoft Word document file format. Tables and captions should come after references. High-quality copies of the figures should be sent as attachments.
- For original articles, the copy of the “Ethics Committee Approval Certificate” should be uploaded.
- A signed copy of the “Copyright Transfer Form” should be uploaded.
- Be sure that the article doesn’t contain the author’s name, institutional information, thanks letter for the ethics committee, etc. This is important for referee evaluation of the article in terms of being objectively handled by the “blind review”.
- You should not forget that if your study is found sufficient and appropriate in terms of subject, it will be checked for plagiarism, and you should avoid making citations that will be within the scope of plagiarism as writing the article.
- If your article is produced from a thesis, abstract, poster, etc.; be sure to state it as a foot note with the date.
- For your article to be published, you need to make sure that you carefully check your article in the latest information sent by the publisher. It will not be possible to make any changes to the article after it is published.

İçindekiler / Contents

Derleme / Review

Preoperative Radiological Assessment of The Total Knee Arthroplasty

Total Diz Artroplastisinin Preoperatif Radyolojik Değerlendirmesi

Atilla Hikmet Cilengir, Suat Dursun, Kazim Ayberk Sinci, Ozgur Tosun..... 67-73

Özgün Araştırmalar / Original Article

The Effect of COVID-19 Pandemic on the Hip Fractures in Advanced Age

Kovid-19 Pandemisinin İleri Yaş Kalça Kırıklarına Etkisi

Ahmet Metin Özsezen, Ahmet Burak Bilekli, Anıl Özgür, Onur Denizhan Sivri,

Çağrı Neyişçi, Yusuf Erdem..... 74-78

Evaluation of Clinical and Radiological Indicators of Childhood Head Trauma

Çocukluk Çağı Kafa Travmalarının Klinik ve Radyolojik Göstergelerinin Değerlendirilmesi

Münevver Yılmaz, Ayşe Berna Anil, Murat Anil, Mehmet Helvacı..... 79-86

Çocuklarda Salmonella Enfeksiyonları:

Klinik Özellikler ve Antibiyotik Direnç Profilinin Yıllara göre Değişimi

Salmonella infections in children:

Change of Clinical Characteristics and Antibiotic Resistance Pattern during Years

Kamile Ötiken Arıkan, Gülsüm Biten Güven..... 87-91

Evaluation of the Relationship of PD-L1 and

FOXP3 Expressions With Clinicopathological Parameters in Gastric Carcinomas

Gastrik Karsinomlarda PD-L1 ve

FOXP3 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi

Sevil Sayhan, Gulden Diniz, Duygu Ayaz, Dudu Solakoglu Kahraman,

Pınar Ayvat, Bulent Calik..... 92-98

Remodeling in Patients with in Situ Fixation for a Slipped Capital Femoral Epiphysis

Femur Başı Epifiz Kayması Nedeniyle in situ fiksasyon Uygulanan Hastalarda Remodelasyon

Ismail Eralp Kacmaz, Meliksah Uzakgider, Vadym Zhamilov, Can Doruk Basa,

Ali Reisoglu, Haluk Agus..... 99-107

Fizyoterapistlerde COVID-19 Korkusu ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Fear of COVID-19 and Quality of Life in Physiotherapists

Betul Taspınar, Ferruh Taspınar, Hakan Gulmez, Ayşe Sezgi Kizilirmak..... 108-115

Olgu Sunumları / Case Reports

Rahim İçi Araç Varlığında Gözlenen İntersitisyel Gebelikte Laparoskopik Yönetim

Laparoscopic Management in Interstitial Pregnancy Observed with an Intrauterine Device

Erkan Çağlıyan, Samican Özmen, Ayşegül Yılmaz, Süreyya Sarıdaş Demir..... 116-122

Otistik Belirtiler ile Başvuran Bir Limbik Ensefalit Olgusu

A Case, Who Applied with Autistic Symptoms, Diagnosed as Limbic Encephalitis

Gonca Özyurt, Yusuf Öztürk, Huseyin Burak Baykara..... 123-126

Konjenital Toksoplazmozis: Bir Olgu Sunumu

Congenital Toxoplasmosis: A Case Study

Ferda Kazancı, Nursel Yurttutan, Ayşegül Çömez, Sadık Yurttutan..... 127-130

Travmatik Doğum Sonrası Saptanan Neonatal Alloimmün Trombositopeni: Olgu Sunumu

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia Detected After Traumatic Delivery: Case Report

Gökhan Kaya, Sema Tanriverdi..... 131-135

Olgu Sunumu: Okronotik Artropati

Case Report: Ochronotic Arthropathy

Ülkü Dönmez, Ece Cinar, Cihat Öztürk, Simin Hepgüler..... 136-139

Preoperative Radiological Assessment of The Total Knee Arthroplasty

Total Diz Artroplastisinin Preoperatif Radyolojik Değerlendirmesi

Atilla Hikmet Cilengir[®], Suat Dursun[®], Kazim Ayberk Sinci[®], Ozgur Tosun[®]

Cite as: Cilengir AH, Dursun S, Sinci KA, Tosun O. Preoperative radiological assessment of the total knee arthroplasty. Forbes J Med. 2021;2(2):67-73.

ABSTRACT

Total knee arthroplasty (TKA) is a surgery method that can reduce symptoms and restore joint functions. Long-term success of this operation depends on the correct anatomical and mechanical planning before the prosthetic material implantation. Accurate implant alignment together with anatomical balance provides more successful clinical outcomes and longer duration of the prosthetic material. Improper preoperative planning may cause implant loosening and increased load on the knee joint. Conventional radiographs are the most frequently used imaging methods for this purpose. Computed tomography and magnetic resonance imaging may be used in required cases. In addition, computer-aided systems have come into use and successful results have been reported. Early radiographic evaluation is unnecessary after an uncomplicated TKA. Preoperative imaging has several aims such as to assess the severity of the disease, to analyze the reserve bone tissue, to review the relevant anatomy, and to decide which implant and surgical approach will be applied. In this article, we aimed to present the necessary and also auxiliary radiological evaluations made before TKA in order to achieve better clinical results.

Keywords: Arthroplasty, Knee Joint, Radiography

Öz

Total diz artroplastisi (TDA) semptomları azaltılabilen ve eklem fonksiyonlarını eski haline getirebilen bir cerrahi yöntemdir. Bu operasyonun uzun vadeli başarısı, protez malzemesinin implantasyonu öncesinde doğru anatomik ve mekanik planlamaya bağlıdır. Doğru implant dizilimi ve anatomik denge, daha başarılı klinik sonuçlar ile protez materyalinin daha uzun süre kullanılabilmesini sağlar. Uygun olmayan preoperatif planlama, implantın gevşemesine ve diz ekleminde artan yüke neden olabilir. Konvansiyonel radyografler bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ise gerekli durumlarda kullanılabilir. Ayrıca, bilgisayar destekli sistemler devreye girmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Komplike olmayan TDA sonrası erken radyografik değerlendirme gerekli değildir. Preoperatif görüntülemenin hastalığın ciddiyetini değerlendirmek, rezerv kemik dokusunu incelemek, ilgili anatomiye gözden geçirmek, hangi implant ve cerrahi yaklaşımın uygulanacağına karar vermek gibi birçok amacı vardır. Bu yazıda, daha iyi klinik sonuçlar elde etmek amacıyla TDA öncesi yapılan gerekli ve ayrıca yardımcı radyolojik değerlendirmeleri sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Artroplasti, Diz Eklemi, Radyografi

Received/Geliş: 14.11.2020
Accepted/Kabul: 04.12.2020
Publication online: 13.08.2021

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:**
Atilla Hikmet Cilengir
Basaksehir Cam and Sakura City
Hospital, Department of Radiology,
Istanbul, Turkey
✉ acilengir@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4073-9665

S. Dursun 0000-0001-5105-6256
Hatay State Hospital, Department of
Radiology, Hatay, Turkey

K.A. Sinci 0000-0002-2207-5850
O. Tosun 0000-0001-6755-2131
Izmir Katip Celebi University Atatürk
Training and Research Hospital,
Department of Radiology,
Izmir, Turkey



INTRODUCTION

Total knee arthroplasty (TKA) is an effective surgery that can help relieve pain and restore function in patients with severe osteoarthritis. One of the most important factors in the long-term success of this operation is to make correct planning before TKA. It is known that various factors including patient selection, surgical technique, implant design, and positioning and soft tissue balancing affect the outcome of TKA. The achievement of accurate implant alignment and ligament balance is very important.^{1,2} Deviations from the mechanical axis (MA) that line from femoral head to the center of the knee and ankle joints will lead to the increase in the risk of implant loosening and load on joint. Improper positioning of the components in the coronal plane during surgery will lead to acceleration of prosthesis wear and poor clinical outcome.³

The restoration of mechanical axis and achievement of proper knee alignment and implant positioning that will result in more successful TKA outcomes and also extend the life of the prosthesis are very important issues. The aim is the realization of 180° mechanical axis and 5-7° tibiofemoral angle with valgus.³

Preoperative and postoperative imaging is essential in planning and following the surgical procedure. The aim of the preoperative imaging is to assess the severity of the disease and the reserve bone tissue, to review the relevant anatomy, to decide which implant and surgical approach will be applied. Correct implant selection with proper size is one of the important stages in preoperative planning. Patient's and surgeon's expectations should be taken into consideration preoperatively to improve the outcomes and increase the postoperative satisfaction level. Conventional radiographs are the most frequently used imaging methods, but computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) may be used in required cases. Recently, computer-aided systems have come into use and quite successful results have been reported.⁴⁻⁸ Early repetitive radiography is unnecessary after an uncomplicated cemented hip or knee arthroplasty

for osteoarthritis.⁸

For a deeper understanding of the role of radiology in TKA, one should have a deep insight into the axes of the lower limbs associated with the knee, the angles between the axes, their direct radiography positions, templating of radiographs, downsides and upsides of CT and MRI as well as the significance of computer-aided systems. In this article, we aim to share the radiological evaluations made before the TKA operation in order to provide better clinical results.

Lower limb axes associated with the knee

1. Femoral anatomical axis: Line connecting the mid-femoral diaphysis and midpoint of the intercondylar notch of the femur (Figure 1).
2. Tibial anatomical axis: Line connecting the midpoint of tibial eminences and the midpoint of talus dome (Figure 1).
3. Femoral mechanical axis: Line connecting the center of the femoral head to the intercondylar notch of the femur (Figure 2).
4. Tibial mechanical axis: Same as the tibial anatomical axis (Figure 2).
5. Lower limb anatomical axis is formed by connecting the tibial and femoral anatomical axes.
6. Lower limb mechanical axis: Line connecting the center of the femoral head and the center of the ankle (Figure 3).
7. Transtibial axis: Line drawn tangentially to the medial and lateral tibial plateaus^{2,4} (Figure 4a).
8. Transcondylar axis: Line drawn tangentially to the ends of the medial and lateral condyles of the femur in the knee joint (Figure 4b).

Knee angles

1. Hip-knee-ankle angle: The angle between the femoral and the tibial mechanical axes. The angle is normally 180°. It is above 180° in the case of a valgus, and less than 180° in the case of a varus deformity (Figure 2).
2. Femorotibial angle: The angle between the femoral and tibial anatomical axes. Normally, the tibia is 9° in short people, 5° in tall people, with an average of 7° of the valgus relative to the femur (Figure 1).
3. Lateral distal femoral angle: The lateral angle between the line drawn tangentially to the ends

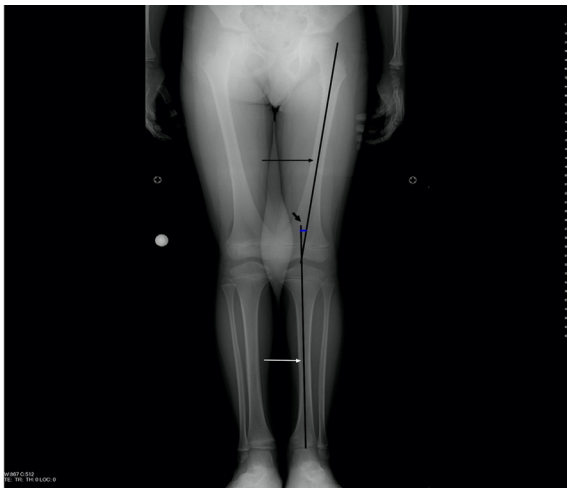


Figure 1: Standing anteroposterior radiograph of the lower leg shows the femorotibial angle (short black arrow) which is between the femoral (long black arrow) and tibial (long white arrow) anatomical axes.

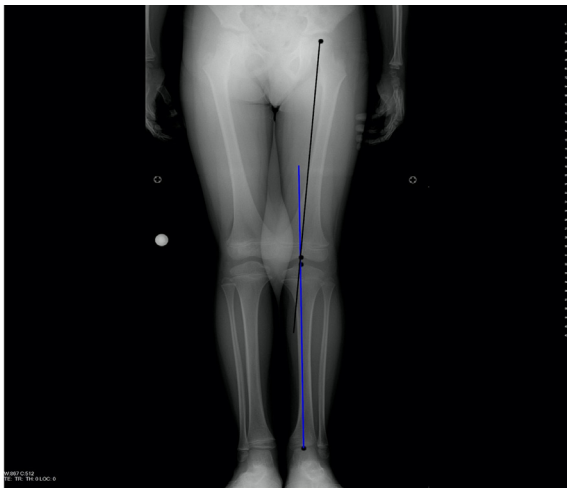


Figure 2: Standing anteroposterior radiograph of the lower leg shows the hip-knee-ankle angle formed between femoral (black line) and tibial mechanical axes (blue line).



Figure 3: Standing anteroposterior radiograph of the lower leg shows lower limb mechanical axis.

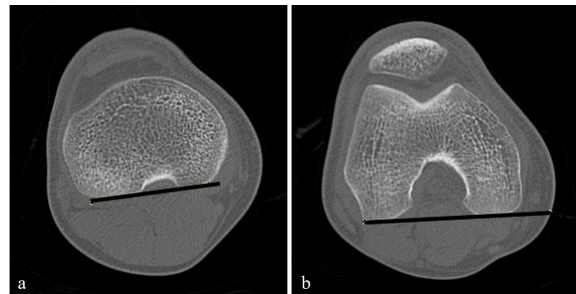


Figure 4: Transtibial (a) and transcondylar (b) axes are drawn on the axial computed tomography slices.

of the medial and lateral condyles of the femur in the knee joint (transcondylar axis) and the femoral mechanical axis. This angle is normally $87 \pm 2^\circ$.

4. Medial proximal tibial angle: The medial angle between the line drawn tangentially to the tibial plateaus and the tibial mechanical axis. This angle is normally $87 \pm 2^\circ$.

5. Tibiofemoral divergence: The angle between the line drawn tangentially to the ends of the medial and lateral condyles of the femur in the knee joint (transcondylar axis) and the line drawn tangentially to the tibial plateaus (transtibial axis). Normally, these two lines converge medially. An angle between $0.4^\circ - 3^\circ$ is considered to be normal. Its mean value is 1.7° .

6. Posterior tibial slope angle: The angle between the line drawn perpendicular to the long axis of the tibia in lateral radiographs and the line drawn parallel to the medial tibia plateau. Its mean value is 10° .⁴⁻⁶

Radiographic examination

1. Weightbearing hip-ankle radiographs: Standing weightbearing hip-ankle radiographs, which determine the mechanical axis of the lower limbs are the gold standard methods in the assessment of coronal plane alignment^{3,9,10} (Figures 1, 2 and 3). Standing anteroposterior radiographs allow to determine whether there will be significant bone loss during surgery and to decide whether such bone loss will need to be compensated. A vertical horizontal line is drawn from the unaffected plateau region to the long axis of the tibia. No specific action will be required if maximal bone loss did not reduce the height of the affected plateau above 15 mm compared with a normal plateau. Standing radiographs also allow for the measurement of the amount of subluxation and ligamentous laxity positioned medial and lateral

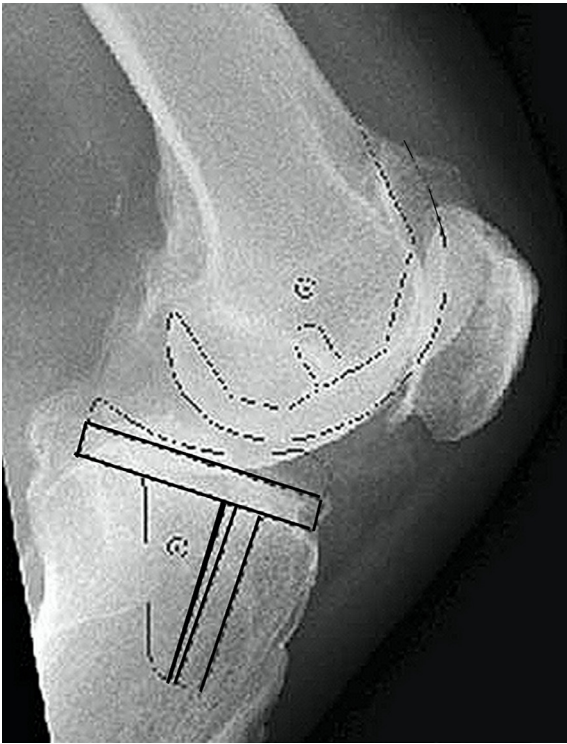


Figure 5: Preoperative templating radiograph of an osteoarthritic knee joint.



Figure 6: Three-dimensional computed tomography examination of the knee joint using volume rendering technique.

to the knee. They also allow for the determination of the sizes and locations of the osteophytes that need to be removed while reconstructing the anatomical contours of the knee during surgical procedure.¹¹

2. Weightbearing knee anteroposterior radiographs: They are cheaper and easier alternatives to weightbearing hip-ankle radiographs. A comparative study that examined the two methods has concluded that both radiographic methods allowed a reliable and accurate measurement of tibiofemoral angle and alignment of the implant. However, where lower limb malalignment is suspected, hip-ankle radiographs have been reported to yield more accurate estimates about the mechanical axis.³

3. Standing posteroanterior Rosenberg radiographs (taken with the knee in 45° of flexion): They help to identify the hypoplastic posterior femoral condyles particularly in knees with valgus deformity by comparing standard standing anteroposterior radiographs of both knees.¹²

4. Lateral and patellar radiographs: They are important for preoperative planning. Patellar images allow to identify patellar thinning common particularly in valgus deformities and erosive changes. Lateral radiographs are also very important in better imaging large posterior osteophytes and in identifying whether there is any sequela of patella baja from a previous osteotomy or arthroscopic procedure.¹²

Templating of radiographs

Preoperative templating of the radiographs allows for the accurate determination of the size and position of the implants when preparing the patient for surgery. Accurately sized implants help maintain the soft tissue balance and ensure an even load transmission on the new joint. Templating of radiographs (Figure 5) will allow for the determination of various sizes of implants that would require a special order, and the estimation of size mismatches between femoral and tibial implants. If noticed earlier, such restrictions can be eliminated during surgery or different implant systems can be chosen.¹³

Analyses, which could be performed using standard radiographs, transparent papers and/or

transparent plastic templates, are now supplemented by digital templating of radiographs.² Standard preoperative templating of radiographs is performed by taking measurements of knee implants using acetate templates on magnified standard AP and lateral radiographs.¹³ A method where the templates are electronically applied from the digital memory, the technique of digital templating of radiographs has been recently applied at certain clinics. Availability of numerous templates, speed and accuracy, elimination of printed radiographs and reduced costs are some of the upsides of digital templating. Its downsides include its dependence on digital memory, high costs of software and software design restrictions.^{2,13,14}

Some problems may be encountered during templating using analog films. The most important problem is the inaccurate determination of the magnification factor resulting from the radiography technique. Knee radiographs are taken at one meter away from the film cassette. Image magnification is proportional to the distance between the bone and the cassette. Magnification is typically 110% and may be affected by the distance between the bone and the cassette. Increased soft tissue thickness and skin contractures may increase the distance of the bone to the cassette, resulting in an increased magnification factor. So, placing markers with certain sizes equally distanced to the bone and the cassette allows for the accurate estimation of the magnification factor in all images.^{13,15} Typically, standard magnification templates are used. However, this may not be adequate in correcting the magnification factor. One way to troubleshoot this problem is the use of digital radiography which has replaced conventional radiography. Thus, magnification can be corrected, and operational problems can be eliminated with a two-dimensional projection of the three-dimensional structure. Digital images can be corrected by using calibration objects. However, if the place of the calibration object differs much from the observed region, it should be remembered that digital correction of magnification can also cause structural errors.¹⁶ One other method to troubleshoot the

magnification problem is the use of CT images. However, routine use of CT will increase both radiation dose exposure in patients and the cost of radiological examinations. In addition to the filming technique, increased magnification and distortion caused by tibial rotation contractures in the flexion and extension could also ensue in inaccurate results in preoperative templating of anteroposterior radiographs. In such cases, it could be more reasonable and beneficial to use lateral radiographs in determining implant sizes and borders. Considering the downsides in radiographic planning, one should remember that the ultimate size of implant components needs to be determined based on the sizes of femur, tibia and patella estimated during surgery.¹²

CT and MRI

CT and MRI are not routinely used in the preoperative planning of TKA. CT may be useful in visualizing the spread of cystic changes in osteoarthritis. Bone reserves can also be assessed by plain radiographs or CT. Differences between the lengths of both legs can also be accurately assessed by CT. However, routine use is not recommendable considering the radiation dose exposure and the cost of the procedure.¹⁷ A typical CT examination of the pelvis exposes the patient to a radiation dose of about 10 mSv, which is 10-15 times more than the dose exposure from direct radiography and is equivalent to about 4.5 years of background radiation. However, since image quality issues, magnification errors and orientation uncertainties associated with standard radiographs reduce their value in preoperative planning, three-dimensional images have been obtained by changing CT imaging protocols and reducing radiation dose exposures. By reducing both the size of scanned body area and the radiation dose exposure, images that could produce reliable three-dimensional data in doses between 0.53-0.84 mSv were obtained without significant loss in bone image quality (Figure 6). This suggests that CT images can be used more frequently in the future.¹⁸

MRI is also rarely used in preoperative planning. MRI can be used especially in patients with

avascular necrosis in order to assess the severity of the disease and understand whether it is found on both sides.¹⁷ The length of time needed for examinations and the cost of procedure are among the factors restricting its use.

Computer-Aided Systems

In certain cases, it is not possible to accurately size the femoral component and choose appropriate implants just by using anteroposterior and lateral radiographs. Recently, there has been too many developments covering the determination of mechanical alignment during TKA and the positioning of components. Latest innovations include computer-aided systems. Interactive three-dimensional reconstruction models are increasingly used in simulating surgical procedures and designing implants.¹

Using computer-aided systems, the exact size of the femoral component can be measured regardless of alignment deformities or the patient's position and real-time extramedullary data can thus be obtained. There are also reports suggesting that these systems are very useful in achieving reliable and highly repeatable coronal alignment.^{1,7,19}

There are several types of computer-aided systems including the already used non-imaging systems based on fluoroscopy or CT. In such systems, a navigational tool creates a model of the patient's knee and then determines which bone incision will give an ideal mechanical axis (neutral or 0 degrees). In CT-based systems, actual CT data of the patient's limb are transferred to the navigation computer and then a model of the patient's lower limb is created based on such data. In the fluoroscopy-based system, fluoroscopy is intraoperatively used in order to create the patient's anatomical model. The non-imaging method is the most commonly used modality in knee replacement surgery. Here, the mechanical axis and the knee model are determined by intraoperatively measuring hip joint rotation range of motion and by identifying the bones in the ankle and knee regions.⁴ Despite their lengthy preoperative assessment times and costly intraoperative imaging stages, CT-based

systems offer detailed three-dimensional anatomical data about sagittal and axial alignment. Multiplanar images created using the CT data of patients and computer-aided system files of existing implants help to decide on the size and position of the implant to be used.^{6,19}

Computer-aided systems are continually improving. There are significant increases in successful TKA surgeries thanks to such innovative technologies. However, considering the dramatic increase in resulting operational costs due to hardware, disposable materials and extended surgery times, they are not expected to be routinely used in the near future.⁴

CONCLUSIONS

Preoperative radiological evaluation of knee joint is beneficial for assessing clinical outcomes in TKA candidates. In this way, joint mechanics can be properly evaluated, and implant complications can be avoided. Standing radiographs of the lower leg are the most commonly used radiological methods. CT, MRI and computer-aided systems are helpful in certain cases. Preoperative templating of the radiographs provides accurate determination of the size and position of the implants. With the knowledge of these methods, it is possible to ensure better operative results.

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Not applicable

REFERENCES

1. Lee IS, Choi JA, Kim TK, Han I, Lee JW, Kang HS. Reliability analysis of 16-MDCT in preoperative evaluation of total knee arthroplasty and comparison with intraoperative measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:1778-1782. doi: 10.2214/AJR.05.1191.
2. Jamali AA. Digital Templating and Preoperative Deformity Analysis with Standard Imaging Software. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:2695-2704. doi: 10.1007/s11999-009-0858-y.
3. Skyttä ET, Lohman M, Tallroth K, Remes V. Comparison of standard anteroposterior knee and hip-to-ankle radiographs in determining the lower limb and implant alignment after total knee

- arthroplasty. *Scand J Surg.* 2009;98:250-253. doi: 10.1177/145749690909800411.
4. O'Connor MI. Computer assisted Navigation in total knee arthroplasty. *Northeast Florida Medicine.* 2006;57:18-20.
 5. Paley D, Maar D, Herzeber JE. New concepts in high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis. *Orthop Clin North Am.* 1994;25:483-497.
 6. Coventry MB. Upper tibial osteotomy for gonarthrosis. The evolution of the operation in the last 18 years and long term results. *Orthop Clin North Am.* 1979;10:191-210.
 7. Huang TW, Lee CY, Lin SJ, et al. Comparison of computer-navigated and conventional total knee arthroplasty in patients with Ranawat type-II valgus deformity: medium-term clinical and radiological results. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:390. doi:10.1186/1471-2474-15-390.
 8. Niskanen RO. Early repetitive radiography is unnecessary after an uncomplicated cemented hip or knee arthroplasty for osteoarthritis. *Acta Orthop Belg.* 2005;71:692-695.
 9. Berend ME, Ritter MA, Meding JB, et al. Tibial component failure mechanisms in total knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;428:26-34. doi: 10.1097/01.blo.0000148578.22729.0e.
 10. Ritter MA, Faris PM, Keating EM, Meding JB. Postoperative alignment of total knee replacement. Its effect on survival. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;299:153-156.
<https://doi.org/10.1097/00003086-199402000-00021>
 11. Lothke PA. Primary total knees. In: Lothke PA, Lonner JH, Buechel FF, editors. *Master techniques in orthopaedic surgery. Knee arthroplasty.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 49-72.
 12. Buechel FF. Lateral Approach. In: Lothke PA, Lonner JH, Buechel FF, editors. *Master techniques in orthopaedic surgery. Knee arthroplasty.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 15-27.
 13. Specht LM, Levitz S, Iorio R, Healy WL, Tilzey JF. A comparison of acetate and digital templating for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;464:179-183.
<https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e3181560d74>
 14. Lewis J, Hossain M, Mustafa A, Sinha A. Comparison of digital and plain radiography preoperative templating in total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2008;18:357-360. doi:10.1007/s00590-008-0313-x
 15. Conn KS, Clarke MT, Hallett JP. A simple guide to determine the magnification of radiographs and to improve the accuracy of preoperative templating. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:269-272. doi: 10.1302/0301-620x.84b2.12599.
 16. The B, Diercks RL, van Ooijen PM, van Horn JR. Comparison of analog and digital preoperative planning in total hip and knee arthroplasties. A prospective study of 173 hips and 65 total knees. *Acta Orthop.* 2005;76:78-84. doi: 10.1080/00016470510030364
 17. Ali S, Reinus WR. Imaging of Prosthesis. In: Bonakdarpour A, Reinus WR, Khurana JS, editors. *Diagnostic imaging of Musculoskeletal Diseases. A systematic approach.* Springer; 2010, p. 497-496.
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-355-4_12
 18. Henckel J, Richards R, Lozhkin K, et al. Very low-dose computed tomography for planning and outcome measurement in knee replacement. The imperial knee protocol. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:1513-1518.
doi: 10.1302/0301-620X.88B11.17986
 19. Hananouchi T, Nakamura N, Kakimoto A, Yohsikawa H, Sugano N. CT-based planning of a single-radius femoral component in total knee arthroplasty using the ROBODOC system. *Comput Aided Surg.* 2008;13:23-29.
doi: 10.3109/10929080701882580.

The Effect of COVID-19 Pandemic on the Hip Fractures in Advanced Age

Kovid-19 Pandemisinin İleri Yaş Kalça Kırıklarına Etkisi

Ahmet Metin Özsezen[®], Ahmet Burak Bilekli[®], Anıl Özgür[®], Onur Denizhan Sivri[®], Çağrı Neyişçi[®], Yusuf Erdem[®]

Cite as: Özsezen AM, Bilekli AB, Özgür A, Sivri OD, Neyişçi Ç, Erdem Y. The Effect of COVID-19 pandemic on the hip fractures in advanced age. Forbes J Med. 2021;2(2):74-8.

ABSTRACT

Objective: Hip fractures due to domestic low-energy traumas are common problems that can cause significant morbidity and mortality in the elderly population. Since the Covid-19 outbreak, although the lock-down of older people could decrease contagion, the incidence of domestic traumas did not decrease, and led to development of various comorbidities. In this study, we aimed to compare the epidemiology of hip fractures in 6 months of the pandemic in 2020, with the equivalent 6-month period in the previous year to determine the relationship between lock-down and hip fractures due to domestic falls.

Method: In this retrospective study, patients over 65 years old who were hospitalized due to hip fractures between May 1st, 2020 - November 30th, 2020 were compared with the similar cohort hospitalized between May 1st, 2019 - November 30th, 2019. The patients were compared in terms of demographic characteristics, American Society of Anesthesiologists (ASA) scores, type of anesthesia, time until surgery, comorbidities, surgical treatment modality, need for postoperative primary care unit, postoperative complications, and mortality.

Results: Overall, 210 patients were included in our study. There was no significant difference between the groups regarding demographic characteristics and ASA scores. In the 2020 group, there were eight patients (8.6%) who were Covid-19 PCR- positive. There was no death proven by PCR that was related to COVID-19 disease. Time to surgery, fracture type, anesthesia type did not differ between the two groups. The need for a postoperative primary care unit was higher in the 2020 group. Ninety-day mortality rates were not significantly different between the two groups.

Conclusions: In conclusion, despite higher mortality rates described in the literature, there was no Covid-19 associated mortality in our study. Hip fractures in the elderly did not alter with social mobilization; hence they usually occur due to domestic low-energy traumas. Reporting of the information in this patient group by all centers will provide important data in the management of hip fractures in this special process.

Keywords: Covid-19, hip fractures, pandemics, osteoporotic fractures

Öz

Amaç: Ev içi düşük enerjili travmalar sonrası gelişen kalça kırıkları, yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kovid-19 pandemisinde ileri yaşlı insanların sokağa çıkma kısıtlamaları ile bulaşıcılık azalsa da, ev içinde yaşanan travmalar azalmamakta ve farklı morbiditelere de yol açmaktadır. Bu çalışmada, pandemi sürecinde gelişen ev içi düşmelere bağlı kalça kırıklarının epidemiyolojik verilerini 2019 yılının aynı zaman aralığında gelişen kırık verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda, 1 Mayıs 2020 - 30 Kasım 2020 tarihleri arasında kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatırılan 65 yaş üstü hastalar, 1 Mayıs 2019 - 30 Kasım 2019 arasındaki benzer kohort ile karşılaştırıldı. Hastalar demografik özellikleri, American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflandırma skorları, anestezi tipi, cerrahiye kadar geçen süre, komorbiditeler, cerrahi tedavi yöntemi, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, postoperatif komplikasyonlar ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 210 hasta dahil edildi. Demografik özellikler ve ASA puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. 2020 grubunda Kovid-19 PCR pozitif olan sekiz hasta (% 8.6) vardı. PCR ile kanıtlanmış Kovid-19'a bağlı bir ölüm saptanmadı. Ameliyathaneye girme süresi, kırık tipi, anestezi tipi iki grup arasında farklılık göstermedi. Komorbidite oranları 2019 grubunda pulmoner ve kardiyovasküler alanda anlamlı olarak yüksekti. Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı 2020 grubunda daha yüksek saptandı. 90 günlük mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak, literatürde tanımlanan yüksek mortalite oranlarına rağmen çalışmamızda Kovid-19 ile bağlantılı bir mortalite görülmemiştir. Kalça kırıkları ev içi düşük enerjili travmalar ile geliştiği için sosyal mobilizasyonda yaşanan değişiklikler ile sıklıklarının değişmediği saptanmıştır. Bu hasta grubundaki bilgilerin tüm merkezlerce raporlanması yaşanan bu özel süreçte kalça kırıklarının yönetiminde önemli bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kovid-19, kalça kırığı, pandemi, osteoporotik kırıklar

Received/Geliş: 02.02.2021
Accepted/Kabul: 22.06.2021
Publication online: 13.08.2021

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:
Ahmet Metin Özsezen**
University of Health Sciences Gülhane
Faculty of Medicine Orthopedics and
Traumatology Department
✉ metinozs@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-2298-021X

A.B. Bilekli 0000-0002-6294-4838
Ç. Neyişçi 0000-0001-8481-7808
Gülhane Research and
Training Hospital
Orthopedics and
Traumatology Department

A. Özgür 0000-0002-5877-0628
O.D. Sivri 0000-0003-3728-2112
Y. Erdem 0000-0002-8685-2356
University of Health Sciences Gülhane
Faculty of Medicine Orthopedics and
Traumatology Department



INTRODUCTION

COVID-19 outbreak started in December 2019 and spread out all around the world within months. According to the World Health Organization database, there have been over 75 million cases and over 2 million deaths since the start of the pandemic.¹ In Turkey, by January 15th, 2021, there have been 2.373.115 confirmed cases of COVID-19 with 19.115 deaths since the pandemic has started². The risk of mortality increases with older age and pre-existing health conditions.^{3, 4}

Hip fractures due to domestic low-energy traumas are common problems that can cause significant morbidity and mortality in the elderly population. The incidence of hip fractures has increased over the last decades due to the aging population.⁵ Studies have shown that 86% of hip fractures occur in individuals aged 65 and older.⁵ Short-term mortality occurring within the first six months constituted 56% of the deaths related to hip fractures.⁶

As determined by the latest data, this outbreak has higher mortality and morbidity among older people. Due to the higher comorbidities, there have been numerous studies progressed by different disciplines of medicine. Although the lock-down of older people could decrease contagion, indoor situations could also increase different types of comorbidities. In this study, we aimed to compare the epidemiology of hip fractures in 7 months of the pandemic in 2020, with the equivalent 7-month period in the previous year to determine the relationship between lock-down and hip fractures due to domestic falls.

MATERIAL AND METHOD

After ethics committee approval, patients over 65 years old who were hospitalized in The University of Medical Sciences Gulhane Faculty of Medicine Orthopedics Department due to hip fractures, between May 1st, 2020 - November 30th, 2020 (Referred as group A), and between May 1st, 2019 - November 30th, 2019 (Referred

as group B) were included in this retrospective study.

The femoral head, neck, intertrochanteric and subtrochanteric fractures were analyzed, whereas hip fractures and pathological fractures, gunshot wounds, and periprosthetic fractures, were excluded from the study. We also excluded patients who refused to undergo surgical treatment.

Patients were compared in terms of demographic characteristics, American Society of Anesthesiologists (ASA) classification scores, type of anesthesia, time to enter the operating room (OR), comorbidities, surgical treatment modality, need for postoperative primary care unit, postoperative complications, and mortality. COVID-19 infection rates and pulmonary complications were also recorded for the patients of 2020.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 25.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA). The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk test) to determine whether they were normally distributed or not. Descriptive analyses were presented using mean and standard deviations for normally distributed variables and medians and interquartile range (IQR) for the non-normally distributed variables. Median scores for groups were compared with the nonparametric Mann-Whitney U test. Student's t-test was used for comparing parametric variables between groups. Chi-square test was used to compare proportions in different groups. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Overall, 210 patients were detected from our database. Seven patients who refused to undergo surgical treatment or transferred to another institution by their own will, and six patients with missing data were excluded from the study. The data collection chart is presented in Figure 1.

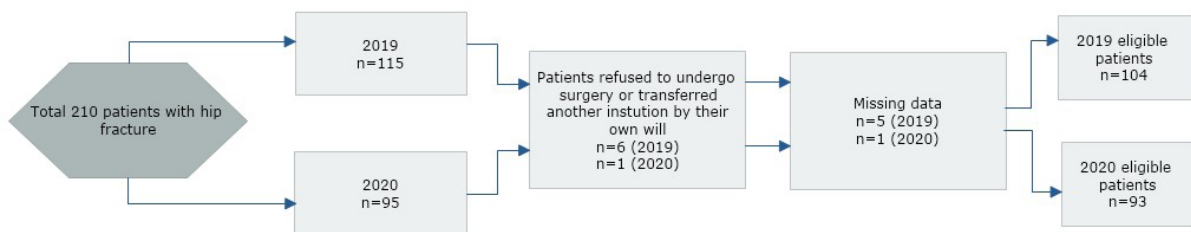


Figure 1: Patient selection and eligibility algorithm

Table 1. The demographic characteristics of patients with hip fractures.

	Group A (2020)	Group B (2019)	P value
Gender male/female	33 / 60	34 / 70	0.6
Age, median (IQR)	81.7 (79.0-87.0)	81.5 (77.0-87.5)	0.9
ASA n (%)			0.3
2	33 (35.5)	32 (30.8)	
3	48 (51.6)	55 (52.8)	
4	10 (10.8)	16 (15.4)	
5	2 (2.1)	1 (1)	

There was no significant difference between the groups regarding demographic characteristics and ASA scores (Table 1).

In Group A, after June 2020, the COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) test was routinely ordered for the patients before operation, and eight patients (8.6%) were PCR-positive. Since results of PCR tests were obtained within 24 hours, they did not alter the preoperative preparation time. PCR-positive patients were transferred to COVID-19 department and operated after negative PCR results were obtained. There was no death proven by PCR that was related to COVID-19 disease. Time to surgery, types of fractures, and anesthesia performed did not differ between the two groups. Comorbidity rates were significantly higher in the 2019 group (0.03), mostly in terms of the pulmonary and cardiovascular comorbidities. The need for a postoperative primary care unit was higher in the 2020 group. Ninety-day mortality, which was our primary outcome, was not significantly different between the two groups (Table 2).

DISCUSSION

This study investigated how the COVID-19 pandemic affects the mortality rates and

perioperative parameters in hip fractures associated with high morbidity and mortality in the elderly patient group. Lock-down has been implemented for the people who were over 65 years, most of 2020 in our country. Although most hip fractures occur in-home, patient demographics did not alter despite the lock-down in our study. The number of COVID-19 positive patients was very low, so we think that the morbidity directly caused by COVID-19 has little reflection on the overall results.

The study by Vives et al. ⁷, LeBrun et al. ⁸, Egol et al. ⁹ and Cheung et al. (10) found that time to surgery were 2.4, 1.5, 1.25 and 2 days, respectively. In our study, the time to surgery in 2020 was longer than these studies and 2019 results in our center. In 2020, longer time intervals were thought to be related to the anesthesia team's tight schedule, as they mainly contributed to the treatment of severe COVID-19 patients in the intensive care unit. The occupancy rate in intensive care units contributed to the delay because patients with hip fractures who had higher ASA scores might need intensive care after the surgery. After June 1st 2020, we started to obtain COVID-19 PCR samples routinely from hospitalized patients. If results were positive, we transferred these patients

Table 2. Results of patients with hip fractures in Groups A (2020) and B (2019).

	Group A n=93	Group B n=104	P-value
COVID-19 (+)	8	0	0.01 ⁺⁺
Time to enter the OR, days mean (SD)	3 (2-4.5)	2.6±1.7	0.3 ⁺
<2 days n (%)	33 (35.5)	45 (43.3)	
>2 days n (%)	60 (64.5)	59 (56.7)	
Fracture type (%)			0.3 ⁺
Femoral Neck	35 (37.6)	31 (29.8)	
Intertrochanteric	49 (52.7)	66 (63.5)	
Subtrochanteric	9 (9.7)	7 (6.7)	
Anesthesia type (%)			0.5 ⁺
Regional	79	91	
General	14	13	
Comorbidities present n (%)	83 (89.2)	101 (97.1)	0.03 ^{**}
Cardiovascular	67 (72)	90 (86.5)	0.01 ^{**}
Respiratory	14 (15.1)	32 (30.8)	0.01 ^{**}
Endocrine	35 (37.6)	37 (35.6)	0.8
Urinary	7 (7.5)	16 (15.4)	0.08
Gastrointestinal	6 (6.5)	7 (6.7)	0.9
Neurologic-psychiatric	31 (33.3)	46 (44.2)	0.1
Surgical treatment modality (%)			0.2 ⁺
Hemiarthroplasty	33 (35.4)	29 (27.8)	
Proximal femoral nailing	56 (60.2)	73 (70.1)	
Conservative	1 (1.1)	1 (1.0)	
ORIF	3 (3.2)	1 (1.0)	
Need for postoperative primary care unit (%)	21 (22.6)	9 (8.7)	0.007 ^{**}
90-day Mortality, n (%)	16 (17.4)	19 (18.3)	0.9

*Mann-Whitney-U, +Chi-Square test, ** student t-test, ORIF: Open reduction internal fixation

to the COVID-19 department to treat the infection. We obtained a second PCR test at the end of the treatment and performed the surgeries, after the negative PCR results in compliance with COVID-19 protection rules against transmission of the virus. Although time to surgery were longer for the PCR-positive patients individually, there were no statistically significant differences between two groups. Although elective operations were canceled, the rate of trauma patients did not decrease as expected.

In patients who were treated conservatively, one patient in each group had inoperable end stage cancer. Conservative treatment approach was chosen for these patients, after shared decision making process conducted with their families.

In an international study published in Lancet¹¹, higher mortality rates were reported for patients who underwent surgery with coexisting COVID-19 infection. In our study, none of the patients exited from COVID-19 disease. However, due to the limited number of COVID-19 positive patients in our cohort, our results cannot be generalized. In our study, anesthesia types did not differ between the two groups. In a study by Macey et al.¹², regional anesthesia rates increased in 2020 from 33% to 65%. In our study, regional anesthesia rates remained the same in two consecutive years because regional anesthesia is preferred for elderly hip fractures as a hospital policy due to lower complication rates than general anesthesia.

The retrospective nature of our study is a limitation. Limited number of patients with COVID-19 infection hindered us from investigating the direct effect of COVID-19 on hip fractures. Patients who applied to the emergency department with hip fracture and coexisting COVID-19 infection might have been directly transferred to the COVID-19 department, so we could not reach the data of the deceased patients. This policy may have contributed to the low COVID-19 infection rate in our cohort. Finally, the interpretation of our findings may have been limited by the sample size.

In conclusion, despite the higher mortality rates described in the literature, there was no mortality in our study. Hip fractures in elderly patients did not alter with social mobilization; because they are usually domestic low-energy traumas. Hip fractures continue to be one of the leading and challenging issues of the orthopedic clinics during the pandemic period. All data related to this group of patients should be reported for a better understanding of the disease.

Ethics Committee Approval: Gülhane Scientific Research Ethics Committee (14.01.2021 / 2021-02)

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Informed consent was not obtained from the patients as it was an epidemiological study.

REFERENCES

1. WHO. [COVID-19 Weekly Epidemiological Update World Health Organisation database]. 2020 Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. General Coronavirus Information Table January [Republic of Turkey Ministry of Health]. 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>].
3. Jin J, Agarwala N, Kundu P, Harvey B, Zhang Y, Wallace E, et al. Individual and community-level risk for COVID-19 mortality in the United States. *Nature Medicine*. 2021;27(2):264-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01191-8>
4. Omori R, Matsuyama R, Nakata Y. The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID-19) suggests no large difference of susceptibility by age. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73777-8>
5. Congress U. Hip fracture outcomes in people age 50 and over. Background paper Government Printing Office, Washington, DC, USA. 1994.
6. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3):364-70. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51110.x>
7. Vives JMM, Jornet-Gibert M, Cámara-Cabrera J, Esteban PL, Brunet L, Delgado-Flores L, et al. Mortality rates of patients with proximal femoral fracture in a worldwide pandemic: preliminary results of the Spanish HIP-COVID observational study. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3576799>
8. LeBrun DG, Konaris MA, Ghahramani GC, Premkumar A, DeFrancesco CJ, Gruskay JA, et al. Hip fracture outcomes during the COVID-19 pandemic: early results from New York. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2020. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001849>
9. Egol KA, Konda SR, Bird ML, Dedhia N, Landes EK, Ranson RA, et al. Increased mortality and major complications in hip fracture care during the COVID-19 pandemic: a New York City perspective. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2020. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001845>
10. Cheung ZB, Forsh DA. Early outcomes after hip fracture surgery in COVID-19 patients in New York City. *Journal of Orthopaedics*. 2020;21:291-6. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.06.003>
11. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020;396(10243):27-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X)
12. Macey AR, Butler J, Martin SC, Tan TY, Leach WJ, Jamal B. 30-day outcomes in hip fracture patients during the COVID-19 pandemic compared to the preceding year. *Bone & Joint Open*. 2020;1(7):415-9. <https://doi.org/10.1302/2633-1462.17.BJO-2020-0077.R1>

Evaluation of Clinical and Radiological Indicators of Childhood Head Trauma

Çocukluk Çağı Kafa Travmalarının Klinik ve Radyolojik Göstergelerinin Değerlendirilmesi

Münever Yılmaz[®], Ayşe Berna Anil[®], Murat Anil[®], Mehmet Helvacı[®]

Cite as: Yılmaz M, Anil AB, Anil M, Helvacı M. Evaluation of clinical and radiological indicators of childhood head trauma. Forbes J Med. 2021;2(2):79-86.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the clinical signs of traumatic brain injury and its long-term effects on prognosis by evaluating the clinical and radiological findings of the patients admitted to the pediatric emergency department due to blunt head trauma.

Method: The cases who applied to the pediatric emergency department due to head trauma were examined prospectively. Glasgow Coma (GCS) and Pediatric Trauma Scores (PTS) were calculated. The patients were evaluated neurologically 6 months after they were discharged.

Results: A total of 707 pediatric patients [mean age: 59.8 ± 42.6 months; range: 1 month to 13 years; 263 (37.2%) girls] were evaluated prospectively. Pathology was detected in 101 cases (45.9%) [(epidural hematoma, 14; subdural hematoma, 11; brain edema, 36; intracerebral hematoma, 6; subarachnoid hemorrhage, 8; cerebral contusion, 22. Seventy-two (10.1%) patients had skull fractures.] Seventeen cases (2.4%) were operated, and 7 (1.4%) cases were lost. In children aged < 2 years vomiting, tachypnea, focal neurological findings, multitrauma, GCS <15 and low PTS were more common with traumatic brain injury (p <0.05). Vomiting, GCS <15 and low PTS were more common in children >2 years old and with traumatic brain injury (p <0.05). Neurological sequelae were not detected in patients aged <2 years with mild trauma. Loss of consciousness, pulse rate, respiratory and blood pressure abnormalities, focal neurological findings, low GCS and PTS were more common in children aged >2 years and with neurological sequelae (p <0.05).

Conclusion: Physical examination findings, GCS, and PTS levels are useful tools in predicting the short- and long-term consequences of the injury.

Keywords: Pediatric head trauma, Glasgow Coma score, Pediatric Trauma Score, scalp hematoma

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, künt kafa travması nedeniyle çocuk acil servisine başvuran hastaların yaralanmaya bağlı klinik ve radyolojik bulgularını değerlendirmek; travmatik beyin yaralanmasının klinik işaretlerini ve uzun dönemde prognoza etkilerini belirlemektir.

Yöntem: Çocuk Acil Servisi'ne kafa travması nedeniyle başvuran olgular prospektif olarak incelendi. Olgularda Beyin tomografisi (BT) çekme kararı izleyen hekimin kararına bırakıldı. Olguların Glasgow Koma (GKS) ve Pediatrik Travma Skorları (PTS) hesaplandı. Olgular hastaneden taburcu olduktan 6 ay sonra nörolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 707 çocuk hasta [ortalama yaş: 59,8±42,6 ay; dağılım: 1 ay-13 yaş; 263 (%37,2) kız] prospektif olarak değerlendirildi. Yüz bir olguda (%45,9) patoloji saptandı [(epidural hematoma, 14; subdural hematoma, 11; beyin ödemi, 36; intraserebral hematoma, 6; subaraknoid kanama, 8; serebral kontüzyon, 22 ve kafa kırığı, 72 (%10,1)]. On yedi (2,4%) hasta operasyona alındı. Yedi (%1,4) olgu kaybedildi. İki yaşından küçüklerde kusma, takipne, fokal nörolojik bulgu, multitrauma, GKS<15 ve düşük PTS saptananlarda travmatik beyin yaralanması daha sıkı (p<0,05). İki yaşından büyüklerde kusma, GKS<15 ve düşük PTS saptananlarda travmatik beyin yaralanması daha sıkı (p<0,05). Altıncı ayda iki yaşından küçük minör tıvmalı hastalarda nörolojik sekel saptanmadı. İki yaşından büyüklerde travma sonrası bilinç kaybı öyküsü, nabız sayısı, solunum ve kan basıncı anormallikleri, fokal nörolojik bulgu, düşük GKS ve PTS nörolojik sekel kalanlarda daha sıkı (p<0,05).

Sonuç: Fizik bakı bulguları, GKS ve PTS düzeyleri yaralanmanın kısa ve uzun dönem sonuçlarını öngörmeye faydalı araçlardır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik kafa travması, Glasgow Koma skoru, Pediatrik Travma Skoru, skalp hematomu

Received/Geliş: 14.12.2020
Accepted/Kabul: 26.02.2021
Publication online: 13.08.2021

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:
Münever Yılmaz**
Department of Pediatrics, Pamukkale
University Medical Faculty,
Denizli, Turkey
✉ munevveryl@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-5076-1479

A.B. Anil 0000-0003-3670-3771
Department of Pediatrics, Izmir Katip
Celebi University Medical Faculty,
Izmir Turkey

M. Anil 0000-0002-2596-4944
Department of Pediatrics, Izmir
Democracy University Medical
Faculty, Izmir, Turkey

M. Helvacı 0000-0003-3265-8475
Department of Pediatrics, Health
Sciences University, Izmir Tepecik
Teaching and Training Hospital, Izmir



INTRODUCTION

Traumas are one of the most important causes of child death in the world.¹ In every 100,000 children, 1,100 children are admitted to the emergency room for head trauma, while 31 of them are hospitalized and 3.4 of them die.² Most common causes of head trauma include falls from heights, and traffic accidents.³

Most of the children presented with head trauma are cases with minor head trauma and a small number of children need surgery.³ Computed tomography (CT) is an effective and practical method of showing traumatic brain injury in children. However, radiation exposed during CT, can cause cancers in the long term. Therefore, doctors should decide whether or not to perform CT in pediatric patients based on the physical examination findings, age, and cause of the head trauma.^{3,4}

The aim of this study was to evaluate the clinical and radiological findings of patients admitted to the pediatric emergency department due to blunt head trauma and to determine the clinical signs of traumatic brain injury and its effects on prognosis in the long term.

MATERIALS AND METHODS

Between 01.9.2005-31.8.2006, patients under the age of 14 who applied to the Pediatric Emergency Department for head trauma were evaluated prospectively. The patients who were referred to another hospital or refused treatment, and those with missing emergency records were excluded from the study. At admission, Glasgow Coma (GCS) and Pediatric Trauma Scores (PTS) of the cases were calculated.⁵ Those with GCS 13-15 were evaluated as "minor head trauma".⁶ The scalp hematomas of the cases were divided into four groups according to their size as nonexistent, barely palpable, easily palpable and large scalp hematomas.⁷ In patients aged 24 months or less, the fall distance of 1 meter, and in patients older than 2 years the fall distance of ≥ 1.5 meters were accepted as the criteria for falling from height.³ Falling from a distance less than these

heights was considered as simple fall.

The decision to obtain CT was made by the pediatrician who was in duty in the emergency department. No standard algorithm was used. Radiologists evaluated the CTs. The neurosurgeons evaluated the cases for surgical indications. All discharged children were evaluated by telephone calls within the 48th hour, on the 7th day, at the 1st month after trauma. Six months after the trauma, the cases were evaluated neurologically. The cases were divided into ≤ 24 , and >24 month- old groups according to their age. The results were analyzed with SPSS 15.0 (SPSS for Windows 15.0, IL, USA). Chi-square, Student-t, One-way ANOVA, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

This study was approved by Tepecik Hospital Education and Scientific Commission as a thesis study.

RESULTS

A total of 707 pediatric patients [mean age: 59.8 ± 42.6 months; median age: 53 months; range: 1 month-13 years; 263 (37.2%) girls and 444 (62.8%) boys] were evaluated prospectively. When the patients were divided into 2 groups as aged < 2 (192 patients, 27.2%) and >2 (515 patients 72.8%) years, their mean ages were 13.8 ± 6.3 and 76.9 ± 37.3 months, respectively. The highest number of admissions was in July (n: 130 ; 18.4%). The most common cause of trauma was simple fall (n: 309; 43.7%) (Table 1).

The median GCS of the patients at admission was 15 points (interquartile range: 12-15). According to the firstly estimated GCS, 665 (94%) patients had mild, 21 (3%) had moderate and 21 (3%) had severe head traumas. The median PTS of the cases was 12 (interquartile range: 7-12). In a total of 100 patients (14.1%) multiple organ injuries [musculoskeletal injury in 78, (11%); cervical injury in 10 (1.4%); abdominal injury in 9 (1.3%); and genitourinary injury in 3 (0.04%) cases] were detected.

Table 1. Etiologic distribution of pediatric head traumas by months

Months n (%)	Simple fall N: 309 n (%)	Falling from a height N: 119 n (%)	Traffic accident N: 29 n (%)	Pedestrian accident N: 120 n (%)	Bicycle accident N: 55 n (%)	Assault N: 7 n (%)	Other N: 68 n (%)
January	11 (42.3)	4 (15.4)	1 (3.8)	3 (11.6)	0	0	7 (26.9)
February	16 (52.2)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (10.3)	0	1 (3.4)	5 (17.2)
March	27 (62.8)	7 (16.3)	1 (2.3)	5 (11.6)	0	2 (2.3)	2 (4.7)
April	12 (25)	13 (27.1)	5 10.4	10 (20.8)	3 (6.3)	1 (2.1)	4 (8.3)
May	18 (30.5)	11 (18.6)	3 (5.1)	24 (40.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
June	34 (31.8)	21 (19.6)	2 (1.9)	30 (28)	14 (13.1)	0	6 (5.6)
July	67 (51.5)	22 (16.9)	4 (3.1)	11 (8.)	14 (10.8)	0	12 (9.2)
August	36 (37.9)	15 (15.8)	7 (7.4)	19 (20)	10 (10.5)	1 (1.1)	7 (7.4)
September	55 (53.4)	19 (18.4)	2 (1.9)	3 (2.9)	13 (12.6)	1 (0.9)	10 (9.8)
October	12 (50)	3 (12.5)	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0	2 (8.3)
November	11 (47.6)	1 (4.8)	0	3 (14.2)	0	0	7 (33.3)
December	11 (50)	1 (4.5)	0	4 (18.2)	0	2 (9.1)	4 (18.2)

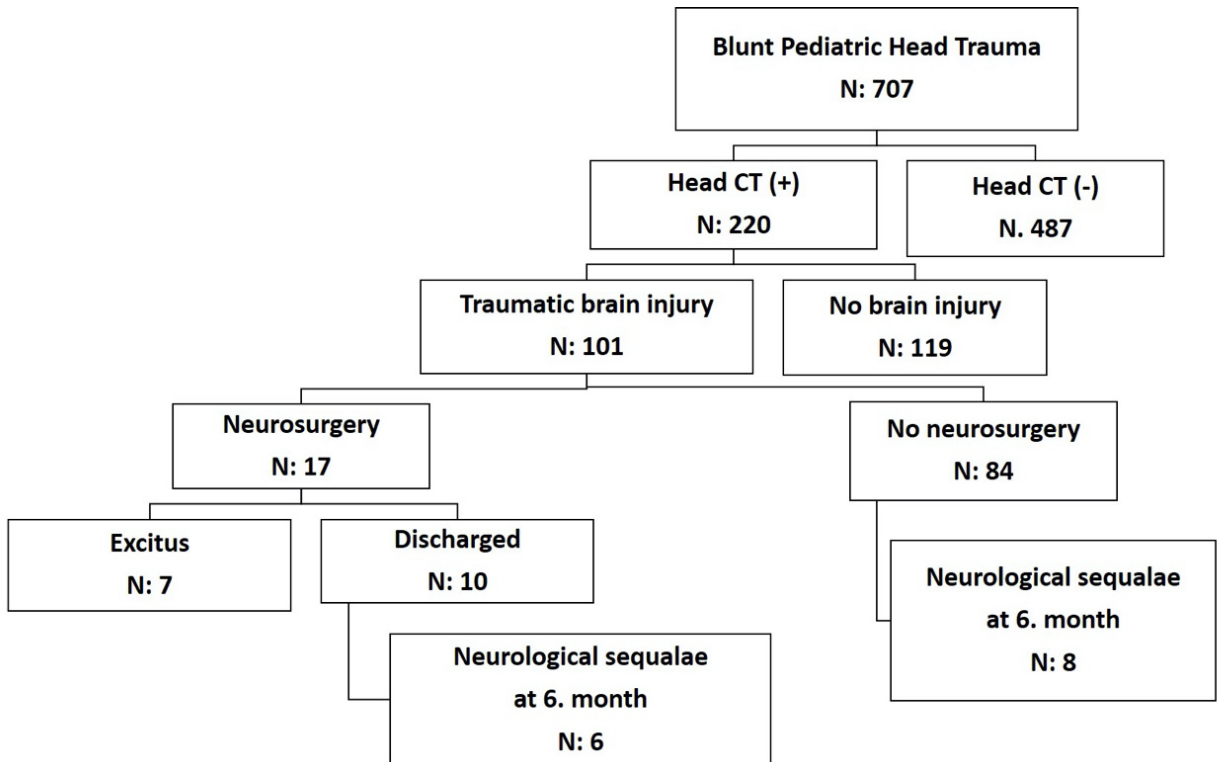


Figure 1. Clinical results of children with blunt head trauma

A total of 220 patients (31.1%) underwent CT. Traumatic injury was detected in 101 cases (45.9% of the cases were identified with CT) [epidural hematoma in 14 (1.9%); subdural hematoma in 11 (1.6%); brain edema in 36 (5.1%); intracerebral hematoma (0.8%), subarachnoid hemorrhage in 8 (1.1%) and cerebral contusion in 22 (3.1%) cases]. Seventy-two (10.1%) patients had cranial fractures [linear fractures in 63 (8.9%); depressed fractures in 6 (0.8%) and basilar skull fractures in 3 (0.4%) cases]. Hundred and twenty-three (17.4%) patients were hospitalized. Seventeen (2.4%) cases were operated. A total of 7 (1.4%) cases exited (Figure 1). When all cases were evaluated at the 6th month after trauma, neurological sequelae were detected in 14 (1.7%) patients including cases with muscle paralysis (n: 8; 1%), strabismus (n:3; 0.4%) , hearing loss (n:1; 0.1%) had, speech impairment (n:1; 0.1%) , vision and hearing loss (n:1 ;0.1%) .

Sixty-five (33.8%) out of the 192 patients aged ≤ 2 years who were admitted to the emergency department due to head trauma had undergone CT. Intracranial injury was detected in 23 (34.5%) patients (Table 2). Among children aged ≤ 2 years, vomiting, abnormal respiratory pattern (tachypnea, bradypnea, abnormal breathing, apnea, etc.), focal neurological findings and multiple injuries were more common in cases with traumatic brain injury ($p < 0.05$). Additionally, GCS and PTS were lower in cases with abnormal CT ($p < 0.05$) (Table 2).

When patients with skull fractures were evaluated, only 6 patients with scalp hematoma were found to have fractures. There was no statistically significant relationship between the size of the scalp hematoma and the presence of fracture ($p > 0.05$). When the relationship between the location of scalp hematoma and the presence of fracture was evaluated, no fractures were detected in any

Table 2. Comparison of the cases with traumatic brain injury or not according to the CT in children ≤ 2 years old

	All patients			Minor head trauma		
	Traumatic brain injury in CT n=23	Normal CT n=42	p	Traumatic brain injury in CT n= 13	Normal CT n= 41	p
Girls, n (%)	10 (43.5)	22 (52.4)	0.670	6 (46.2)	21 (51.2)	0.890
Mean age, month, mean \pm standard deviation	11.5 \pm 7.4	13.2 \pm 5.8	0.800	12.0 \pm 7.9	13.0 \pm 5.7	0.780
Seizure, n (%)	2 (8.2)	5 (11.9)	0.670	2 (15.4)	4 (9.8)	0.778
Vomiting, n (%)	4 (17.4)	21 (50)	<0.001	3 (23.1)	21 (51.2)	0.556
Fever, n (%)	1 (4.3)	1 (2.4)	0.800	0	1 (2.4)	0.560
Pulse abnormality, n (%)	7 (30.4)	5 (1.9)	0.344	0	4 (9.8)	0.110
Respiratory abnormality, n (%)	4 (17.4)	1 (2.4)	0.032	0	1 (2.4)	0.890
Blood pressure abnormality, n (%)	3 (13)	5 (11.9)	0.900	0	4 (9.8)	0.552
Scalp hematoma, n (%)	10 (43.5)	16 (38.1)	0.776	4 (30.8)	16 (39)	0.889
Small scalp hematoma, n (%)	2 (8.2)	3 (7.1)	0.343	1 (7.7)	3 (7.3)	0.900
Medium scalp hematoma, n (%)	3 (13)	6 (14.3)	0.567	1 (7.7)	6 (14.6)	0.098
Large scalp hematoma, n (%)	5 (21.7)	7 (16.7)	0.455	2 (15.4)	7 (17.1)	0.670
Focal neurological sign, n (%)	0	2 (4.8)	<0.001	0	2 (14.9)	0.078
Multiple injuries, n (%)	5 (21.7)	1 (2.4)	<0.001	1 (7.7)	0	0.340
GCS, median (IQR)	11 (8-15)	15 (13-15)	<0.001	15 (14-15)	15 (14-15)	0.890
PTS, median (IQR)	7 (3-11)	10 (8-12)	<0.001	11 (10-12)	10 (10-12)	0.894

CT: Computed tomography; GCS: Glasgow Coma Score PTS: Pediatric Trauma Score; IQR: interquartile range

of the patients with frontal and occipital hematoma, while linear fractures were detected in 2 of the 11 patients with parietal scalp, and in 2 of the 4 patients with temporal scalp hematomas, while basilar fracture were detected in 1 patient ($p<0.001$).

Hundred and eighty-one out of 192 (94.3%) patients aged ≤ 2 years who were admitted to the emergency department due to head trauma had minor head trauma. In this group, 54 (29.8%) cases had CT. Traumatic injuries (skull fractures in 12, subdural hematoma in 1, and cerebral edema in 1 case) were detected in 13 (24.1%) cases. In this group, no parameters were significant compared to pathologic findings (if any) detected in CT ($P>0.05$). Three (1.7%) patients with minor head trauma were operated. Neurological sequelae were not detected in any of the cases with minor head trauma (Table 2).

Seven (3.6%) out of the 192 patients aged ≤ 2 years old who were admitted to the emergency department due to head trauma were operated. The mean age (14.1 ± 6.3 months vs 8.7 ± 6.2 months; $p= 0.03$), GCS (11 vs 15; $p<0,001$) and PTS (8 vs 10; $p<0.001$) were comparatively lower in patients aged ≤ 2 years. Four children (2.1%) had neurological sequelae at the end of the 6th month. Focal neurological signs and multiple injuries were more common ($p<0.05$); GCS and PTS were lower ($p<0.05$) in cases with neurological sequelae (Table 3).

Hundred and fifty-five (29.5%) out of 515 patients aged >2 years who were admitted to the emergency department due to head trauma had undergone CT. Traumatic injury was detected in 77 (49.7%) patients. Vomiting and focal neurological signs were more common in those with abnormal CT group. GCS and PTS were lower in patients with traumatic brain injury ($p<0.05$) (Table 4).

Table 3. Comparison of children ≤ 2 years old in terms of surgical treatment and development of neurological sequelae

	Surgical treatment (+) n: 7	Surgical treatment (-) n: 185	p	Neurological sequelae (+) n= 4	Neurological sequelae (-) n= 188	p
Girl, n (%)	1 (14.2)	81 (43.8)	0.065	1 (25)	81 (43.1)	0.780
Mean age, month, mean \pm standard deviation	8.7 ± 6.2	14.1 ± 6.3	0.030	15.2 ± 4.8	13.8 ± 6.4	0.087
Seizure, n (%)	0	7 (3.9)	0.654	0	7 (3.7)	0.590
Vomiting, n (%)	1 (14.2)	30 (16.2)	0.890	0	31 (16.5)	0.060
Pulse abnormality, n (%)	2 (28.6)	19 (10.3)	0.344	3 (75)	18 (9.5)	0.051
Respiratory rate abnormality, n (%)	1 (14.2)	5 (2.7)	0.760	2 (50)	4 (2.1)	0.055
Blood pressure abnormality, n (%)	1 (14.2)	11 (5.9)	0.560	2 (50)	10 (5.3)	0.780
Scalp hematoma, n (%)	2 (28.6)	54 (29)	0.060	2 (50)	54 (28.7)	0.340
Small scalp hematoma, n (%)	0	23 (12.4)	0.450	1 (25)	22 (11.7)	0.600
Middle scalp hematoma, n (%)	2 (28.6)	18 (9.7)	0.235	1 (25)	19 (10.1)	0.560
Large scalp hematoma, n (%)	0	13 (7)	0.110	0	13 (6.9)	0.070
Focal neurological sign, n (%)	0	37 (20)	0.340	2 (50)	4 (2.1)	<0.001
Multiple injuries, n (%)	0	6 (3.2)	0.980	2 (50)	11 (5.9)	<0.001
GCS, median (IQR)	11 (9-14)	15 (13-15)	<0.001	7 (5-9)	15 (13-15)	<0.001
PTS, median (IQR)	8 (5-9)	10 (8-12)	<0.001	1 (5-9)	10 (8-12)	<0.001

CT: Computed tomography; GCS: Glasgow Coma Score PTS: Pediatric Trauma Score; IQR: interquartile range

Table 4. Comparison of the cases with head trauma in children >2 years old

	Traumatic brain injury in CT n= 78	Normal CT n= 77	P	Operation (+) n: 10	Operation (-) n: 505	p	Neurological sequelae (+) n: 10	Neurological sequelae (-) n: 505	p
Female gender, n (%)	32 (41)	27 (35.1)	0.440	3 (30)	178 (35.2)	0.567	3 (30)	178 (35.2)	0.456
Loss of consciousness, n (%)	26 (33.3)	25 (32.5)	0.901	5 (50)	50 (9.9)	<0.001	4 (40)	51 (10.1)	<0.001
Seizure, n (%)	7 (8.9)	7 (10.9)	0.980	1 (10)	13 (2.6)	0.785	1 (10)	13 (2.6)	0.233
Vomiting, n (%)	32 (41)	44 (57.1)	0.040	3 (30)	87 (17.2)	0.125	2 (20)	88 (17.4)	0.098
Fever, n (%)	0	2 (2.6)	0.152	1 (10)	11 (2.2)	0.343	3 (30)	10 (1.9)	<0.001
Pulse abnormality, n (%)	7 (8.9)	2 (2.6)	0.095	1 (10)	29 (5.7)	0.451	2 (20)	27 (5.3)	<0.001
Respiratory abnormality, n (%)	12 (15.4)	8 (10.4)	0.356	1 (10)	31 (6.1)	0.123	3 (30)	29 (5.7)	<0.001
Blood pressure abnormality, n (%)	9 (11.5)	10 (12.9)	0.780	5 (50)	141 (27.9)	0.065	2 (20)	144 (28.5)	0.065
Small size scalp hematoma, n (%)	28 (35.9)	25 (32.5)	0.650	2 (20)	57 (11.3)	0.554	0 (0)	59 (11.7)	0.655
Medium size scalp hematoma, n (%)	8 (10.2)	7 (10.9)	0.960	0	63 (12.5)	0.041	1 (10)	62 (12.3)	0.076
Large size scalp hematoma, n (%)	9 (11.5)	11 (14.3)	0.370	3 (30)	20 (3.9)	0.022	1 (10)	22 (4.4)	0.230
Focal neurological sign, n (%)	8 (10.2)	2 (2.6)	0.041	5 (50)	50 (9.9)	<0.001	4 (40)	51 (10.1)	<0.001
Multiple traumas, n (%)	19 (24.4)	12 (15.6)	0.175	1 (10)	13 (2.6)	0.760	1 (10)	13 (2.6)	0.330
Age, month, mean± standard deviation	74.5 ± 35.6	73.4 ± 38.8	0.721	89.7± 50.7	76.6±37	0.066	74.4±26.8	76.9± 7.5	0.890
GCS, median (IQR)	12 (10-14)	14 (11-15)	<0.001	11 (10-13)	15 (13-15)	<0.001	11 (10-14)	15 (13-15)	<0.001
PTS, median (IQR)	10 (3-9)	12 (11-12)	<0.001	9 (7-10)	11 (10-12)	<0.001	4 (6-12)	12 (11-12)	<0.001

CT: Computed tomography; GCS: Glasgow Coma Score PTS: Pediatric Trauma Score; IQR: interquartile range

Ten (1.9%) cases older than two years were operated. Post-traumatic loss of consciousness ($p<0.001$), medium and large scalp hematoma ($p= 0.04$ and $p=0.02$) were more common in children undergoing operation. GCS ($p<0.001$) and PTS ($p=0.001$) were lower in patients who needed surgery (Table 4).

Neurological sequelae were detected in 10 (1.9%) of 515 patients aged >2 years after 6 months. Posttraumatic loss of consciousness ($p<0.001$), abnormal pulse rate ($p<0.001$), abnormal blood pressure ($p<0.001$), respiratory abnormality ($p<0.001$), fever ($p<0.001$), and existence of focal neurological finding ($p<0.001$) were more

common, while GCS ($p < 0.001$) and PTS ($p < 0.001$) were lower.

Four hundred and eighty-two (93.6%) out of 525 patients aged > 2 years had mild head trauma. Of these, 123 (25.5%) underwent CT and 52 (42.3%) had traumatic brain injury. Only PTS was significantly lower in patients with mild head trauma who had traumatic brain injury ($p = 0.01$). Of these patients, 5 (1%) were operated and 4 (0.8%) had neurological sequelae.

DISCUSSION

In our study, more than 700 pediatric head traumas were evaluated prospectively. Nearly three-quarters of cases were over two years old, and the most frequent hospital admission occurred in July. The most common cause of head trauma was simple falls. Traumatic brain injury was detected in 14.3% of all pediatric head trauma cases. Of these, 2.4% were operated and mortality was less than 1%. Neurological sequelae were detected in 1.9% of survivors. The presence of vomiting, abnormality in vital findings, focal neurological findings, multiple traumas, low GCS and PTS levels, middle / large size scalp hematoma, parietal and/or temporal scalp hematomas were important predictors for clinical outcomes.

The vast majority of head traumas in children is due to falls from a height followed by traffic and bicycle accidents.^{1,2} The results of our study were similar with the literature. In more than half of the cases, the cause of head trauma was fall from a height, followed by traffic and bicycle accidents. Due to the characteristics of the summer season, the pediatric traumas occurred mostly in July.

Traumatic brain injury in CT is detected between 3-5% of children under two years of age with minor head traumas. Clinically significant head trauma requires surgery in 1% and 0.2% of the cases.^{3,8} The incidence of traumatic brain injury in cases aged > 2 years with minor head traumas ranges between 3-7%. Clinically significant head trauma requires surgery in 1% and 0.1-0.6% of the cases.^{3,8,9} When GCS decreased, the risk of

traumatic brain injury increases.^{8,9} In our study, the rates of brain injury and the need of surgery were about twice of the literature. Less than 1% of the cases deceased. About 2% of the children had neurological sequelae. The different results obtained may be associated with the characteristics of the countries in which the studies were conducted. Publications in the literature are usually carried out in the developed western countries. The hospital where our study was conducted serves to the lowest socioeconomic region of Izmir, Turkey's third largest city. This may be the reason why traumas are more frequent and more severe.

Change of consciousness in the emergency department, loss of consciousness after trauma, headache and vomiting are common findings in children presenting with head trauma.^{10,11} Clinical signs indicating abnormal level of consciousness such as agitation, lethargy, and $GCS < 15$ are the strongest indicators of traumatic brain injury.³ One of the most serious pathological consequences of head trauma is increased intracranial pressure. Vomiting, headache, low GCS, focal neurological findings, abnormalities in vital findings are important clinical indicators for increased intracranial pressure.¹² In our study, vomiting, respiratory abnormality, focal neurological findings, low levels of GCS and PTS were more common in traumatic brain injuries. Similarly, other than vomiting, the same findings were more frequent in patients with neurological sequelae. In other words, clinical signs pointing to pathology in CT also predict long-term prognosis.

Especially in infants, large scalp hematoma, especially hematoma of the temporal or parietal regions is considered one of the important indicators of traumatic brain injury.¹³ In our study, the temporal or parietal scalp hematomas in children ≤ 2 years old were more often accompanied by cranial fracture. However, no risk factors related to hematoma size were detected in this age group. In those over two years old, the large size of the hematoma was an indicator of a skull fracture.

In children affected by blunt high-energy trauma, PTS, measured in the emergency department, is a good marker in predicting the need for critical intervention and the risk of mortality. However, considering all traumas, it has a moderate effectiveness in predicting hospitalization.¹⁴ PTS expresses the level of consciousness, age of the patient, skeletal injury level and airway patency by one number.⁵ In our study, PTS was found as an effective scoring system in predicting traumatic brain injury, the risk for surgery and neurological sequelae in all age groups.

In conclusion, although head trauma is common in children, the risk of related death and neurological sequelae is generally low. Physical examination findings, GCS and PTS levels are useful tools for predicting short- and long-term consequences of pediatric blunt head traumas.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Tepecik Hospital Education and Scientific Commission as a thesis study.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Informed consent form was received from the participant parents.

REFERENCES

1. <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars> (Accessed on July 14, 2020).
2. Surveillance report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Centers for Disease Control and Prevention, 2014. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/TBI-Surveillance-Report-FINAL_508.pdf (accessed April 22, 2020).
3. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al.: Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet*. 2009;374(9696):1160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61558-0
4. Bressan S, Romanato S, Mion T, Zanconato S, Da Dalt L. Implementation of adapted PECARN decision rule for children with inör head injury in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2012;19(7):801-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01384.x.
5. Furnival RA, Schunk JE. ABCs of scoring systems for pediatric trauma. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15(3):215-23. doi:10.1097/00006565-199906000-00013
6. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG; WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004;(43 Suppl):113-25. doi: 10.1080/16501960410023877.
7. Bin SS, Schutzman SA, Greenes DS. Validation of a clinical score to predict skull fracture in head-injured infants. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):633-9. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181ef0440
8. Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, et al; Pediatric Emergency Research Canada (PERC) Head Injury Study Group. CATCH: a clinical decision rule minor use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ*. 2010;182(4):341-8. doi: 10.1503/cmaj.091421
9. Da Dalt L, Marchi AG, Laudizi L et al. Predictors of intracranial injuries in children after blunt head trauma. *Eur J Pediatr*. 2006;165(3):142-8. doi: 10.1007/s00431-005-0019-6
10. Pandor A, Goodacre S, Harnan S, et al. Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: a systematic review and an economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(27):1-202. doi: 10.3310/hta15270.
11. Lee LK, Monroe D, Bachman MC, et al. Isolated loss of consciousness in children with minor blunt head trauma. *JAMA. Pediatr* 2014; 168:837-47. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.361.
12. Miller Ferguson N, Shein SL, Kochanek PM, et al. Intracranial Hypertension and Cerebral Hypoperfusion in Children with Severe Traumatic Brain Injury: Thresholds and Burden in Accidental and Abusive Insults. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(5):444-50. doi: 10.1097/PCC.0000000000000709.
13. Schutzman SA, Nigrovic LE, Mannix R. The Infant Scalp Score: A Validated Tool to Stratify Risk of Traumatic Brain Injury in Infants With Isolated Scalp Hematoma. *Acad Emerg Med*. 2020. doi: 10.1111/acem.14087.
14. Anil M, Saritaş S, Bıçlıoğlu Y, Gökalp G, Kamit Can F, Anil AB. Pediyatrik Travma Skorunun Çocuk Acil Servisindeki Performansı: İleriye Yönelik Bir Çalışma. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2017;4:1-7. doi: 10.4274/cayd.30074

Çocuklarda Salmonella Enfeksiyonları: Klinik Özellikler ve Antibiyotik Direnç Profilinin Yıllara göre Değişimi

Salmonella infections in children: Change of Clinical Characteristics and Antibiotic Resistance Pattern during Years

Kamile Ötiken Arıkan[®], Gülsüm Biten Güven[®]

Cite as: Ötiken Arıkan K, Biten Güven G. Çocuklarda salmonella enfeksiyonları: klinik özellikler ve antibiyotik direnç profilinin yıllara göre değişimi. Forbes J Med. 2021;2(2):87-91.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir hastanede Salmonella enfeksiyonu tanısı alan çocuk hasta sayısının son 10 yıldaki değişimini ve antibiyotik direnç profilini incelemektir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmada, Ocak 2009 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi e ateş ve/veya akut gastroenterit kliniği ile başvuran ve Salmonella üremesi olan 18 yaş altı çocuk hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri, Salmonella suşlarının serotip dağılımı, antibiyotik direnç profili kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 48,5 ay (4-191 ay) olan 68 (%50)'i kız, 68 (%50)'i erkek (K/E: 1) olan toplam 136 hasta dâhil edilmiştir. Salmonella izolatlarının 13 (%9,6)'ü bir yaş altında, 85 (%62,5) beş yaş altında, 51 (%37,5) beş yaş üstünde izole edilmiştir Salmonella üremesi olan örneklerinin 128 (%94,1)'i gayta kültüründen, 5 (%3,7)'i idrar kültüründen, 3 (%2,2)'ü, kan kültüründen izole edilmiştir. Salmonella üremesi saptanan hasta sayısı 2008-2013 yılları arasında 50 (%36,8) iken, 2014-2019 yılları arasında 86 (%63,2) olarak saptanmıştır. En sık izole edilen serogrup A (%25,7) olmak üzere, serogrup B (%3,7), serogrup C (%0,7), serogrup D (%1,5) de izole edilmiştir. İzole edilen Salmonella türlerinde ampisilin direnci %15,4, trimetoprim sulfametaksazol direnci %5,1, siprofloksasin direnci %3,7, sefotaksim direnci %2,2, seftriakson direnci %1,5, levofloksasin direnci %0,7 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Son 5 yılda Salmonella enfeksiyonlarında artış dikkat çekmiştir. Akut gastroenterit ile başvuran çocuk hastalarda özellikle kanlı-mukuslu ishal var ise Salmonella enfeksiyonları akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Salmonella spp. enfeksiyonları, serogrup, antibiyotik direnci, akut gastroenterit

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate change of Salmonella infections and antibiotic resistance of patterns in the last 10 years in a tertiary pediatric carecenter in Turkey.

Method: In this cross-sectional t study, pediatric patients under 18 years old with complaints of fever and/or acute gastroenteritis and culture positivity of Salmonella spp between January 2009 and July 2019 were included. Clinical characteristics, antibiotic susceptibility tests were recorded.

Results: Totally 136 patients, 68 (50%) male with a median age of 48.5 months (4-191) were included. Thirteen (9.6%) Salmonella spp were isolated from patients under 1 year old, eighty five (62.5%) under 5 years-old, fifty one (37.5%) above 5 years old of age. Salmonella spp were isolated from stool culture (n=128, 94.1%), from urine culture (n=5, 3.7%), 3 (2.2%) from blood culture. Fifty (36.8%) Salmonella spp were isolated between years of 2008-2013, eighty six (63.2%) between years of 2014-2019. The most commonly isolated serogroup was serotype A (25.7%), and serogroup B (3.7%), serogroup C (0.7%) and serogroup D (1.5%) respectively. Antibiotic resistance of Salmonella spp were as follows ampicillin (15.4%), trimethoprim sulfamethaxazole (5.1%), ciprofloxacin (3.7%), cefotaxim (2.2%), ceftriaxone (1.5%), levofloxacin (0.7%) respectively.

Conclusions: Increase in cases with Salmonella spp in the last 5 years was noticed. Salmonella infection must be kept in mind in case of acute gastroenteritis, especially in mucous and bloody cases, in children.

Keywords: Salmonella spp. infections, serogroup, antibiotic resistance, acute gastroenteritis

Received/Geliş: 11.02.2021
Accepted/Kabul: 22.06.2021
Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:
Kamile Ötiken Arıkan
SBÜ. İzmir Behçet Uz Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk
Enfeksiyon Kliniği
✉ kamilearikan15@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1610-4395

G. Biten Güven 0000-0002-9645-1417
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji Ünitesi



GİRİŞ

Akut gastroenteritler tüm dünyada beş yaş altı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Yaklaşık olarak yıllık 1,6 milyar gastroenterit olgusu, her çocukta 2-3 episod olmak üzere rapor edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, bakteriyel akut gastroenterit etkenleri çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.¹⁻⁴

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyada her yıl 11-21 milyon tifo olgusu ve 128.000–161.000 tifo ilişkili ölüm görülmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur.^{5,6}

Gelişmekte olan ülkelerde Salmonella, Shigella, Escherichia coli çocuklarda sık görülen bakteriyel akut gastroenterit nedenlerindedir. Salmonella türleri Enterobacteriaceae ailesine ait Gram negatif çomaklardır. Salmonella bongori and Samonella enterica türlerinin günümüzde 2500'ten fazla Salmonella serotipi mevcuttur. Tifo (enterik ateş), Gram negatif bir basil olan S. typhi tarafından oluşturulur. Dünya genelinde tifoidal olmayan Salmonella enfeksiyonlarının 2000'li yılların ortalarından beri arttığı bildirilmektedir. İnsanda hastalığa yol açan serotiplerin çoğu, A'dan E'ye kadar olan alt tiplerin arasında yer alır. Salmonella enfeksiyonları ulusal bildirim zorunlu hastalıklar arasındadır, ancak çocukluk yaş grubunda istatistiksel veriler kısıtlıdır.⁷⁻¹¹

Dirençli şuşlar ile ortaya çıkan enfeksiyonlarda yineleme sıklığı ve komplikasyonlar ampirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Bu nedenle direnç durumunu periyodik aralıklarla gözden geçirmek yararlı olacaktır. Salmonella enfeksiyonları çocukluk yaş grubunda daha ağır seyredebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, çocuk yaş grubunda, Salmonella enfeksiyonlarının görülme sıklığını belirlemeyi, son 10 yıldaki olgu sayısının değişimini ve izolatların antibiyotiklere direnç durumunu belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2009 ve Temmuz 2019 tarih-

leri arasında, ateş ve/veya akut gastroenterit kliniği ile başvuran ve gönderilen kan, idrar ve/veya gayta kültüründe Salmonella spp üremesi olan 18 yaş altı çocuk hastalar dâhil edildi. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri, üreyen izolatin antibiyotik direnç profili kaydedildi.

Laboratuvara kabul edilen örnekler Hectoen agar ya da SS agar, EMB agar ve %5 koyun kanlı agara ekilmiş, 37 derecede 24 saatlik inkübasyondan sonra laktoz negatif ve hidrojen sülfür üreten kolonilerin identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 Compact sistemi (bioMérieux, Fransa) ile yapılmış ve ticari antiserumlar (Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi, Türkiye) kullanılarak somatik (O) ve flajellar (H) antijenler açısından serotipleme yapılmıştır. Tüm ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, siprofloksasin, seftriakson, sefotaksim disklerine karşı duyarlılıkları, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" disk difüzyon yöntemiyle hesaplanmıştır⁶. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) CLSI mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirilmiştir.⁷ Kontrol şuş olarak Escherichia coli ATCC 25922 ve Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) verilerek yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler gruplar arasında Student's T testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için 29.5.2019 tarihli, 43278876-929 No.lu etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya ortanca yaşı 48,5 ay (4-191 ay) olan 68 (%50)'i kız ,68 (%50)'i erkek (K/E:1) olan toplam 136 hasta dâhil edilmiştir. Salmonella izolatlarının 13 (%9,6)'ü bir yaş altında, 85 (%62,5)'i beş yaş altında, 51 (%37,5)'i beş yaş üstünde izole edilmiştir (Tablo 1). Üç ayın altında Salmonella üremesi olan vaka saptanmamıştır. Salmonella kültür üremeleri en sık yaz (n=53, %39) ve ilkbahar (n=40, %29,4) mevsimlerinde olmak üzere sonbahar (n=25, %18,4) ve kış (n=18, %13,2) aylarında da saptanmıştır. Salmonella üremeleri en sık Ağustos (%16,2) ve Temmuz (%13,2) aylarında saptanmıştır. Salmonella spp üremesi olan örneklerinin 128 (%94,1)'i gayta kültüründen, 5 (%3,7)'i idrar kültüründen, 3 (%2,2)'ü kan kültüründen izole edilmiştir. Bir yaş altındaki 13 hastanın hepsinde yalnızca gayta kültüründe üreme olmuştur. Beş yaşın altındaki 85 hastadan, 1 hastanın idrar kültüründe Salmonella üremesi olmuştur,

geriye kalan 84 hastanın gayta kültüründe üreme olmuştur. Beş yaşın üstündeki 51 hastanın 3 (%5,9)'ünde kan kültüründe, 4 (%7,8)'ünde idrar kültüründe, 44 (%86,3)'ünde gayta kültüründe Salmonella üremesi olmuştur. Salmonella üremesi olan izolatların 33 (%24,3)'ü, yatan hastalardan, 133 (%75,7)'ü ayaktan takip edilen hastalardan izole edilmiştir. Hastaların başvuru yakınmaları sırasıyla; en sık kanlı ve mukuslu ishal (n=110, %80,9), karın ağrısı (n=19, %14), ateş ve ishal (n=5, %3,7), ateş ve febril konvulsiyon (n=2, %1,5) olarak saptanmıştır. Yıllara göre son 5 yılda tüm yaş gruplarında Salmonella enfeksiyonu olgu sayılarının arttığı saptanmıştır (Figür 2). Salmonella üremesi saptanan hasta sayısı 2008-2013 yılları arasında 50 (%36,8) iken, 2014-2019 yılları arasında 86 (%63,2) olarak saptanmıştır. En sık izole edilen serogrup A (%25,7) olmak üzere, serogrup B (%3,7), serogrup C (%0,7), serogrup D (%1,5)'de izole edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Salmonella enfeksiyonu olan çocuk hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	0-1 yaş	1-5 yaş	>5 yaş
n (%)	13 (9,6)	72 (52,9)	51 (37,5)
yaş (ay)**	8±2,66	37,7±13,1	103,6±37,6
Başvuru yakınması			
Gastroenterit	11 (84,6)	57 (79,2)	42 (82,4)
Septisemi	1 (7,7)	4 (5,6)	0 (0)
Febri konvulsiyon ve gastroenterit	1 (7,7)	1 (1,4)	0 (0)
Karın ağrısı	0 (0)	10 (13,9)	9 (17,6)
Klinik örnekler			
Gayta kültürü	13 (100)	71 (98,6)	44 (86,3)
İdrar kültürü	0 (0)	1 (1,4)	4 (7,8)
Kan kültürü	0(0)	0 (0)	3 (5,9)

*n (%)

**ortalama±standart deviasyon

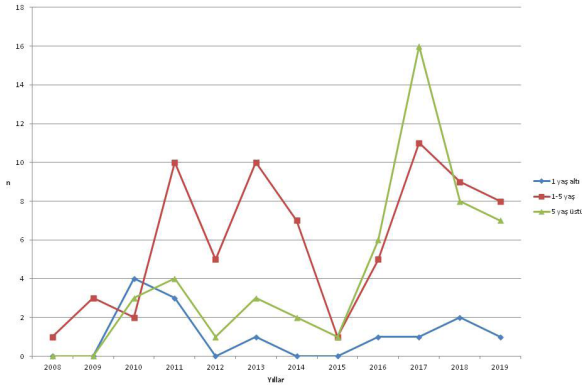
Tablo 2. Salmonella şuşlarının serotip ve serogrup dağılımı

Serotip	n (%)
Salmonella ser Typhi	1 (0,7)
Salmonella ser Enteritidis	42 (31,7)
Serogrup A	35 (25,7)
Serogrup B	5 (3,7)
Serogrup C	1 (0,7)
Serogrup D	2 (1,5)
Tiplendirilemeyen	92 (67,6)

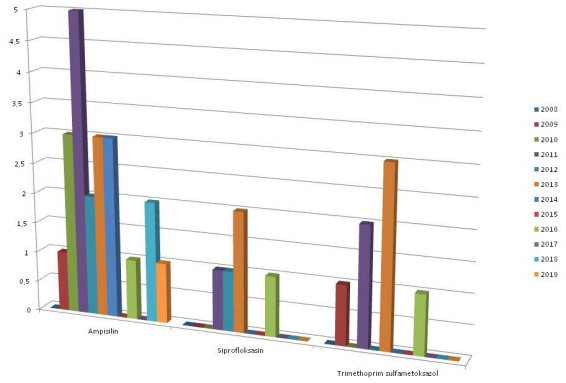
Salmonella bakteriyemisi saptanan uzamış ateşi yakınması olan 5 hastaya ve 1 yaş altında gastroenterit nedeniyle yatış gerektiren 7 hastaya ampirik antibiyotik tedavisi verilmiştir. İzole edilen Salmonella türlerinde ampisilin direnci %15,4, trimetoprim sulfametaksazol direnci %5,1, siprofloksasin direnci %3,7, sefotaksim direnci %2,2, seftriakson direnci %1,5, levofloksasin direnci %0,7 olarak saptanmıştır. Gayta kültüründen izole edilen Salmonella izolatlarının %17,6'sı ampisiline, %7,7'si levofloksasine, %7,6'sı trimetoprim sulfametaksazole, %7,2'si sefotaksime, %4'ü klo-ramfenikole, %3,2'si siprofloksasine, %1,8'si seftriaksona dirençli olarak bulunmuştur. Kan kültüründen izole edilen Salmonella izolatlarının hepsi siprofloksasine dirençli olarak bulunmuştur. Salmonella serogrup A izolatlarında diğer gruplara göre antibiyotik direnci daha yüksek olarak bulunmuştur. Salmonella serogrup A izolatlarında ampisilin direnci %12,5, siprofloksasin direnci %5,7, trimetoprim sulfametoksazol direnci %5 olarak bulunmuştur (Figür 2).

TARTIŞMA

Salmonella enfeksiyonlarının insidansı toplumun sahip olduğu bazı sosyoekonomik parametrelerle, temiz su kaynaklarına, hijyen durumuna, gıda



Figür 1. Yıllara ve yaş gruplarına göre Salmonella üremelerinin değişimi.



Figür 2. Yıllara göre ampisilin, siprofloksasin ve trimetoprim sulfametoksazol antibiyotik direnci profilinin değişimi.

üretim koşulları ile değişebilmektedir ve gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altında önemli bir gastroenterit nedenidir. Salmonella'lar gelişmekte olan ülkelerde önemli patojenlerdedir, ancak son 20 yıl içerisinde dünya genelinde hazır gıdaların tüketimine bağlı olarak Salmonella enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde de artış göstermektedir.^{10,11} Bu çalışmada da son 5 yılda tüm yaş gruplarında olgu sayısında artış dikkat çekmiştir.

Salmonella enfeksiyonunun yaşa özgü atak hızı 1 ile 4 arasında en yüksektir. Bizim çalışmamızda da en çok olgu 5 yaş altında (%62,5) görülmele beraber, Salmonella izolatlarının %9,6'sı 1 yaş altında, %37,5'i 5 yaş üstünde izole edilmiştir. Salmonella suşları, çocukluk yaş grubunda klinik olarak en sık gastroenterit tablosuna neden olmaktadır.^{11,12} Çalışmamızda, kan kültüründen Salmonella spp izole edilen hastaların hepsi 5 yaş üstü gruptaydı ve diğer tüm hastalar gastroenterit kliniği ile başvurmuşlardır. Son yıllarda tifo insidansının giderek azaldığı, buna karşın Salmonella gast-

roenteritlerinde artış olduğu gözlenmektedir. Özellikle son 15-20 yılda dünyanın hemen her bölgesinde farklı Salmonella serotiplerinin yol açtığı gıda kaynaklı enfeksiyonlar dikkat çekmektedir. Yalnızca 1 hastanın gayta kültüründe Salmonella typhi izole edilmiş, diğer izolatlar tifoidal olmayan Salmonella suşları olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen gayta kültüründe Salmonella üremesi olan tüm hastalar kanlı, mukuslu ishal yakınması ile başvurmuştur. 2009 yılında yayınlanan bir makalede, Türkiye'de kanlı ishal ve kansız sulu ishal ile başvuran çocuklar değerlendirildiğinde, en sık salmonella türlerinin izole edildiği bildirilmiştir.⁶ Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, çeşitli bölgelerden alınan klinik örnekler değerlendirilmiş ve 620 S. enterica izolatından, en sık S. enteritidis (%47,7) izole edilmiştir.⁷ Diğer suşlar ise, S. typhimurium (%34,7), S. paratyphi B (%6), S. typhi (%2,9), S. paratyphi A (%0,2), serogroup C1 (%6,1) ve serogroup C2 (%2,4) olarak bildirilmiştir.⁷ Çalışmamızda, tiplendirilebilen Salmonella izolatlarından en sık serogrup A saptanmıştır.

Taşıyıcılık süresini uzatabileceğinden ve antibiyotik direncini arttırabileceği için Salmonella gastroenteritlerinin tedavisinde, 3 ayın altında olmayan çocuklara antibiyotik kullanımı önerilmez. Ancak, kendiliğinden düzelmenin olmadığı yüksek ateşle seyreden olgularda, hastaneye yatmayı gerektiren ağır ishallerde, immün yetmezliği olan hastalarda antibiyotik tedavisi önerilir.⁴ Salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla ampisilin ve trimetoprim/sülfometoksazol kullanılır. Bu antibiyotiklere direnci varlığında veya sistemik Salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Çalışmamızda, izole edilen Salmonella türlerinde ampisilin direnci %15,4, kloramfenikol %2,9, trimetoprim sulfametoksazol direnci %5,1, sefotaksim direnci %2,2, seftriakson direnci %1,5, siprofloksasin direnci %3,7, levofloksasin direnci %0,7 olarak saptanmıştır. Türkiye'de 2012 yılında yayınlanan, çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, ampisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson ve siprofloksasin direnci sırayla %25,8, %18,2, %7,0, %4,7 ve %0,3 olarak saptanmıştır.¹² Çalışmamızda ampisilin, kloramfenikol, trimet-

hoptim sulfametaksazol, seftriakson direnci daha az, siprofloksasin direnci daha yüksek olarak saptanmıştır. Özellikle son zamanlarda insan ve hayvanlarda antibiyotiklerin geniş kullanımına bağlı olarak çok sayıda antibiyotiğe dirençli Salmonella suşlarının ortaya çıkması, tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçimini güçleştirmektedir.

Çalışma sonucunda, Salmonella izolatlarının son 5 yılda ampisilin ve trimethoprim direncinde artış dikkati çekmiştir. Tüm dünyada, Salmonella izolatlarının kloramfenikole direnç gelişimi sonrasında, ampisilin ve trimethoprim- sulfametoksazol tedavilerinin yaygın kullanımı ile bu antibiyotiklere de direnç gelişimi olmuştur.¹³

Salmonella üremesi olan hastaların %24,3'ü yatan hastalardan izole edilmiştir. Bu oranın hiç azımsanmayacak ölçüde oluşu, bir yandan hastaların belirtilerinin ayaktan takip edilebilecek kadar hafif olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, Salmonella ilişkili enfeksiyonlarda yıllar içerisinde artma eğilimi dikkat çekmektedir. Ülkemizdeki olgularda saptanan Salmonella izolatlarında serogrup tayini ve antibiyotik direnç profili çalışılması epidemiyolojik verilerin oluşturulması açısından yararlı olacaktır. Bu çalışma, retrospektif olarak yapılmış olduğu için bazı kısıtlamaları vardır. Salmonella enfeksiyonları hastaneye yatış gerektirebilecek kadar invazif olma olasılığı olan, son yıllarda giderek artan oranlarda rapor edilen önemli bir etkidir. Pediatrik yaş grubunda Salmonella enfeksiyonları, serogrup tayini, antibiyotik direnç profili ile ilgili daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (24.05.2019 / 4594)

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma

Ethics Committee Approval: Keçiören Training and Research Hospital (24.05.2019 / 4594)

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Retrospective study

KAYNAKLAR

1. Bhutta ZA. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: 1605-1618.
2. Mead P, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 1999; 5: 607-625. <https://doi.org/10.3201/eid0505.990502>
3. Karsten C, Baumgarte S, Friedrich W, et al. Incidence and risk factors for community-acquired acute gastroenteritis in north-west Germany in 2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 935-943. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0729-1>
4. American Academy of Pediatrics. (Salmonella Infections) In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:695-701.
5. Yurdakök K, Abo Asaker EA, Berkman E. Salmonella gastroenteritis in children. Turk J Pediatr 1998; 40: 69-78.
6. Kuşkonmaz B, Yurdakök K, Yalçın SS, Özmert E. Comparison of acute bloody and watery diarrhea: a case control study. Turk J Pediatr 2009; 51: 133-40.
7. Erdem B, Haşçelik G, Gedikocğlu S, et al. Salmonella enterica serotypes and Salmonella infections: a multicenter study covering ten provinces in Turkey. Mikrobiyol Bul 2004; 38: 173-86.
8. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis 2001; 32: 263-9. <https://doi.org/10.1086/318457>
9. Mason CJ, Longfield RN. Nontyphoidal Salmonella infections. In: GT Strickland. (Ed.) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2000: 484-91.
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380:2197-2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
11. Erdem B, Ercis S, Haşçelik G, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution among Salmonella enterica strains in Turkey, 2000-2002. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 220-225. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-1293-y>
12. Osman Tİ, Yalçın SS, Yurdakök K, Özmert EN, Âdem A, Barış Z, Gür D. Salmonella gastroenteritis in children (clinical characteristics and antibiotic susceptibility): comparison of the years 1995- 2001 and 2002-2008. Turk J Pediatr 2012; 54: 465-473.
13. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. Clin Microbiol Rev. 2015 Oct;28(4):901-37. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-15>

Evaluation of the Relationship of PD-L1 and FOXP3 Expressions With Clinicopathological Parameters in Gastric Carcinomas

Gastrik Karsinomlarda PD-L1 ve FOXP3 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Sevil Sayhan[®], Gulden Diniz[®], Duygu Ayaz[®], Dudu Solakoglu Kahraman[®],
Pınar Ayvat[®], Bulent Calik[®]

Cite as: Sayhan S, Diniz G, Ayaz D, Solakoglu Kahraman D, Ayvat P, Calik B. Evaluation of the relationship of PD-L1 and FOXP3 expressions with clinicopathological parameters in gastric carcinomas. Forbes J Med. 2021;2(2):92-8.

ABSTRACT

Objective: At the time of diagnosis, gastric cancers are generally at an advanced stage and the survival rates are very low. The aim of this study is to determine the prognostic values of PD-L1 expression in gastric carcinomas and to detect the presence of FOXP3- positive Treg cells in tumor microenvironment.

Method: In this study, PD-L1 and FOXP3 expressions were evaluated in 125 patients with gastric carcinoma who had undergone gastrectomy between 2011, and 2015.

Results: The mean age of the patients was 64.18±12.3 years and the patients were followed up for a mean period of 29.6±26.4 months. In only 2 (1.6%) cases there were weak membranous expressions of PD-L1 in tumor cells. PD-L1- positive inflammatory cells were also seen in tumors of 2 (1.6%) cases. There was no significant relationship between PD-L1 expression and survival times (p= 0.690). In 57(45.6%) cases, FOXP3- positive lymphocytes were detected. The number of FOXP3-positive cells ranged between 1 and 55/HPF. There was no statistically significant correlation between the survival times and presence of Tregs (p=0.793). Twenty-two cases (17.6%) were evaluated as HER2-positive. There was a statistical relationship between HER2-positivity and perineural invasion (p=0.006). Statistical significance between survival and some prognostic factors such as nodal metastasis (p=0.004), pT stage (p<0.01) and presence of perineural invasion (p=0.010) was determined.

Conclusion: This study has demonstrated that the PD-L1 positivity was not effective on gastric tumorigenesis. We have found a positive correlation between the presence of Treg inflammatory cells and PD-L1 expression. But this relationship could not be proved by statistical analyses. However since PD-L1 expression was detected in only 4 cases, these findings should be confirmed in larger series.

Keywords: Gastric carcinoma, PD-L1, FOXP3, HER2, prognosis

Öz

Amaç: Mide kanserleri tanı anında genellikle ileri aşamada ve sağ kalım oranları çok düşüktür. Bu çalışmanın amacı mide karsinomlarında PD-L1 ekspresyonunun prognostik değerini belirlemek ve tümör mikro çevresindeki FOXP3 pozitif Treg hücrelerinin varlığını saptamaktır.

Yöntem: Bu çalışmada, 2011-2015 yılları arasında gastrektomi uygulanan 125 mide kanserinde PD-L1 ve FOXP3 ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 64,18±12,3 yıl olup, hastalar ortalama 29,6±26,4 ay takip edildi. Sadece 2 (%1,6) vakada tümör hücrelerinde PD-L1'in zayıf membranöz ekspresyonları vardı. PD-L1 pozitif inflamatuvar hücreler de 2 (%1,6) olguda görüldü. PD-L1 ekspresyonu ile hayatta kalma süreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p = 0,690). Elli yedi (%45,6) vakada FOXP3 pozitif lenfosit tespit edildi. FOXP3 pozitif hücrelerin sayısı 1 ile 55 / BBA arasında değişiyordu. Hayatta kalma süreleri ile Treg varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,793). Yirmi iki olgu (%17,6) Her2 pozitif olarak değerlendirildi. Her2 pozitifliği ile perinöral invazyon arasında istatistiksel ilişki vardı (p=0,006). Sağkalım ile nodal metastaz (p=0,004), pT evresi (p<0,01) ve perinöral invazyon varlığı (p=0,010) gibi bazı prognostik faktörler arasındaki istatistiksel anlamlılık belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma, PD-L1 pozitifliğinin mide tümörigenezi üzerine etkili olmadığını göstermiştir. Treg enflamatuvar hücrelerin varlığı ile PD-L1 ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon bulduk. Ancak bu ilişki istatistiksel analizlerle kanıtlanamadı. Ancak PD-L1 ekspresyonu sadece 4 vakada tespit edildiğinden, bu bulguların daha geniş serilerde doğrulanması gerekir.

Anahtar kelimeler: Gastrik karsinom, PDL-1, FOXP3, HER2, prognoz

Received/Geliş: 02.05.2021

Accepted/Kabul: 22.06.2021

Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Gulden Diniz

Izmir Democracy University,

Pathology Department

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584

S. Sayhan 0000-0003-4783-5550

D. Ayaz 0000-0002-2202-2732

D. Solakoglu Kahraman 0000-0002-4126-5326

Izmir Tepecik Training and Research

Hospital, Pathology Laboratory

P. Ayvat 0000-0002-9941-3109

Izmir Democracy University,

Anesthesiology Department

B. Calik 0000-0002-9054-1446

Izmir Bozyaka Training and Research

Hospital, Surgery Clinics



INTRODUCTION

Gastric carcinomas rank second among the most frequently seen life-threatening cancers in the world. Since at the time of diagnosis 90 % of the cases are in their advanced stages, their survival rates are very low. Interactions among individual factors such as diet, *Helicobacter pylori* (HP) infection, environmental factors, and genetic predisposition lead to the development of gastric carcinoma.¹⁻⁴ Correa's gastric carcinogenesis cascade accepted by many investigators starts with HP infection, and follows a course passing through the stages of superficial gastritis, chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, and finally gastric carcinoma.^{5,6} Amplification of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) results in one of the intrinsic subtypes of gastric carcinomas with specific phenotypes. In gastric carcinoma, HER2 amplification is a negative prognostic factor.¹⁻⁶

The balanced immune response between activator and inhibitor pathways may be disturbed in several malignancies, where the inhibition of the immune system favors tumor progression.⁷ Within the immune system, cytotoxic CD8 (+) and CD4 (+) Th1 T cells, along with their typically produced cytokine IFN- γ , function as the major antitumor immune effector cells, whereas other tumor-associated cells (TAC) are generally recognized as dominant tumor-promoting cells thanks to their expressions of IL-6, TNF, IL-1 β and IL-23.⁸ It has been determined that in advanced stages of malignancies CD4+ helper and CD8+ cytotoxic T cells increase in tumor microenvironment so as to assume an antitumoral role.⁷ But not all T-lymphocytes are antitumor effector cells of the immune system. A subpopulation of CD4+ T cells expressing CD25 and Foxp3, termed as regulatory T cells (Tregs), play a role in promoting growth and progression of tumor cells by inhibiting the immune response against cancer.⁷ FOXP3 is a transcription factor and probably the best marker currently available for identifying natural Tregs in humans.⁹ Presence of FoxP3-positive cells within tumors has been shown to predict worse prognosis in some tumors such as cervical cancer, T-cell lymphoma,

bladder cancer, lung cancer, and breast cancer.

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is a member of the B7 superfamily that contains the most critical costimulatory molecules that regulate T-cell responses.⁹ Programmed cell death protein 1 (PD-1) is expressed on the surface of various immune cells including T-lymphocytes. PD-1 is activated by its ligands, PD-L1 or PD-L2, and expressed by antigen-presenting cells such as macrophages and B-lymphocytes.¹⁰⁻¹² The interaction between PD-L1, and PD-1 attenuates lymphocyte activation, promotes development and function of Tregs, and impairs antitumor T-cell immune response. In summary, the PD-1 pathway plays a major role in the negative regulation of cell-mediated immune responses. Recently, it has been determined that PD-L1, PD-L2, and PD-1 are expressed on several tumor cells.⁹⁻¹²

In this study, we aimed to explore the correlation between PD-L1 and FOXP3+ Tregs in gastric adenocarcinomas and further investigate their associations with clinicopathological features.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective descriptive study, demographic data, and medical information related to 125 cases with gastric carcinoma treated at our institution from 2011 to 2015, including age, and gender of the patients, location, diameter and TNM stage of the tumor were retrospectively evaluated. All cases were also investigated regarding type, and grade of the tumor, lymphovascular, and perineural invasion, and lymph node involvement. This study has been conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the local Ethics Committee of the local Institutional Review Board (2019/1-9).

The paraffin block most suitable for immunohistochemical (IHC) evaluation was selected. Firstly the slide, and then the block were labeled, and cylindrical tissue samples with a diameter of 2 mm were harvested from donor blocks. Then microarray blocks were prepared using mapping and addressing techniques.

IHC tests were performed using the streptavidin-biotin peroxidase method (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, USA). Serial 5- μ m sections were obtained from prepared microarray blocks and placed on slides which were baked overnight at 60°C, dewaxed in xylene, and hydrated with distilled water through decreasing concentrations of alcohol. All slides were treated with heat-induced epitope retrieval procedure in a microwave. In this procedure slides were left for 20 minutes in 10mM/L EDTA buffer at pH 8.0, cooled at room temperature for 20 minutes, and then blocked to retrieve endogenous peroxidase and biotin. Purified monoclonal mouse antibodies against PD-L1 (abcam, ab-205921- pd-11, RabMabAB, clone 28-8, 1:100 dilution) and FOXP3 (Anti-FOXP3 antibody [236A/E7] (ab20034, 1:300 dilution) were used. Two pathologists blinded to clinical characteristics of the patient performed histopathological assessments. Immune reactivity for PD-L1 was evaluated in consideration of both percentage, and intensity of complete membranous staining of tumor cells and cytoplasmic staining of inflammatory cells was also assessed (Figure 1). Immune reactivity for FOXP3 was assessed using a scoring system. FOXP3-positive lymphocytes in tumor microenvironment were counted and categorized as negative (0), weakly (+: 1- 9 cells/HPF), positive (++:10- 50 cells/HPF and strongly (+++: >50 cells/HPF) positive (Figure 2)

In the statistical analysis, for the comparison of the quantitative data chi-square test was used. In

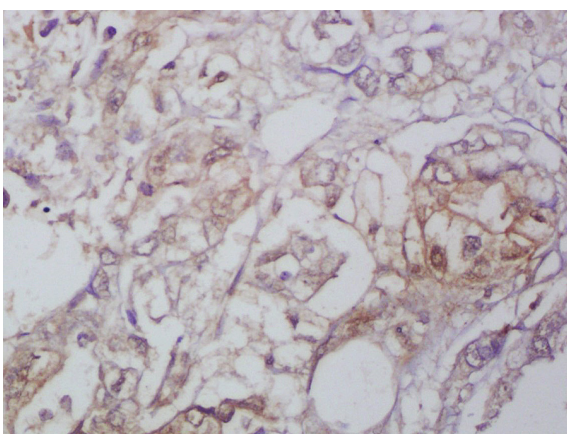


Figure 1: Weakly positive membranous PD-L1 expression in mucinous gastric carcinoma (DABx 400).

the comparison of parametric data independent groups T test, and for nonparametric data Mann-Whitney U test were used. For the comparison of the measurements in more than 2 groups nonparametric Kruskal-Wallis test was utilized. $P \leq 0.05$ was accepted as the level of significance.

RESULTS

In this study 125 patients gastrectomized with the indication of gastric carcinoma were evaluated. The mean age of the patients was 64.18 ± 12.3 years and the patients were followed up for a mean period of 29.6 ± 26.4 months. Gastric carcinomas were localized on cardia in 24 (19.2%), corpus in 58 (46.4%), and antrum/ pylorus in 43 (34.4%) cases. Mean diameter of the tumors was 6.24 ± 3.1 cm (range: 1- 15 cm). Their histopathological subtypes consisted of poorly cohesive (n=42), tubular (n=70), and mixed type (n=13) carcinomas. Local lymph node metastasis was detected in 99 (79.2%) cases. Number of metastatic lymph nodes ranged between 1, and 44 (mean: 7.4 ± 8.5) nodes. Based on TNM classification, the cases were evaluated in categories of T4 (n=36), T3 (n=75), T2 (n=7), T1b (n=7), N0 (n=26), N1 (n=17), N2 (n=31), N3a (n=29), and N3b (n=22). Distant organ metastases were observed in 37 (29.6%) cases. Metastases were localized in liver (n=17), lungs (n=11), peritoneum (n=7), and ovaries (n=2).

Using IHC and FISH methods in combination, 22 cases (17.6%) were evaluated as HER2 - positive

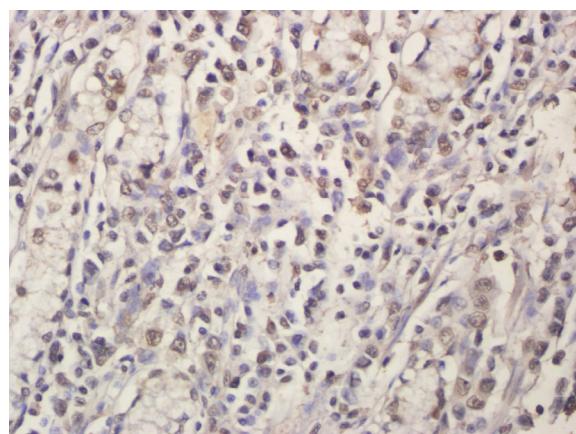


Figure 2: FOXP3- positive leucocytes interspersed among tumor cells in poorly cohesive gastric carcinoma (DAB x 200).

and all of them had received targeted therapy. HER2- positive tumors were localized in gastric cardia (n = 3), corpus (n = 16) or pylorus (n = 3). There was no statistically significant relationship between HER2 status and tumor localization (p: 0.346). The percentage of metastatic cases in HER2- positive group (45.5%) was higher than HER2- negative group (26.2%). Similarly, the mortality rate in the HER2 positive group (77.3%) was slightly higher than the negative group (68%). However, there was no statistically significant difference between HER2 positivity, metastasis (p = 0.073) and survival (p = 0.389).

The average ages of the patients with HER2 positive, and negative tumors were 61.4, and 64.7 years, respectively. The average tumor diameters of HER2 positive and negative tumors were 6.5 cm, and 6.1 cm, respectively. Poorly cohesive carcinomas accounted for 36 (35%) of HER2 negative, and 6 (27.3%) of HER2 positive cases. While lymph node metastases were seen in 72.7% of HER2 positive, and 80.6% of HER2 negative tumors. When we compared the T stage according to HER2 status, 77.3% of the HER2-positive tumors, whereas almost all of the HER2-negative tumors (91.3%) were advanced-stage tumors such as pT3 and T4. However, there was no statistically significant relationship between Her2 status and age (p: 0.289), tumor size (p: 0.682), histologic tumor type (p: 0.346), lymph node metastasis (p: 0.410), and tumor stage (p: 0.059). Perineural invasion (PNI) was detected in 65% of HER2- negative, and 31.8%. of HER2-positive patients. A statistically significant relationship was found between perineural invasion and HER2 status (p: 0.006).

In only 2 cases (1.6 %), there were weak membranous expressions of PD-L1 in tumor cells (Figure 1). PD-L1- positive inflammatory cells were also seen in 2 tumors (1.6 %). There was no significant relationship between PD-L1 expression and survival rates (p= 0,690). In 57 (45.6%) cases, there were FOXP3- positive lymphocytes (Figure 2). Number of FOXP3- positive cells ranged between 1 and 55/ HPF. There was no statistically significant correlation between the survival times and the presence of Tregs (p=0.793). However

statistically significant correlations were determined between survival times, presence of nodal metastases (p= 0.004), pT stage (p< 0.01) and perineural invasion (p= 0,010).

DISCUSSION

PD-1- PD-L1 pathway and Treg cells are important in maintaining peripheral tolerance in gastric cancers as in other tumors.¹³⁻¹⁶ PD-1 and PD-L1 play leading roles in the escape of tumor cells from the host immune system.¹⁷⁻¹⁹ PD-L1 is effective in the formation, proliferation and maintenance of FOXP3 expression in Treg cells. Treg cells act as mediators by suppressing effector T cells and inhibiting immune-mediated damage.^{7, 20- 23} Some researchers have suggested that FOXP3-positive T cells in humans have heterogeneous function, and contain suppressor Treg cells and nonsuppressor simple T cells. Nonsuppressor simple T cells are natural CD4 + T cells that show transient FOXP3 expression by stimulation of T cell receptors (TCRs).^{24- 26}

Ying et al.¹ revealed that PD-L1 expression in gastric cancer tissue and Treg cells infiltrating the tumor increased and CD 8 cells decreased compared to neighboring normal tissue. However, they suggested that demonstration of these immune markers individually in gastric cancer patients was not associated with prognosis. In contrast, they showed that combinations of CD8/ FOXP3 and CD8/ PD-L1 ratios determine subgroups of patients with different survival times.¹ Similar findings have been suggested in previous publications.^{3, 5, 27}

Wang et al.²⁸ also showed that high PD-L1 expression positively correlated with CD8 + T cells in the tumors of patients with advanced gastric cancer. They demonstrated that PD-L1 expression and high density CD8 + T cells were associated with good prognosis and PD-L1 expression and high density of FOXP3 + Treg cells with poor prognosis.²⁸ According to these researchers, multivariate Cox regression analysis revealed that CD8 + T cell density acts as the only independent predictor of overall survival times. However, Thompson et al.¹¹ demonstrated increases in

PD-L1 expression and intratumoral / stromal CD8 + T cell density had been associated with poor prognosis in both tumor cells and immune cells surrounding the tumor. This may be explained by the adaptive immune resistance mechanism.¹¹ Only 2 (1.6%) of our cases had PD-L1 (+) tumor cells, and 57 had FOXP3 + Treg cells in infiltrating cells. Any correlation between survival times and FOXP3 + Treg cells was not detected.

In our series, HER2-positive tumors were not PD-L1-expressing tumors. On the other hand, 10 HER2-positive tumors had FOXP3-positive lymphocytes, whereas 47 HER2-negative tumors contained lymphocytes expressing FOXP3. There was no statistically significant relationship between HER2 -negative and positive groups as for FOXP3 expressions. In our study, no statistically significant relationship was found between PD-L1 expression and the survival times of the patients with gastric cancer. When histological types of tumors were examined according to PD-L1 positivity, any difference in histological types of tumors was not detected in PD-L1- positive and negative groups. When tumor location and PD-L1 positivity were compared, two PD-L1 positive tumors were located in the corpus and two in the pylori. Interestingly, none of PD-L1 positive tumors were located in cardia. However, chi-square test could not be performed because of the small number of PD-L1 positive tumors in one group, and lack of any PD-L1 -positive tumors in the other group.

Any statistically significant correlation was not found between PD-L1 expression, and other relevant parameters as tumor size, pathological tumor stage (pT), lymphovascular and perineural invasion, lymph node metastasis. Survival analysis of patients performed based on PD-L1 expression rates and in consideration of mortality rates, and survival times did not reveal a statistically significant relationship between PD-L1 expression and survival times. These results are partially consistent with the study results of Zhang et al.¹⁴ However, we did not find a positive correlation between PD-L1 expression and shorter overall survival times.

Interestingly, survival analysis of the patients

revealed longer overall follow-up and survival times in PD-L1 negative group. However, this difference was not found to be statistically significant in Kaplan- Meier survival analysis. Response to anti-PD-L1 immunotherapy correlates with intense staining of tumor cells with CD8 and PD-L1 immune markers in renal cell carcinoma, malignant melanoma, and non-small cell lung carcinoma.^{29- 33} Therefore, FDA has approved the treatment of similar tumors with immune checkpoint inhibitors.³⁴ However, FDA has not approved this treatment for stomach cancers. In addition, some patients are resistant to this treatment. There are different opinions related to the mechanism of this resistance.³⁵ Proliferation of CD8 + T cells infiltrating the tumor has been suggested to have an impact on the treatment.^{8,36,37} Large series of studies should be performed on immune blockade therapies targeting PD-1 and PD-L1 in gastric carcinomas.^{14, 38} In various studies, pembrolizumab and nivolumab treatment has been reported to be effective in PD-L1 positive cases with relapsing or metastatic gastric carcinoma.^{39, 40}

In conclusion, we did not find a statistically significant relationship between PD-L1 expression and patient survival and other pathological and molecular features of tumors in tumor cells and the surrounding immune cells in 125 cases with gastric carcinoma. The same was true for FOXP3-positive Treg cells in the tumor microenvironment. Indeed, a statistically significant correlation was not found between these cells, survival times, and other characteristic features of the tumors. Gastric cancer is one of the most important malignancies with high mortality and morbidity rates. Tumor size, lymph node involvement, presence of distant metastasis, and histological grade of the tumor are not sufficient to determine the prognosis of gastric cancer patients.¹ Molecular innovations have not contributed much in this regard.² Recent studies demonstrating that the microenvironment characteristics of the tumor may have an impact on the prognosis of patients have yielded promising clues.^{3, 7} FOXP3 and PD-L1 expressions have been widely studied so as to predict clinical response in several cancers.¹³⁻¹⁸ However, their expressions and impacts on the prognosis of patients with gastric carcinoma have not been well studied and

remained as controversial issues. In this study, we aimed to explore the correlation between PD-L1 and FOXP3 + Tregs in gastric cancers and couldn't find any association between them. But further researches should be conducted to reveal their associations with clinicopathological features.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Tepecik Education and Research Hospital (2019/1-9).

Conflict of Interest: No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding: The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Informed Consent: As the study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

REFERENCES

1. Ying L, Yan F, Meng Q, Yu L, Yuan X, Gantier MP, et al. PD-L1 expression is a prognostic factor in subgroups of gastric cancer patients stratified according to their levels of CD8 and FOXP3 immune markers. *Oncolmmunology* 2018; 7, 6, e1433520. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1433520>
2. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17036.10.1038/nrdp.2017.36. PMID:28569272 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>
3. Hou J, Yu Z, Xiang R, Li C, Wang L, Chen S, et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer. *Experimental and molecular pathology* 2014; 96: 284-91. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.03.005>
4. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-37. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
5. Wen T, Wang Z, Li Y, Li Z, Che X, Fan Y, et al. A four-factor immunoscore system that predicts clinical out-come for stage II/ III gastric cancer. *Cancer Immunol Res* 2017;5:524-34. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0381>
6. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19(1): 42-52. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0440-5>
7. Li Z, Dong P, Ren M, Song Y, Qian X, Yang Y, et al. PD-L1 Expression is associated with tumor FOXP3+ regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient. *Journal of cancer* 2016;7:784-93. <https://doi.org/10.7150/jca.14549>
8. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
9. Shen LS, Wang J, Shen DF, Yuan XL, Dong P, Li MX, et al. CD4(+) CD25(+) CD127 (low/-) regulatory T cells Express Foxp3 and suppress effector T cell proliferation and contribute to gastric cancers progression. *Clin Immunol* 2009;131:109-18. PMID:19153062. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.11.010>
10. Kahraman DS, Diniz G, Sayhan S, Sayar C, Ayaz D, Gokcu M, Karadeniz T. The prognostic significance of PD-L1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(8):3884-90.
11. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, Cornish T, Cuka N, Abdelfatah E, et al. Patterns of PD-L1 Expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017; 66: 794-801. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310839>
12. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, Chen W, Kaplan M, Zang X. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 587-95. PMID:26162965. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.005>
13. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role PD-1 in regulating t-cell immunity. *Current topics in microbiology and immunology* 2011; 350:17-37. https://doi.org/10.1007/82_2010_116
14. Zhang M, Dong Y, Liu H, Wang Y, Zhao S, Xuan Q, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1901 patients. *Scientific Reports* 2016; 6:37933.10.1038/srep37933. PMID:27892511. <https://doi.org/10.1038/srep37933>
15. Qing Y, Li Q, Ren T, Xia W, Peng Y, Liu GL, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug Design Dev Therapy* 2015; 9: 901-9. PMID:25733810. 1. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S75152>
16. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, et al. Highly Activated PD-1/PD-L1 Pathway in Gastric Cancer with PD-L1 Expression. *Anticancer Res* 2018; 38(1):107-112. PMID:29277762. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12197>
17. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 2455-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>
18. Drosier RA, Hirt C, Viehl CT, Frey DM, Nebiker C,

- Huber X, et al. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *European journal of cancer* 2013; 49:2233-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.015>
19. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Osaki T, Ikeguchi M. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 517-22. PMID23129549. <https://doi.org/10.1002/jso.23281>
 20. Francisco LM, Salinas VH, Brown KH, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206:3015-29. <https://doi.org/10.1084/jem.20090847>
 21. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, et al. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *International immunology* 2004; 16: 1643-56. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh165>
 22. De Reuver PR, Mehta S, Gill P, Andrici J, D'Urso L, Clarkson A, Mittal A, et al. Immunoregulatory Forkhead box protein p3-positive lymphocytes are associated with overall survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors," *Journal of the American College of Surgeons* 2016; 222(3): 281-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.008>
 23. Que Y, Xiao W, Guan YX, Liang Y, Yan SM, Chen HY, et al. PD-L1 expression is associated with FOXP3+ regulatory T-Cell infiltration of soft tissue sarcoma and poor patient prognosis. *J Cancer* 2017; 8:2018-25. <https://doi.org/10.7150/jca.18683>
 24. Kamada T, Togashi Y, Tay C, Ha T, Sasaki i, et al. PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2019; 116(20): 9999-10008. <https://doi.org/10.1073/pnas.1822001116>
 25. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity* 2019; 50: 302-16. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.020>
 26. Campbell DJ, Ziegler SF. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 305-10. <https://doi.org/10.1038/nri2061>
 27. Geng Y, Wang H, Lu C, Li Q, Xu B, Jiang J, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3(+) Tregs in gastric cancer and its clinical significance. *International journal of clinical oncology* 2015; 20: 273- 81. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0701-7>
 28. Wang Y, Zhu C, Song W, Li J, Zhao G, Cao H. PD-L1 Expression and CD8+ T cell infiltration predict a favorable prognosis in advanced gastric cancer. *Journal of Immunology Research* 2018; ID4180517, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/4180517>
 29. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010;116:1757-66. <https://doi.org/10.1002/cncr.24899>
 30. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20(19):5064-74. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>
 31. Libson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wolner I, Taube JM, Anders RA, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):462-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2625>
 32. Schmidt LH, Kummel A, Gorlich D, Mohr M, Brockling S, Mikesch JH, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. *PLoS One* 2015;10(8):e0136023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136023>
 33. Leite KR, Reis ST, Junior JP, Zerati M, Gomes DdeO, Camara-Lopes LH, et al. PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis. *Diagn Pathol* 2015;10:189. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0414-x>
 34. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12(4): 252-64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
 35. Colwell J. Is PD-L1 expression a biomarker of response? *Cancer Discovery* 2015;5:1232. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-ND2015-004>. PMID:26516064.
 36. Turcotte S, Gros A, Tran E, Lee CC, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20:331-43. CCR-13-1736; PMID:24218514. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1736>
 37. Lee HE, Chae SW, Lee YJ, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2008; 99(10):1704-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604738>
 38. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4): 450-61. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>
 39. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):717-726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)
 40. Mishima S, Kawazoe A, Nakamura Y, Sasaki A, Kotani D, Kuboki Y, et al. Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0514-3>

Remodeling in Patients with in Situ Fixation for a Slipped Capital Femoral Epiphysis

Femur Başı Epifiz Kayması Nedeniyle in situ fiksasyon Uygulanan Hastalarda Remodelasyon

Ismail Eralp Kacmaz[®], Meliksah Uzakgider[®], Vadym Zhamilov[®], Can Doruk Basa[®],
Ali Reisoglu[®], Haluk Agus[®]

Cite as: Kacmaz IE, Uzakgider M, Zhamilov V, Basa CD, Reisoglu A, Agus H. Remodeling in patients with in situ fixation for a slipped capital femoral epiphysis. Forbes J Med. 2021;2(2):99-107.

ABSTRACT

Objective: This study has investigated the amount of bone remodeling in patients with a slipped capital femoral epiphysis (SCFE) treated with in situ fixation until closure of the epiphysis and the factors affecting remodeling.

Method: Patients who underwent surgery for SCFE between January 2010 and January 2015 were retrospectively screened: Twenty-four male and 7 female patients (mean age 12.6 ± 1.9 years) were included in the study. Gender, age, history, and laterality of trauma, duration of hip pain (acute, chronic, acute on chronic background), and hip radiographs were evaluated. The Southwick and alpha angles were measured, and the factors affecting remodeling were assessed. The statistical analyses were conducted using SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY); 95% confidence levels were calculated and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results: The preoperative displacement angles measured on the anteroposterior and lateral radiographs were $15.03^\circ \pm 9.1^\circ$ and $25.93^\circ \pm 14.1^\circ$ and at the last follow-up they were $11.63^\circ \pm 8.7^\circ$ and $21.6^\circ \pm 12.1^\circ$, respectively. The alpha angles measured on the lateral radiographs preoperatively and at the end of follow-up were $52.33^\circ \pm 11.6^\circ$ and $47.87^\circ \pm 11.8^\circ$, respectively. Significant remodeling was reflected in the angles measured on the anteroposterior and lateral X-ray images. Greater preoperative displacement angle was associated with less remodeling.

Conclusion: Preoperative displacement affects the degree of postoperative remodeling. In patients with severe epiphyseal displacement, open reduction is an option but in situ pinning should be considered in that it is less invasive and more physiological.

Keywords: Slipped capital femoral epiphyses, bone remodeling, femoroacetabular impingement, adolescent

Öz

Amaç: Bu çalışmada femur başı epifiz kayması (FBEK) nedeniyle in situ fiksasyon uygulanan hastalarda epifiz kapanana kadar oluşan remodelasyon miktarı ve buna etki eden faktörler araştırılmıştır.

Yöntem: Ocak 2010- Ocak 2015 tarihleri arasında FBEK nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Yaş ortalaması $12,6 \pm 1,9$ olan 23 erkek ve 7 kız hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, taraf, travma öyküsü ve kalça röntgenleri değerlendirildi. Röntgenlerde Southwick ve alfa açıları ölçüldü. Kalça ağrısı süresine göre hastalar üç gruba (akut, kronik, kronik zeminde akut) ayrıldı. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) program ile; % 95 güven aralığında ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık gösterdiği kabul edilerek yapıldı.

Bulgular: Ön arka ve yan grafilere ölçülen deplasman açıları ameliyat öncesi sırasıyla ortalama $15,03^\circ \pm 9,1^\circ$ ve $25,93^\circ \pm 14,1^\circ$; epifiz kapandıktan sonra ise $11,63^\circ \pm 8,7^\circ$ ve e° 'di. Alfa açıları ise ameliyat öncesinde ve epifiz kapandıktan sonra sırasıyla $52,33^\circ \pm 11,6^\circ$ ve $47,87^\circ \pm 11,8^\circ$ 'di. Ön arka ve yan grafilere ölçülen deplasman açılarına göre istatistiksel anlamlı remodelasyon saptandı. Ameliyat öncesindeki deplasman açısının fazla olması daha az remodelasyonla ilişkili bulundu.

Sonuç: Ameliyat öncesindeki deplasman miktarı remodelasyonu etkilemektedir. Ciddi epifizyal deplasmanı olan hastalarda açık redüksiyon bir seçenek olmasına rağmen in situ fiksasyon daha az invaziv ve daha fizyolojik olması nedeniyle göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Femur başı epifiz kayması, kemik remodelasyonu, femoroasetabular sıkışma, adolesan

Received/Geliş: 24.05.2021
Accepted/Kabul: 22.06.2021
Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Ali Reisoglu

Department of Orthopaedics and
Traumatology, Tepecik Training and
Research Hospital, İzmir, Turkey

✉ drreisoglu@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1061-6488

I.E. Kacmaz 0000-0002-2736-140X

V. Zhamilov 0000-0002-8486-5858

C.D. Basa 0000-0003-1300-7685

H. Agus 0000-0003-2831-3642

Department of Orthopaedics and
Traumatology, Tepecik Training and
Research Hospital, İzmir, Turkey

M. Uzakgider 0000-0001-7098-2642

Department of Orthopaedics and
Traumatology, Bozyaka Training and
Research Hospital, İzmir, Turkey



INTRODUCTION

Slipped capital femoral epiphysis (SCFE) is the most common hip disorder in adolescents. It typically occurs as a result of external rotation of the femoral neck metaphysis together with anterior and proximal translation of the epiphysis.¹⁻³ While SCFE usually presents as a stable epiphyseal injury^{2, 4, 5}, its natural history is poorly understood.⁶ In situ fixation with a single screw is the preferred treatment.^{1, 7, 8} Possible complications, particularly in unstable fractures, include avascular necrosis, chondrolysis, femoroacetabular impingement (FAI), and degeneration of the hip joint.^{2, 4, 9-11} While gentle manipulative reduction does not negatively affect the functional outcome, both forced and open reduction of unstable fractures can cause avascular necrosis, acetabular cartilage, and labrum damage.^{9, 12} Additionally, osteomyelitis and non-union are potential complications in patients with SCFE treated with open reduction.¹³ Therefore, in situ fixation remains the preferred treatment of SCFE.¹

In situ fixation is associated with two important complications: FAI and leg length discrepancy.² The amount of preoperative displacement is a determinant of FAI¹⁴, and a cam-type FAI is a factor in the development of osteoarthritis, due to damage to the cartilage and to the acetabular labrum.⁴ FAI may also be a consequence of the natural course of the disease in untreated cases or when treatment consists of in situ fixation.² The femoral head epiphysis constitutes 15% of the lower limb length and closes at around 16–18 years of age. Due to the lengthening and remodeling capacity of the femoral neck, surgeons prefer minimally invasive surgery.² Given its advantages but also its potential complications, in situ fixation requires careful decision-making as well as accurate prediction of the remodeling potential after the procedure.

We hypothesized that in patients operated on for SCFE, the remodeling capacity remains intact until the epiphysis closes. This study has investigated the amount of remodeling until closure of the epiphysis in patients with an open proximal femoral epiphysis and SCFE treated with

in situ fixation. We also examined the factors that affect remodeling at this site.

METHODS

The study was performed retrospectively at a Training and Research Hospital Orthopedics and Traumatology Clinic. The study protocol was approved by the Hospital Clinical Research Ethics Committee (date: 08.12. 2020, no.: 2020 / 10-38). Pediatric patients admitted to the emergency department with hip pain between January 2010 and January 2015 were retrospectively screened.

In our clinic, pediatric patients with pain and a limited range of motion of the hip joint on physical examination and X-ray images of the femoral head epiphysis showing its detachment from the proximal femoral metaphysis are diagnosed with SCFE. All pediatric patients (n = 55) diagnosed with SCFE who subsequently underwent in situ fixation surgery were included in the study. Patients with a difference in the measurements of displacement angles on the X-rays taken before and on the first day after surgery (n = 5) were not included in the study under the assumption that closed reduction had been achieved. Additionally, patients whose control X-ray images were not available (n = 12) and those treated with open reduction (n = 8) were also excluded from the study. Ultimately, 30 patients who underwent in situ fixation and were followed up until epiphyseal closure were included in the study.

In our clinic, in situ fixation surgery is performed under fluoroscopic guidance with the patient laid on a radiolucent table after sterile conditions are achieved. A Kirschner wire is inserted after determining the line passing through the center of the femoral neck as shown on anteroposterior (AP) and lateral frog images. After the length and central position of the K-wire are checked with fluoroscopy, the screw length is measured and 6.5-mm partially threaded cannulated stainless-steel screws are used for the fixation. Care is taken to fit more than three screw threads into the proximal femoral epiphysis and advance the

screw up to 2.5 mm from the subchondral bone.^{4, 15} Insertion of a single pin in central position is the standard method. However, in cases where the patient was overweight or the epiphyseal separation line is perpendicular to the ground plane, the surgeon preferred insertion of two pins to increase stability.

Gender, age of the patients at the time of surgery, history, and laterality of the trauma, and duration and pattern of hip pain (acute, chronic, acute-on-chronic) were evaluated. According to the temporal classification of hip pain in the literature, patients with symptoms of < 3 weeks duration were assigned to the acute group, those with symptoms persisting for > 3 weeks to the chronic group, and those with acute exacerbations and chronic pain to the acute-on-chronic group.¹⁶ Standard pelvis AP (patient in the supine position with the lower limbs internally rotated 15–25°

from the hip) and frog leg lateral (patient in the supine position with the lower limbs at ~30–40° knee flexion and the hips abducted at 45°) radiographs were taken of all enrolled patients. In our clinic, all patients are followed up with annual x-ray controls until the epiphysis of the femoral head is closed. The radiographs of the patients were evaluated preoperatively, on the first postoperative day, and after closure of the femoral head epiphysis (Figures 1, and 2). Intra- and inter-observer reliability were evaluated based on radiographic measurements of AP, lateral and alpha angles in 10 randomly selected patients repeated twice with an interval of one month by two orthopedic specialists with 10 years of professional experience. A two-way mixed effects model and intraclass correlation coefficients (ICC) were used to evaluate agreement and differences between intra- and inter-observer measurements.

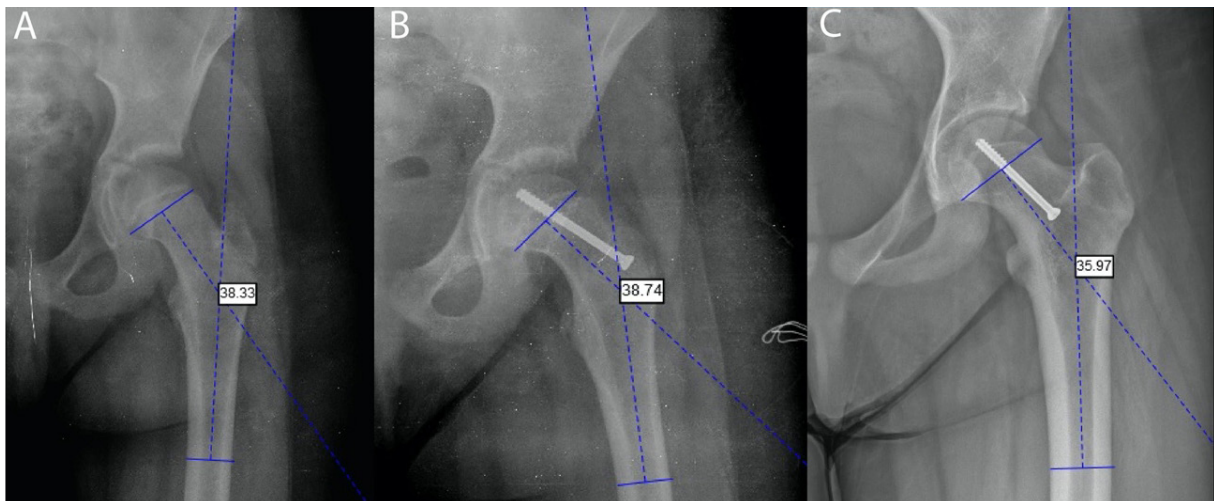


Fig. 1: Anteroposterior (AP) displacement; (A) preoperative, (B) first postoperative day, (C) after closure of the femoral head epiphysis

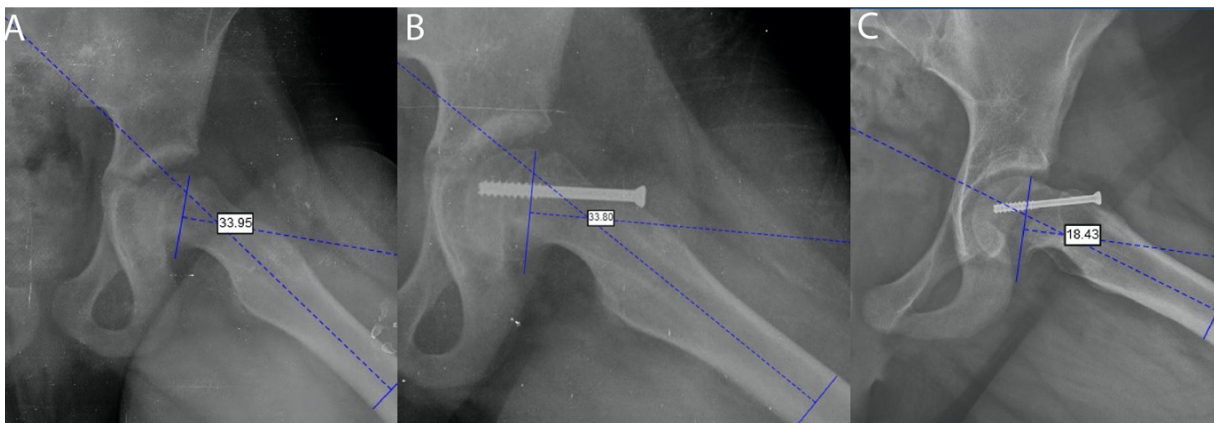


Fig. 2: Lateral displacement: (A) preoperative, (B) first postoperative day, (C) after closure of the femoral head epiphysis

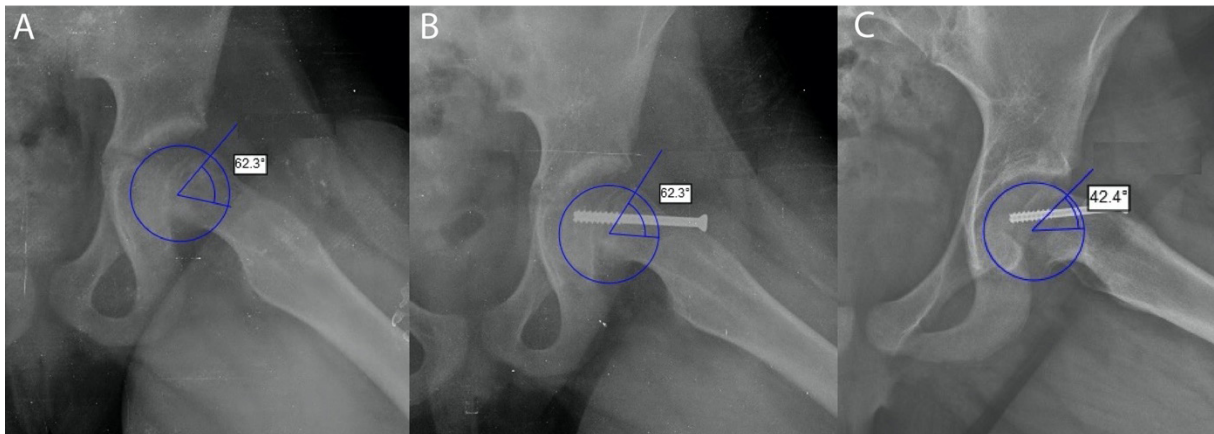


Fig. 3: Alpha angle: (A) preoperative, (B) first postoperative day, (C) after closure of the femoral head epiphysis

Closure of the femoral head epiphysis was assessed according to the Oxford staging system.¹⁷ The amounts of displacement of epiphyseal-shaft angle on AP and lateral radiographs were measured numerically and classified according to Southwick classification which was described in 1967.¹⁸ Additionally, alpha angle was measured on lateral radiographs (Figure 3) The alpha angle was measured as described by Nötzli et al. (2002). The alpha angle is defined as the angle formed between the axis of the neck and a line connecting the center of the femoral head to the anterior extent of the concavity of the femoral neck.^{19, 20} The measurement values on the preoperative and final control radiographs were compared, and the degree of postoperative remodeling in the femoral head epiphysis was determined. A cut-off value of 35° was determined for preoperative epiphyseal-shaft angle according to a previous study, to form two groups for the comparison of the amount of remodeling achieved.¹⁴ We also investigated the factors (age, sex, duration of symptoms, displacement before surgery, number of screws) which affected remodeling.

Statistical analysis

Variables were analyzed using SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) and PAST 3 (paleontological statistics software package for education and data analysis). The normality of the distribution of univariate data was examined using the Shapiro-Wilk test, while the Mardia (Doornik-Hansen omnibus) test was used to examine the normality of the distribution of multivariate data. Variance homogeneity was evaluated by the Box-M

test. The independent samples t test was used with bootstrap results to compare quantitative data between two independent groups. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare quantitative data between more than two groups. The paired samples t test was used to compare dependent quantitative variables, and a one-way repeated measures ANOVA was used to examine the interactions of the variables with repeated quantitative measurements. The McNemar test was used with Monte Carlo simulation to compare dependent two-category variables. Pearson's correlation test was used to examine the correlations between variables. Fisher's exact test was used to compare of categorical variables with the Monte Carlo simulation technique. Quantitative variables are expressed as the mean \pm standard deviation (SD) and median in tables, while categorical variables are shown as n (%). Additionally, 95% confidence levels were calculated and $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

RESULTS

According to the NICHD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development classification system, 7 patients (6 males, 1 female) were in mid-childhood and 23 patients (17 males, 6 females) were in early adolescence. The mean follow-up period was 49.44 ± 24.7 (min = 24; max = 96) months. Data concerning the age, laterality and duration of symptoms of the patients included in the study are given in Table 1.

Table 1. Distribution of demographic data by duration of injury.

	Acute (n = 11)	Chronic (n = 12)	Acute on Chronic (n = 7)	Total (n = 30)
Age	12.55 ± 2.42	12.58 ± 1.73	12.71 ± 1.98	12.6 ± 1.99
Sex (Female/Male)	2/9	2/10	3/4	7/23
Right/Left	8/3	7/5	3/4	18/12

The displacement angles measured on AP and lateral radiographs taken before the operation, and at the last follow-up and the alpha angles measured on lateral radiographs are given in Table 2. Intra- and inter-observer reliability were determined to be excellent (ICC: 0.975–0.996) and good (ICC: 0.860–0.995), respectively.

Table 2. Displacement angles and amounts of remodeling measured on anteroposterior and lateral radiographs before surgery and at the final follow-up visit.

Anteroposterior	Preoperative	15.03 ± 9.13
	Final follow up	11.63 ± 8.71
	Remodeling	-3.40 ± 4.03
p^{GLM}		< 0.001
Lateral	Preoperative	25.93 ± 14.05
	Final follow up	21.60 ± 12.14
	Remodeling	-4.33 ± 5.94
p^{GLM}		< 0.001
Alpha	Preoperative	52.33 ± 11.60
	Final follow up	47.87 ± 11.79
	Remodeling	-4.47 ± 11.88
p^{GLM}		0.048

GLM, General Linear Model-repeated ANOVA (Wilks' Lambda); SD, standard deviation.

One and two screws were applied in 22 and 8 patients, respectively. In two patients, the screw was removed after the epiphyses closed. The remaining patients still had implants at their last check-up. In our clinic, to avoid failed reduction, care is taken not to remove the screw before the epiphyseal line has closed.

When patients were grouped according to the Southwick classification, all patients were included in the mild group both preoperatively and postoperatively, according to measurements made from anteroposterior radiographs. When the lateral radiographs of the patients were grouped according to the Southwick classification, SCFE was mild in 19 and moderate in 11 cases before surgery. In 5 of these 11 patients, after surgery SCFE improved to mild, as defined according to the radiological classification.

Patients were grouped according to duration of injury. Angular corrections measured on anteroposterior and lateral radiographs ($p < 0.001$ and $p = 0.041$) in acute cases, and on lateral radiographs ($p = 0.01$) only in chronic

Table 3. Degrees of remodeling according to duration of injury.

		Acute (n = 11)	Chronic (n = 12)	Acute on Chronic (n = 7)	P
Anteroposterior	Preoperative	14.91 ± 8.09	13.08 ± 9.24	18.57 ± 10.72	0.491 ^A
	Final follow up	10.91 ± 8.26	9.67 ± 8.48	16.14 ± 9.41	0.304 ^A
	Remodeling	-4.00 ± 2.19	-3.42 ± 5.11	-2.43 ± 4.58	0.741 ^{RA}
p-value^{GLM}		< 0.001	0.163	0.317	
Lateral	Preoperative	23.91 ± 13.12	23.00 ± 12.70	34.14 ± 16.36	0.247 ^A
	Final follow up	21.36 ± 11.77	19.25 ± 11.22	26.00 ± 14.74	0.552 ^A
	Remodeling	-2.55 ± 5.61	-3.75 ± 4.16	-8.14 ± 7.93	0.202 ^{RA}
p-value^{GLM}		0.041	0.010	0.139	
Alpha	Preoperative	53.18 ± 12.13	51.17 ± 12.92	53.00 ± 9.75	0.903 ^A
	Final follow up	49.55 ± 15.90	44.67 ± 7.50	50.71 ± 10.61	0.484 ^A
	Remodeling	-3.64 ± 11.44	-6.50 ± 14.13	-2.29 ± 9.07	0.714 ^{RA}
p-value^{GLM}		0.210	0.035	0.530	

GLM, General Linear Model-repeated ANOVA (Wilks' Lambda) A, One-way ANOVA.

cases, were statistically significant. When the same evaluation was performed with the Southwick classification, five of eleven Southwick moderate cases on lateral radiographs improved to mild, but this change was not significantly associated with the duration of injury ($p = 0.36$).

No statistically significant differences were observed in terms of remodeling between the groups of patients (acute, chronic, acute-on-chronic) according to the duration of injury (Table 3). No statistically significant associations were observed between the number of screws applied and remodeling status.

No statistically significant associations were observed between gender or age of the patients at the time of injury and degree of remodeling. However, evaluation of Southwick angle and alpha angles measured on lateral radiographs revealed a significant inverse relation between the amount of displacement before surgery and remodeling (Southwick, $p < 0.001$; alpha, $p = 0.005$) (Table 4).

A comparison of patients with an angulation of $< 35^\circ$ in the epiphysiolysis line in lateral X-rays and those with an angulation of $> 35^\circ$ revealed that remodeling was significantly less successful in patients with a preoperative displacement of $> 35^\circ$ ($p = 0.031$). Radiological chondrolysis or avascular necrosis was not detected in any patient.

DISCUSSION

In this study, significant improvements compared to the preoperative values were detected in the postoperatively measured displacement angles on AP and lateral X-rays. Consistent with the

literature, in situ fixation in our patients was accompanied with postoperative remodeling.^{1, 14, 21-23} Reinhart et al. reported that the maximum remodeling occurred during the first year after surgery.⁷ Thus, the follow-up period (mean 49.44 ± 24.7 months) with annual x-ray control in this study was likely sufficient to evaluate remodeling.

In situ fixation is still the preferred method of treatment of SCFE.¹ Based on a case series with 38 years of follow-up, Wensaas et al. concluded that the results of in situ fixation were satisfactory in patients with chronic SCFE.¹⁰ Accadbled et al. reported the results of 222 patients with 11.2 years of follow-up and also concluded that in situ fixation was a reasonable form of treatment, particularly for displacements of $< 35^\circ$ on lateral X-rays.¹⁴ Several studies have also demonstrated epiphyseal healing histologically. Guzzanti et al. compared pre- and postoperative biopsies from their patients and showed histologically that physical organization had occurred²⁴, thus supporting the use of in situ fixation to stabilize the epiphysial cartilage and to refrain from premature physeal closure.²⁴ Sailhan et al. demonstrated radiologically that near-normal development can be achieved after in situ fixation with a single partially grooved screw.²⁵ Epiphyseal healing and remodeling after surgery are important issues in in situ fixation. Consistent with the literature, radiological union was observed in all patients in this study. However, union does not indicate successful treatment; rather, it must be accompanied by remodeling.

In a study of 70 SCFE cases followed for an average of 7.1 years, Jones et al. did not find significant associations between age or gender of the patients, and remodeling.¹¹ In a multicenter

Table 4. Correlation between remodeling and age and preoperative displacement.

	r	p
Remodeling AP \times Age	-0.295	0.113
Remodeling Lateral \times Age	0.009	0.963
Remodeling Alpha \times Age	0.111	0.558
Remodeling AP \times Preoperative AP	-0.323	0.082
Remodeling Lateral \times Preoperative Lateral	-0.510	0.004
Remodeling Alpha \times Preoperative Alpha	-0.496	0.005

Pearson's Correlation Test, r, Correlation Coefficient; AP, anteroposterior.

study conducted in 2013 on 69 hips, patient's age of 11.1 years and alpha angle of 21° were determined as cutoff values for the development of residual cam deformity after remodeling.²⁶ Growth and remodeling in the femoral neck were reported to continue as long as the epiphysal cartilage remained active, but this potential decreased with age.^{2,26} Thus, the development of FAI is more common in patients over the age of 11 years.²⁶

No significant correlations were found between gender or age of the patient and remodeling. There have also been no reports of a relation between gender of the patients, and remodeling potential. The lack of correlation between age and remodeling can be explained by the advanced age (mean: 12.6 ± 1.9 years) of the patients included in this study.

The use of a 6–7 mm cannulated screw for in situ fixation is accepted for the management of both stable and unstable cases with SCFE.^{2,21} The use of multiple screws does not provide superior stability over a single screw and may even increase the rates of complications including avascular necrosis and chondrolysis.²⁷ In this study, the effects of using two screws on remodeling were investigated, but no significant effect was observed compared to the group treated using only a single screw. In a study conducted by Stambough et al. in 1986, complications were evaluated in 80 SCFE patients divided into two groups according to the number of pins (Group 1: ≥ 3 pins; Group 2: ≤ 2 pins). Three cases of avascular necrosis, five cases of chondrolysis, and one case of subtrochanteric fracture had occurred in Group 1, whereas in one patient in Group 2 as a complication only a broken pin had been detected. The authors concluded that use of multiple pins increases the risk of complications but they had not evaluated remodeling status.²⁸ In a 2019 review published by Aprato et al., the use of multiple screws was shown to increase the risk of avascular necrosis, but there are no reports in the literature on the potential biomechanical or clinical advantage of multiple screws.²⁹ Further studies are required to investigate the superiority of multi-pin application

in terms of remodeling in larger series.

Jones et al. reported that there is no statistically significant relationship between symptom duration and remodeling.¹¹ However, there is no clear information about this relationship in the literature. In the present study, patients were divided into three groups according to the duration of injury as acute, chronic, and acute-on-chronic. In the acute injury group, significant differences were found on both anteroposterior and lateral radiographs. In the group with chronic injury, there was a significant difference only in the measurements performed on the lateral radiographs. Remodeling was observed on the lateral radiographs in all three groups, and no statistically significant differences were observed among the groups. The lack of a significant association between the duration of injury and remodeling may have been due to the small number of patients in each group.

Some reports have suggested that the success of remodeling decreases with an increasing amount of displacement before surgery. In a 7-year follow-up study that included 70 hips, Jones et al. concluded that in 75% of their cases with preoperative displacement of $\leq 40^\circ$ they had achieved satisfactory remodeling.¹¹ In this study, evaluation of Southwick and alpha angles on lateral radiographs indicated a statistically significant inverse correlation between preoperative displacement and remodeling; while greater preoperative displacement angle was associated with less successful postoperative remodeling.

Alpha and Southwick angles measured on lateral radiographs are related to FAI. In a multicenter study, Akiyama et al. detected residual cam deformity at a rate of 29.4% despite remodeling.²⁶ They demonstrated that displacement of $> 21^\circ$ before surgery increased the risk of deformity.²⁶ In a long-term (mean 11.2 years) study involving 222 patients, Accadbled et al. concluded that open reduction is more appropriate in cases with displacement of $> 50^\circ$ and in situ fixation in patients with displacement of $< 35^\circ$.¹⁴ In some studies, the threshold of displacement for the

development of FAI was 35° as determined on the preoperative lateral X-rays.^{2, 23, 30}

Similar to these previous reports, in the present study patients in the group with preoperative displacement of $\geq 35^\circ$ exhibited significantly less remodeling than the group with displacement of $< 35^\circ$.

In cases with severe displacement, Samelis et al. reported that in situ stabilization was not sufficient to reverse the damage to the acetabulum caused by a deformed femoral neck, due to the decreased remodeling capacity.² Mahran et al. recommended open reduction procedures in stable cases and in unstable cases in which displacement is $> 30^\circ$.¹

In this study, patients with severe displacement exhibited less remodeling. Therefore, open reduction seemed to be preferable in cases with displacement angles of $> 35^\circ$ before surgery. Nevertheless, caution is required when making treatment decisions due to the risks of complications, such as avascular necrosis, acetabular cartilage, and labrum damage in the femoral head in cases with open reduction.^{9, 12}

This study had some limitations. The number of patients included in the study is limited. The most important clinical consequences of failed remodeling are FAI and related hip pain. The main purpose of this study was not to investigate the presence of FAI, which could not be evaluated due to the retrospective design of the study. Rather, our aim was to radiologically assess the amount of remodeling and the factors affecting it. However, evaluations based on radiographic measurements may be biased by the X-ray position and the relativity of the measurements. This risk was minimized by excluding inappropriate X-rays and by determining the intra- and inter-observer agreement prior to the study. Further randomized prospective studies in larger series will provide insight into this issue.

CONCLUSION

In pediatric patients undergoing in situ fixation in the treatment of SCFE, significant remodeling

occurs until the epiphyseal lines are closed. Our study has revealed that greater preoperative displacement results in less remodeling. Patients with a displacement of $> 35^\circ$ had significantly less remodeling than those with $< 35^\circ$ displacement. Therefore, in cases of severe epiphyseal displacement, open reduction can be applied because limited remodeling is expected. However, in situ pinning may be a less invasive and more physiological method than open reduction for less severe epiphyseal displacement, given the risk of complications such as avascular necrosis and chondral damage.

Ethics Committee Approval: S.B.U. Tepecik Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (12.08.2020 / 10-38)

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Informed consent was obtained

REFERENCES

1. Mahran MA, Baraka MM, Hefny HM. Slipped capital femoral epiphysis: a review of management in the hip impingement era. *SICOT J*. 2017;3:35. doi:10.1051/sicotj/2017018.
2. Samelis PV, Papagrigorakis E, Konstantinou AL, Lalos H, Koulouvaris P. Factors Affecting Outcomes of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Cureus*. 2020;12(2):e6883. doi:10.7759/cureus.6883.
3. Vanhegan IS, Cashman JP, Buddhdev P, Hashemi-Nejad A. Outcomes following subcapital osteotomy for severe slipped upper femoral epiphysis. *Bone Joint J*. 2015;97-B(12):1718-25. doi:10.1302/0301-620X.97B12.35259.
4. Peck K, Herrera-Soto J. Slipped capital femoral epiphysis: what's new? *Orthop Clin North Am*. 2014;45(1):77-86. doi:10.1016/j.ocl.2013.09.002.
5. Loder RT, O'Donnell PW, Didelot WP, Kayes KJ. Valgus slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*. 2006;26(5):594-600. doi:10.1097/01.bpo.0000230331.96157.14.
6. Mathew SE, Larson AN. Natural History of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *J Pediatr Orthop*. 2019;39(Issue 6, Supplement 1 Suppl 1):S23-S7. doi:10.1097/BPO.0000000000001369.
7. Reinhardt M, Stauner K, Schuh A, Steger W, Schraml A. Slipped capital femoral epiphysis: long-term outcome and remodelling after in situ fixation. *Hip Int*. 2016;26(1):25-30. doi:10.5301/hipint.5000298.
8. Allen MM, Rosenfeld SB. Treatment for Post-Slipped Capital Femoral Epiphysis Deformity. *Orthop Clin North Am*. 2020;51(1):37-53.

- doi:10.1016/j.ocl.2019.08.008.
9. Roaten J, Spence DD. Complications Related to the Treatment of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Orthop Clin North Am.* 2016;47(2):405-13. doi:10.1016/j.ocl.2015.09.013.
 10. Wensaas A, Svenningsen S, Terjesen T. Long-term outcome of slipped capital femoral epiphysis: a 38-year follow-up of 66 patients. *J Child Orthop.* 2011;5(2):75-82. doi:10.1007/s11832-010-0308-0.
 11. Jones JR, Paterson DC, Hillier TM, Foster BK. Remodelling after pinning for slipped capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(4):568-73. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.72B4.2380205>
 12. Upasani VV, Matheney TH, Spencer SA, Kim YJ, Millis MB, Kasser JR. Complications after modified Dunn osteotomy for the treatment of adolescent slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop.* 2014;34(7):661-7. doi:10.1097/BPO.000000000000161.
 13. Schai PA, Exner GU, Hansch O. Prevention of secondary coxarthrosis in slipped capital femoral epiphysis: a long-term follow-up study after corrective intertrochanteric osteotomy. *J Pediatr Orthop B.* 1996;5(3):135-43. doi:10.1097/01202412-199605030-00001.
 14. Accadbled F, Murgier J, Delannes B, Cahuzac JP, de Gauzy JS. In situ pinning in slipped capital femoral epiphysis: long-term follow-up studies. *J Child Orthop.* 2017;11(2):107-9. doi:10.1302/1863-2548-11-160282.
 15. Guzzanti V, Falciglia F, Stanitski CL. Slipped capital femoral epiphysis in skeletally immature patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(5):731-6. doi:10.1302/0301-620x.86b5.14397.
 16. Millis MB. SCFE: clinical aspects, diagnosis, and classification. *J Child Orthop.* 2017;11(2):93-8. doi:10.1302/1863-2548-11-170025.
 17. Acheson RM. The Oxford method of assessing skeletal maturity. *Clin Orthop.* 1957;10:19-39.
 18. Southwick WO. Osteotomy through the lesser trochanter for slipped capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1967; 49(5):807-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6029256/>. <https://doi.org/10.2106/0004623-196749050-00001>
 19. Notzli HP, Wyss TF, Stoecklin CH, Schmid MR, Treiber K, Hodler J. The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84(4):556-60. doi:10.1302/0301-620x.84b4.12014.
 20. Boyle MJ, Lirola JF, Hogue GD, Yen YM, Millis MB, Kim YJ. The alpha angle as a predictor of contralateral slipped capital femoral epiphysis. *J Child Orthop.* 2016;10(3):201-7. doi:10.1007/s11832-016-0732-x.
 21. Falciglia F, Aulisa AG, Giordano M, Guzzanti V. Fixation in slipped capital femoral epiphysis avoiding femoral-acetabular impingement. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):163. doi:10.1186/s13018-017-0663-3.
 22. Nectoux E, Decaudain J, Accadbled F, Hamel A, Bonin N, Gicquel P, et al. Evolution of slipped capital femoral epiphysis after in situ screw fixation at a mean 11 years' follow-up: a 222 case series. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1):51-4. doi:10.1016/j.otsr.2014.12.004.
 23. Fujii Y, Endo H, Mitani S, Akazawa H, Tetsunaga T, Miyake T, et al. Residual Femoral Deformity and Femoroacetabular Impingement after Intertrochanteric Osteotomy for Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Acta Med Okayama.* 2017;71(4):315-23. doi:10.18926/AMO/55308.
 24. Guzzanti V, Falciglia F, Stanitski CL, Stanitski DF. Slipped capital femoral epiphysis: physeal histologic features before and after fixation. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(5):571-7. <https://doi.org/10.1097/01241398-200309000-00002>
 25. Sailhan F, Courvoisier A, Brunet O, Chotel F, Berard J. Continued growth of the hip after fixation of slipped capital femoral epiphysis using a single cannulated screw with a proximal threading. *J Child Orthop.* 2011;5(2):83-8. doi:10.1097/00004694-200309000-00002.
 26. Akiyama M, Nakashima Y, Kitano T, Nakamura T, Takamura K, Kohno Y, et al. Remodelling of femoral head-neck junction in slipped capital femoral epiphysis: a multicentre study. *Int Orthop.* 2013;37(12):2331-6. doi:10.1007/s00264-013-2047-6.
 27. Karol LA, Doane RM, Cornicelli SF, Zak PA, Haut RC, Manoli A, 2nd. Single versus double screw fixation for treatment of slipped capital femoral epiphysis: a biomechanical analysis. *J Pediatr Orthop.* 1992;12(6):741-5. doi:10.1097/01241398-199211000-00008.
 28. Stambough JL, Davidson RS, Ellis RD, Gregg JR. Slipped capital femoral epiphysis: an analysis of 80 patients as to pin placement and number. *J Pediatr Orthop.* 1986;6(3):265-73. doi:10.1097/01241398-198605000-00002.
 29. Aprato A, Conti A, Bertolo F, Masse A. Slipped capital femoral epiphysis: current management strategies. *Orthop Res Rev.* 2019;11:47-54. doi:10.2147/ORR.S166735.
 30. Murgier J, de Gauzy JS, Jabbour FC, Iniguez XB, Cavaignac E, Pailhe R, et al. Long-term Evolution of Slipped Capital Femoral Epiphysis Treated by in Situ Fixation: A 26 Years Follow-up of 11 Hips. *Orthop Rev (Pavia).* 2014;6(2):5335. doi:10.4081/or.2014.5335.

Fizyoterapistlerde COVID-19 Korkusu ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Fear of COVID-19 and Quality of Life in Physiotherapists

Betul Taspınar[®], Ferruh Taspınar[®], Hakan Gulmez[®], Ayse Sezgi Kizilirmak[®]

Cite as: Taspınar B, Taspınar F, Gulmez H, Sezgi Kizilirmak A. Fizyoterapistlerde COVID-19 korkusu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. Forbes J Med. 2021;2(2):108-115.

Öz

Amaç: Bu çalışma, COVID-19 pandemisi döneminde fizyoterapistlerin COVID-19 korkusu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, "fizyoterapist" unvanına sahip olan, herhangi bir kurumda (özel ya da kamu) çalışan, 18-65 yaş aralığında olan gönüllü bireyler dâhil edildi. Katılımcılara anketler Google forms üzerinden bir formda birleştirilerek e-posta ile iletildi ve anketleri doldurmaları istendi. Demografik bilgilerini doldurduktan sonra, COVID-19 korku düzeylerinin değerlendirilmesi için COVID-19 Korkusu Ölçeği'ni tamamladılar. Sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi için "Nottingham Sağlık Profili" kullanıldı.

Bulgular: Dört yüz on altı fizyoterapistten elde edilen COVID-19 Korkusu Ölçeği'nden alınan toplam puanın ortalama $17,19 \pm 5,38$ olduğu gözlenirken, "Nottingham Sağlık Profili"nden aldıkları toplam puanın ortalama $80,14 \pm 82,57$ olduğu belirlendi. Çalışmamızda, hastalığı geçiren fizyoterapistlerde COVID-19 korkusu daha düşüktü. COVID-19 korkusu ile Nottingham Sağlık Profili Enerji Seviyesi, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon ve uyku alt boyutları ile total verileri arasında anlamlı ilişki bulunurken, diğer alt boyutlarda anlamlı ilişki belirlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, fizyoterapistlerin COVID-19 korkusunun orta düzeyde olduğu belirlendi ve korkularının yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Fizyoterapist, COVID-19, fobi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: This study was planned to evaluate the relationship between Physiotherapists' fear of COVID-19 and quality of life during the COVID-19 pandemic.

Method: Physiotherapists aged between 18-65 years, working in any institution (private or public), were included in the study. The questionnaires were combined into a form on Google forms and sent to the participants via e-mail and they were asked to fill out the questionnaires. After first filling out their demographic information, they completed the COVID-19 Fear Scale to assess their COVID-19 fear level. The Nottingham Health Profile was used to assess health-related quality of life.

Results: It was observed that the mean total score of the cases from the COVID-19 Fear Scale was $17,19 \pm 5,38$, while the average total score of the Nottingham Health Profile was $80,14 \pm 82,57$, obtained from 416 physiotherapists. In our study, the fear of COVID-19 was lower in physiotherapists who had the disease. While there was a significant relationship between fear of COVID-19 and Nottingham Health Profile energy level, emotional reaction, social isolation and sleep sub-dimensions and total score, no significant relationship was found in other sub-dimensions.

Conclusions: As a result of our study, it was determined that Physiotherapists' fear of COVID-19 was moderate level, and it was observed that their fear was related to quality of life.

Keywords: Physiotherapist, COVID-19, phobia, quality of life

Received/Geliş: 14.07.2021

Accepted/Kabul: 26.07.2021

Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Ferruh Taspınar

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

✉ fztferuh@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-5084-2949

B. Taspınar 0000-0002-3106-2285

A. Sezgi Kizilirmak 0000-0002-4582-9109

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

H. Gulmez 0000-0001-5467-3743

İzmir Demokrasi Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği

Anabilim Dalı



GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde yeni COVID-19 pandemisi meydana gelmiştir.^{1,2} Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde, ülkelerde COVID-19 salgınının yayılmasını azaltmak ve engellemek için mücadele ettiği COVID-19'u pandemi olarak isimlendirmiştir.³ Bugün ise COVID-19, en çok yaşlılar ve hipertansiyon, diyabet, obezite gibi kronik hastalığı olan bireyler için daha yüksek virülans, patojenite ve beklenenden daha fazla ölümcül hâle gelmiştir.⁴ COVID-19'un toplumu hem fiziksel hem de psikososyal açıdan negatif etkilediği bilinmekte ve her geçen gün başka bir etkisi daha ortaya çıkmaktadır. Tüm bu olumsuz etkilerine sokağa çıkma kısıtlamalarının da eklenmesiyle birlikte farklı düzeylerde toplumda COVID-19 korkusu görülmeye başlanmıştır.

Toplumda sosyal mesafe, izolasyon ve temas söylemleri çok fazla söylenmektedir. Bu nedenle bireylerde "koronafobi" ya da "COVID-19 korkusu" gibi farklı terimlerle belirtilen yeni bir korku ortaya çıkmaya başlamıştır.⁵ Literatüre bakıldığında, COVID-19 korkusunun en fazla sağlık çalışanlarında araştırıldığı gözlenmektedir. Çünkü sağlık profesyonelleri arasında virüs bulaşmış hastalarla yakın ve sürekli temas hâlinde olmak, sosyal mesafeyi koruyamamak COVID-19 ile enfekte olmak için özel bir korku ve endişe nedeni olmuştur.⁶ Lee ve ark. 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, depresyon ve anksiyete gibi parametreler COVID-19 korkusu ile ilişkilendirilmiş ve sağlık çalışanlarının COVID-19 korkusu hakkında bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.⁷ Magana ve ark. da bu korkunun değerlendirilmesinin ve hafifletilmesinin gerekli olduğunu vurgulamışlardır.⁸ Bununla birlikte, sağlık çalışanlarının büyük bir oranda insomnia, posttravmatik stres, depresyon ve yaygın anksiyete gözlendiğini açıklamıştır.⁹⁻¹² Çin'de, COVID-19 hastalarına tedavi uygulayan sağlık çalışanlarının stres, anksiyete ve uykusuzluk yaşadıkları ve sekonder rollerde olanlara göre daha yüksek oranda mental sağlık semptomları gösterdikleri açıklanmıştır.^{9,12,13}

Bu pandemi sürecinde acil durum gerektiren hastalar dışında fizik tedavi hizmetlerine ara verilmiştir.

Türkiye'nin her yerinde fizyoterapistler COVID-19 ile mücadelede gereksinim duyulan farklı alanlarda görevlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamız fizyoterapistlerin COVID-19 Korkusu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi için planlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Bu çalışmada, Türkiye'de çalışan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan fizyoterapistler çalışma grubu olarak belirlendi. Çalışma için İzmir Demokrasi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 2020/24-1 No.lu karar ile 16/12/2020 tarihinde etik kurul izni alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında yazılı olarak bilgi verildi ve tüm katılımcılardan "Gönüllü Olur Formu" ile katılım onayları alındı. Çalışmaya; üniversitelerin fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümlerinden lisans mezunu olup, "fizyoterapist" unvanına sahip olan, herhangi bir kurumda (özel ya da kamu) fizyoterapist olarak çalışan, 18-65 yaş aralığında olan gönüllü bireyler dâhil edildi. Herhangi bir kurumda çalışmayan veya yurt dışında çalışan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmanın evrenini Türkiye'de çalışan fizyoterapistler oluşturmaktadır. Türkiye Fizyoterapistler Derneği'nden Türkiye'de çalışan fizyoterapist sayısının 26.500 olduğu bilgisi alınmıştır. Buna göre örneklem büyüklüğü yanılma düzeyi 0,05, örneklem hatası $d=0,05$ olarak hesaplandığında, ulaşılması gereken sayı 378 olarak belirlenmiştir.

Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra anketler Google forms üzerinden bir formda birleştirilerek e-posta ile iletilmiş ve bu anketi doldurmaları istenmiştir. Veriler Türkiye Fizyoterapistler Derneği aracılığıyla e-posta ile gönderilen Google forms linki ile toplanmıştır. Katılımcıların demografik bilgileri; yaş, cinsiyet, mezuniyet yılı, fizyoterapist olarak çalışılan yıl, çalışılan kurum ve departman bilgileri kaydedilmiştir. Ayrıca COVID-19 geçirip geçirmediikleri, kronik hastalık varlığı, evde birlikte yaşanan kişi sayısı, evde 18 yaş altı ve 65 yaş üstü kişi olup olmadığı ve COVID-19 ile ilgili bilgi edinme kaynakları da sorgulanmıştır.

Katılımcıların COVID-19 korku düzeylerinin değer-

lendirilmesi için Ahorsu ve ark. (2020) tarafından geliştirilen COVID-19 Korkusu Ölçeği kullanılmıştır.¹⁴ Ölçek, farklı korku parametrelerine ilişkin ölçeklerin kapsamlı olarak gözden geçirilmesi ve uzmanların değerlendirmeleri ve katılımcı görüşmeleri temel alınarak oluşturulmuştur. Ölçek tek faktörlü ve beşli Likert tipinde (1 = Kesinlikle katılmıyorum; 5 = Kesinlikle katılıyorum) yedi maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 7 iken, en yüksek puan 35'tir ve ölçekten alınan yüksek puan, COVID-19 korkusunun yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği Ladikli ve ark. tarafından yapılmış ve cronbach alfa katsayısı 0,86 olarak bulunmuştur.¹⁵

Katılımcıların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi için Kind ve ark. tarafından geliştirilen Nottingham Sağlık Profili kullanılmıştır.¹⁶ Ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), enerji (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde) ve emosyonel reaksiyon (9 madde) olmak üzere altı bölümde toplam 38 soru bulunur. Sorulara evet veya hayır şeklinde yanıt verilir. Her bir bölüme 0-100 arası puanlama yapılır. Sıfır en iyi sağlık durumunu, 100 en kötü sağlık durumunu gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Küçükdeveci ve ark. tarafından yapılmış ve cronbach alfa katsayısı 0,56 ile 0,83 arasında bulunmuştur.¹⁷

Çalışmanın sonunda elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics version 24.0 kullanılarak yapılmıştır. COVID-19 ve Yaşam kalitesi verileri ortalama ve standart sapma ile yorumlanmıştır. Normal dağılım shapiro willk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım verileri arasındaki ilişki pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Normal dağılmayan verileri arasındaki ilişki ise spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. 0,4 ya da daha yüksek korelasyon değerleri ilişkili olarak kabul edilmiştir. Korelasyon katsayısı $r \geq 0,81$ -1,0 kusursuz; 0,61-0,8, çok iyi; 0,41-0,6, iyi; 0,21-0,4 orta ve 0-0,2, zayıf olarak kabul edilmiştir.¹⁸

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan olguların yaşlarının 23-63 yıl arasında olmak üzere ortalama $35,06 \pm 8,26$ yıl olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan fizyoterapist-

ler farklı şehirlerde ve farklı kurumlarda görev yapmakta idi. Çalışmamızda 90 fizyoterapist kronik hastalığa sahip olduğunu belirtmiş olup, bu hastalıkların hipertansiyon, astım, hipotiroid, alerji, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit ve venöz yetmezlik olduğu belirtildi. Çalışmaya katılan fizyoterapistlerin %63'ünün evlerinde 3 veya daha az kişi ile yaşadıkları, %37'sinin ise 4 veya daha fazla kişi ile yaşadıkları belirlendi. Ayrıca %55,3'ü riskli grup ile yaşıyorlardı. Katılımcıların demografik bilgileri ve elde edilen veriler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Demografik ve Tanımlayıcı Bilgiler

Değişkenler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	294 (70,7)
Erkek	122 (29,3)
Kurum	
Akademik	130 (31,2)
Akademik olmayan	286 (68,8)
COVID-19 geçirdiniz mi?	
Evet	62 (14,9)
Hayır	354 (85,1)
Kronik hastalığınız var mı?	
Evet	90 (21,6)
Hayır	326 (78,4)
Evde 65 yaş üstü ve/veya 18 yaş altı birey var mı?	
Evet	230 (55,3)
Hayır	186 (44,7)
COVID-19 bilgi edinme kaynağınız nedir?	
Televizyon	268 (64,4)
İnternet	132 (31,8)
Makale	10 (2,4)
Dergi/kitap	6 (1,4)

Çalışmadaki olguların COVID-19 Korkusu Ölçeği'nden alınan toplam puan ortalamasının $17,19 \pm 5,38$ olduğu belirlendi. Ölçekten alınacak puanların maksimum 35, minimum 7 olduğu göz önünde bulundurulduğunda katılımcıların orta düzeyde COVID-19 korkusu yaşadıkları söylenebilir.

Çalışmadaki olguların Nottingham Sağlık Profili'nden aldıkları toplam puan ortalamasının $80,14 \pm 82,57$ olduğu belirlendi. Alınabilecek puan ortalamalarının maksimum 600, minimum 0 olduğu göz önüne alındığında katılımcıların yaşam kalitelerinin yüksek olduğu söylenebilir. Alt boyutları incelendiğinde; enerji seviyesi alt boyutu ortalaması $29,50 \pm 35,23$, ağrı alt boyut ortalaması $9,85 \pm 20,36$, emosyonel reaksiyon alt

boyut ortalaması $25,61 \pm 27,64$, sosyal izolasyon alt boyut ortalaması $18,03 \pm 26,72$, uyku alt boyut ortalaması $17,25 \pm 20,65$, fiziksel aktivite alt boyut ortalaması $9,40 \pm 15,11$ olarak belirlendi. Alt boyutlarda alınabilecek puan ortalamalarının maksimum 100, minimum 0 olduğu göz önüne alındığında alt gruplarda da yaşam kalitelerinin yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmadaki olguların COVID-19 korkusu ölçeğinden aldıkları yanıtlar incelendiğinde, COVID-19 Korku seviyeleri ile COVID-19 geçirme

Tablo 2. Olguların COVID-19 Korkusu Ölçeği Değerlendirme Sonuçları

Değişkenler (n=416)	COVID-19 Korkusu	p
Cinsiyet		
Kadın	17,56±5,07	0,587
Erkek	16,29±6,01	
Kurum		
Akademik	17,56±5,75	0,895
Akademik olmayan	17,02±5,21	
COVID-19 Geçirme		
Evet	14,54±4,80	0,036
Hayır	17,65±5,35	
Kronik hastalık var mı?		
Evet	17,68±5,98	0,898
Hayır	17,05±5,21	
Riskli bireylerle aynı evde yaşama		
Evet	17,53±5,65	0,982
Hayır	16,77±5,03	

*: $p < 0,05$

Tablo 3. Olguların Nottingham Sağlık Profili Değerlendirme Sonuçları

Değişkenler (n=416)	ES p	A p	ER p	SE p	U p	FA p	TOTAL p							
Cinsiyet														
Kadın	34,08±37,01	0,017	10,68±20,61	0,428	26,29±27,44	0,410	17,37±25,55	0,924	16,14±18,67	0,931	9,80±13,56	0,184	80,30±78,91	0,761
Erkek	18,45±27,80		7,85±19,78		23,96±28,27		19,61±29,51		19,92±24,75		8,42±18,39		79,78±91,47	
Kurum														
Akademik	23,71±30,21	0,600	12,29±23,92	0,936	20,64±22,97	0,614	13,40±20,14	0,545	19,73±22,96	0,425	8,75±15,92	0,545	74,83±83,75	1,000
Akademik olmayan	32,13±37,08		8,74±18,50		27,86±29,31		20,13±29,04		16,12±19,49		9,69±14,77		82,56±82,21	
COVID-19 Geçirme														
Evet	21,90±32,93	0,185	6,57±13,98	0,879	22,25±26,12	0,267	12,76±20,89	0,524	12,87±18,84	0,190	5,68±10,18	0,303	60,15±59,88	1,000
Hayır	30,83±35,53		10,43±21,26		26,19±27,92		18,95±27,56		18,01±20,91		10,05±15,74		83,65±85,58	
Kronik hastalık var mı?														
Evet	38,98±33,80	0,008	12,71±21,19	0,174	26,68±25,08	0,279	17,17±25,29	0,875	20,80±20,32	0,322	9,53±11,84	0,401	86,91±73,18	0,178
Hayır	26,88±35,26		9,06±20,12		25,31±28,36		18,26±27,17		16,26±20,70		9,36±15,92		78,28±85,09	
Riskli bireylerle aynı evde yaşama														
Evet	29,97±34,99	0,735	10,04±20,67	0,977	26,11±28,65	0,495	17,28±27,27	0,543	17,65±22,35	0,989	9,98±15,66	0,811	81,09±89,63	1,000
Hayır	28,92±35,69		9,61±20,16		24,99±26,47		18,94±26,13		16,75±18,45		8,67±14,44		78,98±73,36	

ES: Enerji seviyesi, A: Ağrı, ER: Emosyonel reaksiyon, SE: Sosyal izolasyon, U: Uyku, FA: Fiziksel aktivite, *: $p < 0,05$

durumları arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,036$) olduğu ve COVID-19 geçirenlerin geçirmeyenlere göre daha düşük korku seviyesine sahip olduğu bulunmuştur. Diğer parametreler ile COVID-19 korkusu puanları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Olguların Nottingham Sağlık Profili total ve alt boyutlarından aldıkları puanlar değerlendirildiğinde, enerji seviyesi alt boyutunda cinsiyete göre ($p=0,017$) ve kronik hastalık varlığına göre ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmiştir. Nottingham Sağlık Profili'nin diğer alt boyutları ve total puanı ile demografik veriler, COVID-19 geçirme durumu, kronik hastalık varlığı ve riskli bireylerle aynı evde yaşama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Olguların COVID-19 Korkusu Anketi ile Nottingham Sağlık Profili verileri karşılaştırılmıştır. COVID-19 Korkusu Anketi ile Nottingham Sağlık Profili enerji seviyesi ($r=0,203$, $p=0,030$), emosyonel reaksiyon ($r=0,316$, $p=0,001$), sosyal izolasyon ($r=0,225$, $p=0,016$) ve uyku ($r=0,240$, $p=0,010$) alt boyutları ile total ($r=0,290$, $p=0,002$) verileri arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken, diğer alt boyutlarda anlamlı ilişki belirlenmemiştir. ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. COVID-19 Korkusu ile Nottingham Sağlık Profili Arasındaki İlişki

Değişkenler	COVID-19 Korkusu	
	r	P
ES	0,203	0,030*
A	0,160	0,088
ER	0,316	0,001*
SE	0,225	0,016*
U	0,240	0,010*
FA	0,137	0,143
TOTAL	0,290	0,002*

ES: Enerji seviyesi, A: Ağrı, ER: Emosyonel reaksiyon, SE: Sosyal izolasyon, U: Uyku, FA: Fiziksel aktivite, *: p<0,05

TARTIŞMA

Fizyoterapistlerde COVID-19 korkusu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonucunda, COVID-19 Korkusu düzeyinin COVID-19 geçirme durumundan etkilendiği fakat diğer parametrelerden etkilenmediği, COVID-19 geçiren fizyoterapistlerin daha düşük COVID-19 korkusuna sahip oldukları, fizyoterapistlerin yaşam kalitelerinin enerji seviyesi alt boyutunun ise cinsiyet ve kronik hastalık varlığından etkilendiği belirlendi. Bununla birlikte, erkek fizyoterapistlerin ve kronik hastalığı olmayan katılımcıların enerji seviyesi alt boyutuna göre yaşam kalitelerinin daha yüksek olduğu, fizyoterapistlerin COVID-19 korkusu düzeylerinin yaşam kalitelerinin enerji seviyesi, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon, uyku alt boyutları ve total yaşam kalitelerini etkilediği saptandı.

COVID-19 pandemisi sürecinde kişisel koruyucu ekipman kullanımının artması, hastaların bakımında ve bakım sunulan ortamlarda değişiklikler, güvenlik tavsiyelerindeki değişiklikler, kaynakların varlığı ve COVID-19 olgularındaki dalgalanmalar sağlık sistemleri içerisinde belirsizliklere neden olmuştur. Bu öngörülmemeyen ve hızla yayılan bulaşıcı hastalık, çeşitli psikososyal tepkilere neden olmaktadır ve tüm bunlar DSÖ'ye göre rastgele değişen duruma verilen doğal psikolojik tepkiler olarak belirtilmektedir.¹⁹ Yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarının mental sağlığını olumsuz yönde etkileyen nedenler arasında; COVID-19 olgularına maruz kalmak,

karantinaya alınmak, bir yakınının veya arkadaşının COVID-19'dan ölmesi veya hastalanması ve virüsün ölümcüllüğü nedeniyle artan tehlike algısı sayılmaktadır.^{10,20,21} Landry ve ark. yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında hastenede bakım veren sağlık çalışanlarının korku, endişe, stres, belirsizlik, depresyon ve emosyonel etkilenim yaşadıkları bildirilmiştir.²² Jia ve ark. tarafından Çin'de hemşireler üzerinde yapılan bir çalışmada, ihmal edilen hasta hakları, duygusal destek eksikliği, bulaşıcı çevreye eşit olmayan şekilde maruz kalma, rol belirsizliği, aciliyete yetersiz uyum, düşük sorumluluk duygusu, eksik bilgi ve beceriler ve psikolojik uyumun hemşirelerin mesleki kaygılarından olduğu belirlenmiştir.²³ Bizim çalışmamızda ise, araştırmaya katılan fizyoterapistlerin yaşam kalitelerinin yüksek olduğu ve daha düşük seviyede COVID-19 korkusuna sahip oldukları belirlenmiştir. Bu sonucun elde edilmesinde çalışmamıza sağlık çalışanlarından yalnızca fizyoterapistlerin dahil edilmesi ve pandemi sürecinde fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetlerinin acil olmayan sağlık müdahalesi olarak görülmesinin rolü olabilir.

Lai ve ark. COVID-19 pandemi sürecinde sağlık çalışanları arasında ülke çapında yaptıkları bir çalışmada, yanıt verenlerin yarısının en az hafif depresyon tanımladığını ve 1/3'ünün uykusuzluk bildirdiğini, doktorların %14'ünün ve hemşirelerin yaklaşık %16'sının ise orta veya şiddetli depresif semptom tanımladığını göstermişlerdir. Buna ek olarak, kadın olmanın ve ön saflarda çalışmanın da stres semptomları için risk faktörleri arasında bulunduğunu saptamışlardır.⁹ Bir başka çalışmada, pandemide hasta arkadaşlarını tedavi etmenin de sağlık çalışanlarında yeterlilik ve becerileriyle ilgili anksiyete artışı ve mental etkilenimi artırdığını göstermişlerdir.²⁴ Ayrıca, hastane sonrası eve dönüşte özellikle evde kronik hastalığı olan yaşlı bireyler varsa hastalığı aile üyelerine bulaştırmayla ilgili ciddi anksiyete bildirmişlerdir.²⁵ Böyle bir süreçte sağlık çalışanlarının psikolojik iyilik hallerinin en iyi düzeyde bulunması gerektiği açıktır.²⁶ Bununla birlikte, fizyoterapistler pandemi sürecinde fizyoterapi ünitelerinin dönem dönem hizmet verememesi nedeniyle ya kısıtlamalarda evde kalmışlar ya da farklı birimlerde

görevlendirilmişlerdir. Bu süreçte mesleki anlamda değersizlik duyguları yaşamaları olasıdır. Fizik tedavi müdahalelerinin yoğun bakım ünitesinde edinilmiş zayıflığın etkilerini azaltmak için mekanik ventilasyona gereksinim duyan hastalar için güvenli, uygulanabilir ve yararlı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, COVID-19 sonrası post-akut dönemde fizik tedavi, dekondisyonun etkilerini azaltmada, kardiyovasküler ve kas endüransını, kas kuvvetini ve genel fonksiyonel mobilitayı ve katılımı iyileştirmede önemli bir rol oynamaktadır.²⁷ Fakat pandeminin başlamasıyla birlikte hastalarla özellikle yakından temas içeren fizyoterapi ve rehabilitasyon müdahalelerinin uygulanması süreci zorlaşmıştır. On iki farklı ülkede yapılan bir araştırmada, pandeminin rehabilitasyon sürecini bozduğu ve birçok hastanın rehabilitasyon hizmeti alamadığı saptanmıştır. Enfeksiyon kontrol prosedürlerinin rehabilitasyon bakımı sağlamanın önünde önemli engeller olduğu belirlenmiştir.²⁸ Hauser, hastalar ve ailelerle bağlantı kurmanın zorluğunu tanımlamak için “gerçek ve mecazi duvarlar” benzetmesini kullandı: “Ve odalara girdiğimizde, hasta ile aramızda kişisel koruyucu ekipman duvarı var. Bu duvar en az iki maske ve bir yüz kalkanı kadar kalın.”²⁹

Pandemi sürecinde stres, anksiyete ve depresyon normal emosyonel reaksiyonlar olarak düşünülebilir.³⁰ Önceki pandemilerde sağlık çalışanlarında olumsuz psikolojik etkilerin bir yıl süresince devam ettiği, bir diğer çalışmada da travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinin haftalarca sürdüğü bildirilmiştir.^{31,32} Bir pandemi sırasında sağlık çalışanlarının yaşadığı aşırı baskılar, yalnızca bireysel iyilik hâli için değil, aynı zamanda hasta bakımı ve sağlık sistemi için de olumsuz sonuçları olan tükenmişlik riskini artırabileceği gösterilmiştir.³³ Fizyoterapistlerin pandemi sürecinde stres, tükenmişlik, endişe, korku, hayal kırıklığı ve suçluluk yaşadıkları gösterilmiştir. Pandemi sırasındaki duygusal yükün olgu yüküne ve zamana göre değişiklik gösterdiği fakat bu durumun fizyoterapistler üzerinde kalıcı etkilerinin olduğu saptanmıştır. Fizyoterapistlerin ayrıca hastalarının sağlıklarının kötüleşmesi durumunda hayal kırıklığı ve sıkıntı yaşadıkları gösterilmiş, COVID-19 hastalarına bakma sorumluluğunun

önemli bir duygusal yük olduğu belirlenmiştir.³⁴

Yapılan bir araştırmada, fizyoterapistlerin maske takmayı en kısıtlayıcı önlem olarak gördüğü, daha sonra sırasıyla tesislere kısıtlı erişim, toplantıların kısıtlanması ve gözlük kullanımının geldiği belirlenmiştir. Fizyoterapistlerin sağlıklarını iyi ile kusursuz olarak derecelendirdiği fakat COVID-19 ile ilgili emosyonel stres altında oldukları gösterilmiştir. Kişisel sağlıkları için az veya orta, ailelerinin sağlığı için orta ile yüksek düzeyde endişe duydukları saptanmıştır.²⁷ Bununla birlikte, psikolojik desteğin bireysel olduğu kadar kurumsal olarak da sağlanması gerektiği bildirilmiştir.³⁵ Çalışmalar sonucunda, sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisi sırasında işverenlerinden “beni duy, beni koru, beni hazırla, beni destekle ve benimle ilgilen” gibi 5 başlığı içeren talepleri olduğunu vurgulamıştır.³⁶

Çalışmamızın aksine Shehada ve ark. sağlık çalışanlarında yaptıkları bir çalışmada, sağlık çalışanlarının çoğunlukla düşük COVID-19 korkusuna sahip olduğu ve kadınların erkeklerden daha yüksek COVID-19 korkusuna sahip olduklarını göstermiştir.³⁷ Lu ve ark. sağlık personelinin idari personelden daha fazla korku, endişe ve depresyon sergilediğini bildirmiş ve solunum, acil servis, yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları bölümünde çalışan sağlık personelinin, Covid-19 hastalarıyla neredeyse hiç temas etme olasılığı olmayan klinik olmayan personele göre iki kat daha fazla anksiyete ve depresyon yaşama olasılığı olduğunu bildirmişlerdir.¹³

Yapılan bir çalışmada, sağlık personelinin 1/3'ünden fazlasının COVID-19 pandemisi sırasında uykusuzluk semptomlarından mustarip olduğunu belirlemiştir.¹² Birçok çalışmada, sağlık çalışanlarının önemli bir bölümünün klinik düzeyde uykusuzluk, travma sonrası stres, depresyon ve yaygın anksiyete sergilediği saptanmıştır.⁹⁻¹² Benzer şekilde bizim çalışmamızda da fizyoterapistlerin COVID-19 korkusu düzeylerinin yaşam kalitelerinin enerji seviyesi, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon, uyku alt boyutları ve total yaşam kalitelerini etkilediği saptandı. Hage ve ark. COVID-19'a maruz kalan sağlık çalışanlarında ruh sağlığını geliştirmeye yönelik müdahalelerin der-

hal uygulanması ve sağlık profesyonellerini zihinsel yardım ve kriz yönetimi konusunda eğiterek önleme ve müdahale stratejilerinin güçlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.³⁸

Çalışmamız fizyoterapistlerde yaşam kalitesi ve COVID-19 korkusu arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde karşılaştığımız ilk çalışmadır. Pandemi sürecinde aktif olarak hasta almaya devam edip etmediklerinin sorgulanmaması ve çalıştıkları kurumlarda hangi birimlerde görevlendirildiklerinin sorgulanmaması çalışmamızın limitasyonlarındandır.

Çalışmamızın sonucunda, fizyoterapistlerin COVID-19 korkusunun orta düzeyde olduğu belirlendi ve korkularının yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Gelecek çalışmaların tüm sağlık çalışanlarını kapsamasının ve psikososyal destek anlamında bireysel ve kurumsal uygulamaların planlanmasının hastalar, sağlık çalışanları ve kurumlara açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: İzmir Demokrasi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (16/12/2020/24-1).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Hasta onamı alındı.

Ethics Committee Approval: Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approval was obtained from Izmir Democracy University (16/12/2020/24-1).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Informed consent was obtained.

KAYNAKLAR

1. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):P7-p8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>
2. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>
3. Ramos C. [Covid-19: the new pathology caused by a coronavirus]. *Salud Publica Mex.* 2020;62(2):225-7. <https://doi.org/10.21149/11276>
4. (2020). CfDCaP. Coronavirus Disease 2019: Who is at increased risk for severe illness? . July 11, 2020.
5. Arpacı I, Karataş K, Baloğlu M. The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Pers Individ Dif.* 2020;164:110108. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110108>
6. Ehrlich H, McKenney M, Elkbulli A. Protecting our healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1527-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.024>
7. Lee SA, Jobe MC, Mathis AA. Mental health characteristics associated with dysfunctional coronavirus anxiety. *Psychol Med.* 2020:1-2.
8. Mora-Magaña I, Lee SA, Maldonado-Castellanos I, Jiménez-Gutiérrez C, Mendez-Venegas J, Maya-Del-Moral A, et al. Coronaphobia among healthcare professionals in Mexico: A psychometric analysis. *Death Stud.* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1808762>
9. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020;3(3):e203976-e. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
10. Liu S, Yang L, Zhang C, Xiang YT, Liu Z, Hu S, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):e17-e8. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8)
11. Rossi R, Soggi V, Pacitti F, Di Lorenzo G, Di Marco A, Siracusano A, et al. Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy. *JAMA Network Open.* 2020;3(5):e2010185-e. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10185>
12. Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, et al. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. *Front Psychiatry.* 2020;11:306. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00306>
13. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2020;288:112936. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>
14. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict.* 2020:1-9. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00270-8>
15. Ladikli N, Bahadır, E , Yumuşak, F , Akkuzu, H , Karaman, G , Türkkkan, Z. KOVİD-19 KORKUSU ÖLÇEĞİ'NİN TÜRKÇE GÜVENİRLİK VE GEÇERLİK ÇALIŞMASI. *International Journal of Social Science.* 2020;3(2):71-80.

16. Kind P, Carr-Hill R. The Nottingham health profile: a useful tool for epidemiologists? *Soc Sci Med.* 1987;25(8):905-10.
[https://doi.org/10.1016/0277-9536\(87\)90260-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(87)90260-7)
17. K c kdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, G rsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000;23(1):31-8.
<https://doi.org/10.1097/00004356-200023010-00004>
18. ALPAR CR. Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden  rneklemlerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-g venirlik: DETAY YAYINCILIK; 2016.
19. HNP K. Statement - Physical and mental health key to resilience during COVID-19 pandemic 30th March, 2020 [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-physical-and-mental-health-key-to-resilience-during-covid-19-pandemic>].
20. Wu P, Fang Y, Guan Z, Fan B, Kong J, Yao Z, et al. The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. *Can J Psychiatry.* 2009;54(5):302-11.
<https://doi.org/10.1177/070674370905400504>
21. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *Bmj.* 2020;368:m1211.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1211>
22. Landry MD, Geddes L, Park Moseman A, Lefler JP, Raman SR, Wijchen JV. Early reflection on the global impact of COVID19, and implications for physiotherapy. *Physiotherapy.* 2020;107:A1-a3.
<https://doi.org/10.1016/j.physio.2020.03.003>
23. Jia Y, Chen O, Xiao Z, Xiao J, Bian J, Jia H. Nurses' ethical challenges caring for people with COVID-19: A qualitative study. *Nurs Ethics.* 2021;28(1):33-45.
<https://doi.org/10.1177/0969733020944453>
24. Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *Cmaj.* 2003;168(10):1245-51.
25. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):e15-e6.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30078-X)
26. Unadkat S, Farquhar M. Doctors' wellbeing: self-care during the covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m1150.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1150>
27. Tiwari D, Naidoo K, Chatiwala N, Bartlo PL, Triola A, Ong B, et al. Exploratory Analysis of Physical Therapy Process of Care and Psychosocial Impact of the COVID-19 Pandemic on Physical Therapists. *Physical Therapy.* 2021;101(6).
<https://doi.org/10.1093/ptj/pzab088>
28. Prvu Bettger J, Thoumi A, Marquovich V, De Groote W, Rizzo Battistella L, Imamura M, et al. COVID-19: maintaining essential rehabilitation services across the care continuum. *BMJ Global Health.* 2020;5(5):e002670.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002670>
29. Hauser JM. Walls. *Hastings Center Report.* 2020;50(3):12-3.
<https://doi.org/10.1002/hast.1121>
30. Liplely N. Covid-19: Not a 'Mental Health Crisis', Healthcare Experts Warn. . 17 April 2020.
31. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, Cheung C, Tsang KW, Sham PC, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry.* 2007;52(4):241-7.
<https://doi.org/10.1177/070674370705200406>
32. Chan AO, Huak CY. Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore. *Occup Med (Lond).* 2004;54(3):190-6.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqh027>
33. Patel RS, Bachu R, Adikey A, Malik M, Shah M. Factors Related to Physician Burnout and Its Consequences: A Review. *Behav Sci (Basel).* 2018;8(11).
<https://doi.org/10.3390/bs8110098>
34. Ditwiler RE, Swisher LL, Hardwick DD. Professional and Ethical Issues in United States Acute Care Physical Therapists Treating Patients With COVID-19: Stress, Walls, and Uncertainty. *Phys Ther.* 2021.
<https://doi.org/10.1093/ptj/pzab122>
35. Maunder RG, Leszcz M, Savage D, Adam MA, Peladeau N, Romano D, et al. Applying the lessons of SARS to pandemic influenza: an evidence-based approach to mitigating the stress experienced by healthcare workers. *Can J Public Health.* 2008;99(6):486-8.
<https://doi.org/10.1007/BF03403782>
36. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2020;323(21):2133-4.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.5893>
37. Shehada AK, Albelbeisi AH, Albelbeisi A, El Bilbeisi AH, El Afifi A. The fear of COVID-19 outbreak among health care professionals in Gaza Strip, Palestine. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211022987.
<https://doi.org/10.1177/20503121211022987>
38. El-Hage W, Hingray C, Lemogne C, Yrondi A, Brunault P, Bienvenu T, et al. [Health professionals facing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: What are the mental health risks?]. *Encephale.* 2020;46(3s):S73-s80.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.008>

Rahim İçi Araç Varlığında Gözlenen İntersitisyel Gebelikte Laparoskopik Yönetim

Laparoscopic Management in Interstitial Pregnancy Observed with an Intrauterine Device

Erkan Çağlıyan[®], Samican Özmen[®], Ayşegül Yılmaz[®], Süreyya Sarıdaş Demir[®]

Cite as: Çağlıyan E, Özmen S, Yılmaz A, Sarıdaş Demir S. Rahim içi araç varlığında gözlenen intersitisyel gebelikte laparoskopik yönetim. Forbes J Med. 2021;2(2):116-122.

Öz

İntersitisyel gebelik fallop tüpünün intersitisyel kısmında yer alır ve ender görülen bir ektopik gebelik türüdür. İntersitisyel gebelikler tüm ektopik gebelikler içinde %2-4 oranında gözlenirler. Gebeliğin daha geç dönemlerine kadar asemptomatik kalabilirler ve rüptüre olmaları durumunda masif kanama ve hipovolemik şoka neden olurlar. Bu yüzden mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Rahim içi araç ile birlikte gözlenen ektopik gebelikler içerisinde intersitisyel gebelik oranlarının düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ender görülen bir patoloji olması nedeniyle günümüzde intersitisyel gebeliklerde uygun tedavi yaklaşımı üzerinde bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu olgu sunumunda, gebeliğin erken döneminde kliniğimize başvuran ve tetkikleri sonrasında fetal kardiyak aktivite izlenmeyen bir intersitisyel gebelik olgusunda tanı, takip ve tedavi yaklaşımları literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, laparoskopi, intersitisyel gebelik, rahim içi araç

ABSTRACT

Interstitial pregnancy is located in the interstitial part of the fallopian tube and is a rare type of ectopic pregnancy. Interstitial pregnancies are observed in 2-4% of all ectopic pregnancies. They may remain asymptomatic until later in pregnancy and cause massive bleeding and hypovolemic shock if ruptured. Therefore, mortality and morbidity rates are high. Studies have shown that the rates of interstitial pregnancy are low among ectopic pregnancies observed with an intrauterine device. Since it is a rare pathology, there is no consensus on the optimal treatment approach in interstitial pregnancies. In this case report, we present an interstitial pregnancy case with no fetal cardiac activity who applied to our clinic in the early period of pregnancy. The diagnosis, follow up and treatment are presented with the review of the literature.

Keywords: ectopic pregnancy, laparoscopy, interstitial pregnancy, intrauterine device

Received/Geliş: 15.01.2021

Accepted/Kabul: 03.02.2021

Publication online: 13.08.2021

Samican Özmen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye
✉ samicanozmen@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6050-4110

E. Çağlıyan 0000-0001-6864-6551

A. Yılmaz 0000-0002-1297-0720

S. Sarıdaş Demir 0000-0002-4051-3703

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye



GİRİŞ

İntersitisyel gebelikler, ektojik gebeliklerin yaklaşık %2-4'ünü oluşturan ve tanıdaki zorluklar nedeniyle mortalite oranları yüksek ektojik gebeliklerdir. Klinisyenler genellikle kornual gebelik ve intersitisyel gebelik tanımlarını birlikte kullansa da iki klinik durum arasında farklılıklar mevcuttur. Kornual gebelik terimi bikornuat uterusların bir hornuna, unikornuat uterusların rudimenter hornuna veya septat uterusların lateral yarılardan birine yerleşmiş gebelikler olarak tanımlanmaktadır¹, intersitisyel gebeliklerde implantasyon fallop tüpünün uterusun muskuler tabakası içinde yer alan intersitisyel bölgesinde olmaktadır.²

Geçirilmiş pelvik enfeksiyon, pelvik cerrahi öyküsü, tümörler, uterin anomaliler ve in vitro fertilizasyon intersitisyel gebelik riskini artıran durumlardır¹. İpsilateral salpenjektomi intersitisyel gebeliğe özgü bir risk artırıcı faktördür³. Rahim içi araç kullanımının ise intersitisyel gebeliğe karşı koruyucu olduğuna dair çalışmalar vardır⁴.

İmplantasyon bölgesi ve gebelik kesesinin uterin duvara olan invazyonu nedeniyle intersitisyel gebeliklerin tanısında zorluk yaşanmaktadır. Bunun yanında, ektojik gebeliğin klasik triadı olan abdominal ağrı, amenore ve vajinal kanama semptomları intersitisyel gebelik olgularının yalnız %40'ında görülmektedir⁵. Tanıda yineleyen β -hCG ölçümleri ile ultrasonografinin kombinasyonu kullanılmaktadır. Uterin kavite içerisinde gebeliğin gözlenmemesi, eksentrik yerleşimli ve uterin kavitenin lateral duvarından en az 1 cm uzaklıkta gözlenen gestasyonel kese ve bunu çevreleyen ince (<5 mm) myometrium tabakası tanı kriterlerindedir⁶. Bununla birlikte, endometrial kaviteden başlayan, doğruca kornual bölgeye uzanan ve intersitisyel gebelik kesesinin sınırına dayanan endometrial kaviteye ait çizgi olarak tanımlanan "interstitial line" da tanıda yardımcı olabilmektedir⁷. İntersitisyel gebeliği intrauterin gebelikten ayırmada ultrasonografinin yetersiz kaldığı olgularda 3D ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanıda yararlı olabilir^{8,9}. Bu iki yöntem, özellikle fetal kalp atımı izlenen ve gebeliğin devamı arzulanan durumlarda değerlidir.

İntersitisyel gebelikte histerektomi veya kornual rezeksiyon geçmişte birinci basamak tedavi olarak kabul edilmekteydi¹⁰. Bununla birlikte, günümüzde intersitisyel gebelik tanısının daha erken gebelik haftalarında konması hastalarda uterusu korumaya yönelik konservatif tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına yol açmaktadır. Bu yöntemler arasında laparoskopi ile kornuostomi gibi minimal invaziv cerrahi yöntemler olduğu gibi¹¹ asemptomatik olgularda metotreksat gibi medikal yöntemler de kullanılabilir¹².

Bu olgu sunumunda, rüptüre olmamış intersitisyel gebelik saptanan, laparoskopik halka sütürü yerleştirilmesinin ardından kornuostomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen olgu sunulmuştur.

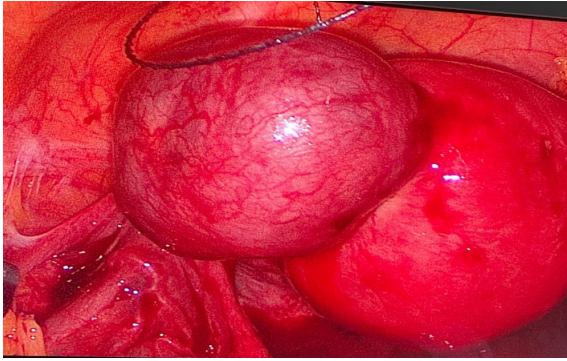
OLGU

Otuz dokuz yaşında olan hasta iki aydır devam eden irregüler vajinal kanama yakınması ile kliniğimize başvurdu. Başvuru sırasında β -hCG seviyesi 3244 mIU/mL olarak saptandı. Öyküsünden hastanın üçüncü gebeliği olduğu, daha önce sezaryen ile iki sağlıklı doğum öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın PID ve ektojik gebelik öyküsü yoktu. Transvajinal ultrasonografide intrauterin kavitede rahim içi araca (RİA) ait ekojenite gözlemlendi. Kavite içerisinde gebelik kesesi izlenmedi. Ultrasonografinin devamında sol istmik bölgede, çevresinde çok ince bir myometrium dokusu bulunan, etrafında vaskülarite artışı olan 3,87x4,11 cm boyutunda gestasyonel sac ve 7 hafta 2 gün ile uyumlu kardiyak aktivitesi olmayan fetüs izlendi (Resim 1). Daha sonra yapılan 3D ultrasonografi

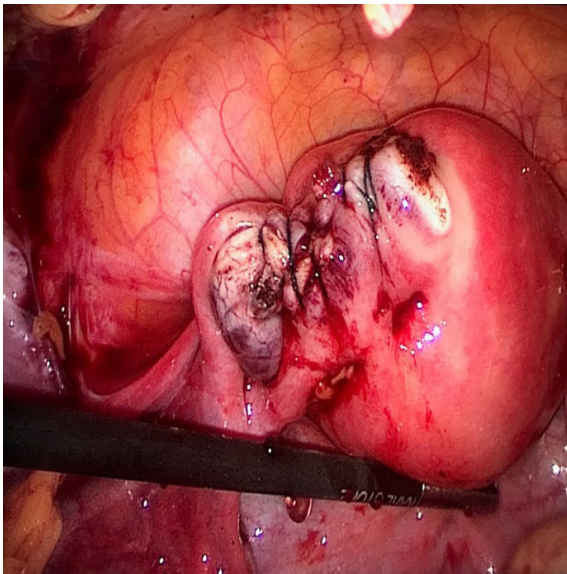


Resim 1. Transvajinal ultrasonografide sol istmik bölgede yerleşmiş, doppler bakıda çevresinde hipervaskülarite izlenen intersitisyel gebelik görüntüsü

ile gebelik kesesinin intersitisyel alanda bulunduğu doğrulandı. Hastaya medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri sunuldu. Hastanın cerrahi tedaviyi tercih etmesi üzerine laparoskopik kornuostomi planlandı. Genel anestezi altında dorsolitotomi pozisyonunda veres iğnesi ile batına girilerek CO₂ ile pnömoperitoneum sağlandı. Gözlemlerde uterus sol istmus bölgesini genişleten hipervasküler intersitisyel gebelik alanı izlendi. Uterin kornu çevresi kanamayı azaltmak amacıyla 0 numara V-Loc™ sütür ile sirküler olarak sütüre edildi (Resim 2). Ardından bipolar enerji yardımıyla insizyon ile kornual alana girildi, gebelik kesesi eksize edilerek hidrodiseksiyon ve grasper yardımıyla fetal ve koryonik yapılar çıkarıldı. Bipolar koter ile kanama kontrolü sonrasında myometriyum ve seroza 0 numara V-Loc™ sütür ile kontinü sütüre edildi ve hemostaz sağlandı (Resim 3). Materyal

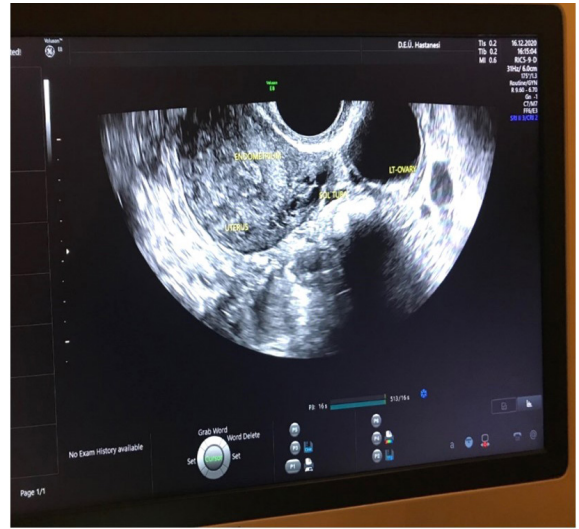


Resim 2. Sol istmik bölgede yerleşmiş intersitisyel gebeliğin V-Loc ile halka sütürü yerleştirildikten sonraki laparoskopik görüntüsü



Resim 3. Sol intersitisyel gebelik eksizyonu ve V-Loc sütür sonrası görüntü

endobag ile dışarı alındı ve patolojiye gönderildi. Kanama ve erken komplikasyon izlenmedi, hastanın intra-post operatif dönemde kan ürünü transfüzyon gereksinimi olmadı. Operasyon sonrası hastanın takiplerinde genel durumu iyi, vitalleri stabil seyretti. İşlem sonrası birinci günde β -hCG düzeyi 652 mIU/mL'ye gerileyen hasta postoperatif 2. günde taburcu edildi. Üçüncü hafta sonunda poliklinik kontrolüne çağrılan hastada yapılan ultrasonografide herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Resim 4). Hastanın post-operatif 3. haftada β -hCG değeri negatif olarak saptandı.



Resim 4. Operasyon sonrası 3. hafta kontrolünde ultrasonografi görüntüsü

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, minimal invaziv bir yöntem olan laparoskopi ile rüptüre olmamış intersitisyel gebelik olgusunun güvenli ve etkin bir şekilde tedavi edilebileceği ve halka sütürü ile intraoperatif kanama miktarı azaltılabildiği gösterilmiştir.

İntersitisyel gebelikler için risk faktörleri intersitisyel olmayan ektopik gebeliklerle benzerlik göstermektedir. Bunun yanında, tubal gebeliklerde rekürrens engellenmesinde en sık kullanılan prosedür olan, infertil kadınlarda hidrosalpinks varlığında da uygulanan tedavi yöntemi olan ipsilateral salpenjektomi de intersitisyel gebeliğe özgü bir risk faktörü olarak gösterilmektedir¹³. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin daha yaygın kullanımı ile birlikte intersitisyel gebelik insidansında da

artış olduğu gösterilmiştir¹⁴. Yapılan çalışmalarda, embriyo transferi olgularının %4'ünde intersitisyel gebeliğin görüldüğü, bunların da %76,3'ünde geçirilmiş salpenjektomi öyküsünün var olduğu bildirilmiştir¹³. Rahim içi araç kullanımının hem intrauterin hem de ekstrauterin gebelik olasılığını azalttığı, buna karşın rahim içi araç ile birlikte meydana gelen gebeliklerin olasılıkla ekstrauterin yerleşimli olduğu yapılan meta analizlerde gösterilmiştir¹⁵. Bouyer ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre, RIA varlığında meydana gelen hafif pelvik inflamasyon tubadan ovum transferini geciktirecek, dolayısıyla gebelik daha distal kesimlere (over veya tubal ampullar bölge) implante olacaktır⁴. Bu olguda, hastada geçirilmiş sezaryen operasyonları dışında hiçbir ek risk faktörü bulunmamasına, hatta koruyucu olduğu düşünülen rahim içi araç varlığına karşın intersitisyel gebelik meydana gelmiştir. Bunun nedeni hastadaki rahim içi aracın yer değiştirmesi olabilir. Literatürde rahim içi araçla birlikte görülen intersitisyel gebeliklerle ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur¹⁶.

İmplantasyon bölgesinde çevre myometrial dokunun gerilme kapasitesi distal tubal kısımlardan daha fazla olduğundan intersitisyel gebelikler 7.-16. gestasyonel haftalara dek asemptomatik kalabilmektedir¹. Özellikle bu bölgenin hem uterin hem de ovaryan arterlerin anastomoz bölgesi olması nedeniyle intersitisyel gebeliklerde rüptür gelişimi sonrası hemodinamik instabilite ve hipovolemik şok daha hızlı gelişmektedir. Bu yüzden intersitisyel gebeliklerde mortalite oranları %2,5 ile tubal ektopik gebeliklere nazaran 7 kat daha fazladır¹. Teknolojideki gelişmelerle ultrasonografi daha yaygın ve efektif kullanılmaya başlanmış, insidansın yıllar içinde artması ayırıcı tanıda intersitisyel gebeliğin daha sıklıkla düşünülmesini sağlamış, bu da hastalığın rüptür öncesi tanı alma oranlarında artış, mortalite ve morbidite oranlarında yüksek oranda azalmaya neden olmuştur².

Gebeliğin daha geç dönemlerine kadar asemptomatik olarak kalmakla birlikte, geçmişteki genel kanının aksine, intersitisyel gebelikler farklı lokalizasyonlardaki ektopik gebeliklerle benzer gestasyonel haftalarda tanı alırlar. İntersitisyel gebeliğin tanı aldığı gebelik haftaları bir olgu serisinde¹⁷ 6,9±0,3. hafta; bir başka olgu serisinde de 8±2. hafta ola-

rak gösterilmiştir¹⁸. Yüz on dokuz intersitisyel dışı ektopik gebeliğin değerlendirildiği bir başka olgu serisinde ise tanı benzer olarak 6,8-8,8. gebelik haftaları arasında konmuştur¹⁹. Bu olguda da daha önceki çalışmalara benzer olarak erken gebelik haftasında vajinal kanama ile kliniğe başvuran hastada ayırıcı tanıda intersitisyel gebelik akla gelmiş ve tanı 7. gebelik haftasında konmuştur.

Ultrasonografik olarak intersitisyel gebelik tanısında yardımcı olacak kriterler daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir^{6,7,20}. Bunların arasında intersitisyel gebeliği saptamada sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan bulgu (sensitivite %80, spesifite %98) Ackerman ve ark.'nın tanımladığı "interstitial line"dır⁷. Doppler ile birlikte transvajinal ultrasonografi erken tanıda birinci seçenek olsa da yetersiz kaldıkları durumlarda ek görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Bunların arasında 3D ultrasonografi intersitisyel gebeliğin tam lokalizasyonunu gösterebilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye Bourdel ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar söz konusu olsa da eksentrik yerleşimli gestasyonel kese, bu keseyi çevreleyen <5 mm kalınlığındaki myometrial doku ve "interstitial line"nin öneminden bahsetmişlerdir²¹. Bununla birlikte, MR kriterlerinin sensitivite ve spesifitesinin değerlendirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Bu olguda yaklaşık 4 cm boyutundaki gestasyonel kese iki boyutlu ultrasonografi ile uterusun sol kornual bölgesinde, çevresinde ince bir myometrial tabaka ile izlenmiş, daha sonra tanı 3D ultrasonografi ile doğrulanmıştır.

İntersitisyel gebeliklerde geleneksel tedavi tanısız laparotomi ile kornual rezeksiyon veya histerektomidir¹². Bununla birlikte, son yıllarda tanının daha erken dönemlerde konması hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda uterin yapının bütünlüğünün korunması amacıyla konservatif yaklaşımların uygulanmasının önünü açmıştır. Konservatif yöntemler lokal veya sistemik metotreksat uygulaması ile minimal invaziv cerrahi yöntemlerdir. Bununla birlikte, intersitisyel gebeliklerde en uygun tedavi yaklaşımı konusunda görüş birliği sağlanamıştır.

Metotreksat tedavisinin erken ve asemptomatik intersitisyel gebeliklerde etkili olduğu daha önce Sel

ve ark.²² tarafından gösterilmiştir. Özellikle β -hCG seviyesinin <5000 mIU/mL olduğu ve kese boyutunun 5 cm'den küçük olduğu durumlarda metotreksat uygun bir tedavi seçeneği olabilir^{21,23}. Literatürde olgu sayılarının az olması nedeniyle metotreksat tedavisine uygunluğun değerlendirilmesinde β -hCG için belirlenmiş bir üst limit bulunmamaktadır⁵. Çalışmalarda, metotreksat tedavisinin başarısızlık oranları %6-95 arasında gösterilmektedir²⁴. Yine bu hastalarda en önemli dezavantaj takip sırasında ortaya çıkabilecek kornual rüptür ve yaşamı tehdit edebilecek hemorajilerdir. Bu olguda da tanı sonrası medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri sunulmuş, hasta cerrahi tedaviyi tercih etmiştir.

Cerrahi tedavide tıbbi ve teknolojik gelişmeler ile birlikte birinci seçenek olarak laparotominin yerini laparoskopi almıştır. Laparoskopik olarak hastada kornuostomi, salpingotomi ve laparoskopik kornual rezeksiyon cerrahi olarak uygulanabilecek yöntemlerdir. Kornuostomide gebelik kesesi, kendisini çevreleyen myometrium dokusu eksize edilmeden çıkarılır. Eksizyon tabanında hemostaz amacıyla sütün veya fibrin yapıştırıcılar uygulanabilir veya insizyon spontan kapanmaya bırakılabilir^{25,26}.

Salpingotomide insizyon tubanın fundusa girdiği noktadan yapılır ve daha sonra gebelik ürünleri bu insizyondan eksize edilir²⁷. Erken dönemde belirlenen intersitisyel gebeliklerde kullanılacak uygun bir yaklaşım olmakla birlikte, bu yöntemin kısıtlılığı implantasyon yerinin tam olarak kestirilememesidir.

Laparoskopik kornual rezeksiyon laparotomide uygulanan standart cerrahi yöntem olan kornual wedge rezeksiyonun laparoskopik versiyonudur. Bu iki yöntemde intersitisyel gebelik ve etrafındaki uterin kornu myometrium tabakası ile birlikte en blok rezeksiyon yapılır. Myometrium daha sonra sütünle kapatılır²⁸. Grobman ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 4 cm'den büyük gestasyonel kese varlığında uygun yaklaşımın kornual eksizyon olduğunu belirtmişlerdir²⁵. Bu olguda, gestasyonel sac boyutları 3,87x4,11 cm boyutlarında olsa da hemodinamik açıdan stabil olan hastada laparoskopik olarak kornuostomi başarıyla uygulanmış, uygulanan tedavi sonucunda komplikasyon gelişmemiştir.

Laparotomi ile kornual wedge rezeksiyon lapa-

roskopinin olası olmadığı durumlar için hâlâ geçerli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir¹². Histerektomi ise kalıcı infertilite ve yüksek oranda morbiditeye neden olması nedeniyle artık yalnızca kontrol altına alınamayan hemorajiler ve çok büyük intersitisyel gebeliklerin varlığında uygulanmaktadır¹².

Operasyondan hemen sonra profilaktik olarak sistemik tek doz intramusküler metotreksat uygulaması persiste eden trofoblast oranlarını azaltması açısından tubal ektopik gebeliklerde laparoskopik salpingostomi sonrası sık kullanılan bir yöntem olmasına karşın intersitisyel gebeliklerde bu yaklaşımı destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır²⁹.

Cerrahide en önemli risk operasyon sırasında ortaya çıkabilecek yaşamı tehdit eden kanamalardır. Bazı araştırmacılar hemostazın sağlanması için intersitisyel gebelik alanına dilüe vazopressin enjeksiyonunu önermektedir³⁰. Moon ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kese etrafında hemostazı sağlamak için uygulanacak halka sütününün vazopressin uygulamasına göre daha az kanama ile sonuçlandığını ve bu yolla operasyon süresinin kıaldığını göstermişlerdir³¹. Bu olguda da kornuostomi öncesinde hemostaz amaçlı gestasyonel kese etrafı sirküler olarak sütünle edilerek intraoperatif kanama önlenmeye çalışılmış, intraoperatif ve postoperatif dönemde hastanın kan ve kan ürünleri transfüzyon gereksinimi olmamıştır.

Sonuç olarak, intersitisyel gebelik ender görülen bir klinik patoloji olup, rahim içi araçların intersitisyel gebelik açısından koruyucu olduğu daha önceki yayınlarda belirtilmiştir. Buna karşın, bizim olgumuzda da görülmektedir ki ektopik gebelikten kuşku edilen olgularda hastada rahim içi araç bulunsa bile, intersitisyel gebelik ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Optimal tedavi yaklaşımı konusunda literatürde daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Alındı.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: It was taken.

KAYNAKLAR

- Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1999;72(2):207-215. doi:10.1016/S0015-0282(99)00242-3
- Soriano D, Vicus D, Mashlach R, Schiff E, Seidman D, Goldenberg M. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril.* 2008;90(3):839-843. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1288
- S L, SM Y, I A. Recurrent ectopic pregnancy at the ipsilateral tubal stump following total salpingectomy Case report and Review of Literature. *Clin Med Investig.* 2016;1(2). doi:10.15761/cmi.1000108
- Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: A 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-3230. doi:10.1093/humrep/17.12.3224
- Dagar M, Srivastava M, Ganguli I, Bhardwaj P, Sharma N, Chawla D. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: Conservative Surgical and Medical Management. *J Obstet Gynecol India.* 2018;68(6):471-476. doi:10.1007/s13224-017-1078-0
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Materna C, et al. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obs Gynecol.* 1992;(79):1044-1049.
- Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: Sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology.* 1993;189(1):83-87. doi:10.1148/radiology.189.1.8372223
- Takeuchi K, Yamada T, Moriyama T, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the early diagnosis of interstitial pregnancy. *J Reprod Med.* 1999;(44):265-268.
- Filhastre M, Dechaud H, Lesnik A, Taourel P. Interstitial pregnancy: Role of MRI. *Eur Radiol.* 2005;15(1):93-95. doi:10.1007/s00330-004-2306-4
- Faraj R, Steel M. Management of cornual (interstitial) pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2007;9(4):249-255. doi:10.1576/toag.9.4.249.27355
- Chan LYS, Yuen PM. Successful treatment of ruptured interstitial pregnancy with laparoscopic surgery: A report of 2 cases. *J Reprod Med Obstet Gynecol.* 2003;48(7):569-571.
- Rock JA, Damaro MA. Ectopic Pregnancy. *TeLinde's Operative Gynecology.* Vol 8. (Rock JA, Thompson JD, eds.). Lippincott-Raven; 1997.
- Yi Gao M, Zhu H, Yun Zheng F. Interstitial Pregnancy after Ipsilateral Salpingectomy: Analysis of 46 Cases and a Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:613-617. doi:10.1016/j.jmig.2019.04.029
- Hwang JH, Lee JK, Lee NW, Lee KW. Open cornual resection versus laparoscopic cornual resection in patients with interstitial ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):78-82. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.12.014
- Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: A meta-analysis of case-control studies. *Contraception.* 1995;52(1):23-34. doi:10.1016/0010-7824(95)00120-Y
- Lee W, Chen C, Chang T, Chen R, Chow S. 2007;46(4):442-444.
- Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: Results generated from the society of reproductive surgeons registry. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):47-50. doi:10.1097/01.AOG.0000109218.24211.79
- MacRae R, Olowu O, Rizzuto MI, Odejinmi F. Diagnosis and laparoscopic management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(1):59-64. doi:10.1007/s00404-008-0872-4
- Elito J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: Different treatments for early and late diagnosis. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(6):321-324. doi:10.1590/S1516-31802006000600004
- Jafri SZH, Loginsky SJ, Selis JE, Bouffard JA. Sonographic detection of interstitial pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 1987;15(4):253-257. doi:10.1002/jcu.1870150406
- Bourdel N, Roman H, Gallot D, et al. Grossesse interstitielle. Diagnostic échographique et apport de l'IRM. À propos d'un cas. *Gynécologie Obs Fertil.* 2007;35(2):121-124. doi:10.1016/j.gyobfe.2006.06.023
- Sel G, Harma Mİ, Harma M, Barut A, Arıkan İİ. Case report of a Successful Treatment of Interstitial Pregnancy with Systemic Methotrexate. *Abant Med J.* 2017;6(3):120-122. doi:10.5505/abantmedj.2016.43660
- Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2004;111(11):1283-1288. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00442.x
- Auslender R, Arodi J, Pascal B, Abramovici H. Interstitial pregnancy: Early diagnosis by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(6):717-718. doi:10.1016/0002-9378(83)91021-9
- Grobman WA, Milad MP. Case report: Conservative laparoscopic management of a large cornual ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1998;13(7):2002-2004. doi:10.1093/humrep/13.7.2002
- Sagiv R, Golan A, Arbel-Alon S, Glezerman M. Three conservative approaches to treatment of interstitial pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(1):154-158. doi:10.1016/S1074-3804(05)60567-1
- HILL GA, SEGARS JH, HERBERT CM. Laparoscopic Management of Interstitial Pregnancy. *J Gynecol Surg.* 1989;5(2):209-212. doi:10.1089/gyn.1989.5.209
- Tulandi T, Vilos G, Gomel V. Laparoscopic treatment of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):465-467. doi:10.1016/0029-7844(94)00423-B

29. Mol F, Mol BW, Ankum WM, Van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):309-319. doi:10.1093/humupd/dmn012
30. Ong C, Su LL, Chia D, Choolani M, Biswas A. Sonographic diagnosis and successful medical management of an intramural ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(6):320-324. doi:10.1002/jcu.20703
31. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):114-121. doi:10.1016/S0002-9378(00)70499-6

Otistik Belirtiler ile Başvuran Bir Limbik Ensefalit Olgusu

A Case, Who Applied with Autistic Symptoms, Diagnosed as Limbic Encephalitis

Gonca Özyurt[®], Yusuf Öztürk[®], Huseyin Burak Baykara[®]

Cite as: Özyurt G, Öztürk Y, Baykara HB. Otistik belirtiler ile başvuran bir limbik ensefalit olgusu. Forbes J Med. 2021;2(2):123-6.

Öz

Yaşamın ilk yıllarında normal gelişim gösteren iletişim, sosyal etkileşim becerileri ve motor davranış alanlarında gerileme ile karakterize olan çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu (ÇÇDB), DSM 5'te otizm spektrum bozukluğu olarak tanımlanan bir nöropsikiyatrik sendromdur. Otoimmün limbik ensefalit bellek güçlükleri, davranışsal sorunlar ya da temporal bölge nöbetleri gibi limbik sistem bulguları ile seyrederek, ÇÇDB bulgular ile başvuran, incelemeler sonunda otoimmün limbik ensefalit tanısı koyulan, IVIG tedavisi sonrası belirtilerinde gerileme olan 7 yaşında kız olgu bildirilmiştir. Limbik ensefalite bağlı otistik belirtiler klinikte çok ender görülebilecek bir durum olsa da özellikle akut ya da subakut başlayan otistik belirtiler ya da psikiyatrik belirtiler durumunda akıldan tutulması gereken önemli bir nörolojik tanıdır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, limbik ensefalit.

ABSTRACT

Childhood disintegrative disorder (CDD) is a neuropsychiatric syndrome characterized as autism spectrum disorder in DSM 5 which is described by regression in the areas of communication, social interaction skills and motor behavior that develop normally in the first years of life. Autoimmune limbic encephalitis occurs with clinical manifestations of limbic system involvement such as subacute memory malformation, various neuropsychiatric symptoms, behavioral disturbances, and temporal lobe seizures. In this paper; an 7-year-old girl who applied with CDD findings, and diagnosed with limbic encephalitis after physical examination with symptoms persisted after IVIG treatment, was reported. Although autistic symptoms due to limbic encephalitis may be rarely seen in the clinic, autistic symptoms that are particularly acute or subacute are important neurological diagnoses that should be kept in mind in the differential diagnosis of psychiatric patients.

Keywords: Childhood disintegrative disorder, autism spectrum disorder, limbic encephalitis.

Received/Geliş: 04.01.2021
Accepted/Kabul: 23.02.2021
Publication online: 13.08.2021

Gonca Özyurt
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
✉ goncaenginozyurt@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0508-0594

Y. Öztürk 0000-0002-3412-9879
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

H.B. Baykara 0000-0002-1530-0159
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı



GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşimde kısıtlılık, sınırlı ilgi alanları ve yineleyici davranışlarla tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur¹. Çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu (ÇÇDB), Asperger sendromu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk DSM-IV-TR'de "Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" başlığı altında yer alırken DSM-5'te bu bozukluklar tek bir tanı "Otizm Spektrum Bozukluğu" olarak adlandırılmıştır^{1,2}. Yaşamın ilk iki yılında normal gelişim gösteren iletişim, sosyal etkileşim becerileri ve motor davranış alanlarında gerileme ile karakterize olan çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu (ÇÇDB) günler veya aylar içinde başlayabilir^{3,4}. Tanıyı koyarken benzer tabloya neden olabilecek nöro enfeksiyonlar yada epileptik ensefalopatiler gibi nörolojik bozuklukların değerlendirilmesi de yapılmalıdır⁵. Subakut bellek sorunları ve nöbetlerle ortaya çıkabilen immüno-lojik kökenli yada paraneoplastik kaynaklı otoimmun ensefalitlerden olan otoimmun limbik ensefalitte davranış bozuklukları, temporal nöbetler de görülmektedir^{6,7}.

Bu makalede, ender görülen ÇÇDB bulguları ile kliniğimize başvuran ve yapılan değerlendirme sonrasında limbik ensefalite bağlı otistik belirtiler olarak değerlendirilen bir olgu; kendisinden ve ebeveynlerinden sözel ve yazılı onam alınarak, sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında kız olgu; konuşmama, aşırı hareketlilik, kendi etrafında dönme hareketleri nedeni ile kliniğimize başvurmuştur. Hastanın öyküsünden, ilkokul birinci sınıfa gittiği ve birinci dönem okuma ve yazmayı öğrendiği ancak son iki ay içinde okuma yazma becerilerini yitirdiği, yerinde duramadığı, uykuya dalmakta ve sürdürmekte güçlük yaşadığı, huzursuz ve öfkeli olduğu, adıyla seslenildiğinde dönüp bakmadığı, yeterince göz teması kurmadığı, yaşıtları ile oynamadığı ve son iki gündür konuşmadığı öğrenilmiştir.

Hastanın özgeçmişinden, normal spontan vajinal yol ile, 3300 gr ağırlığında, miadında dünyaya

geldiği, gelişimsel olarak yaşına uygun olduğu, akranlarına benzer şekilde psikososyal gelişimi olduğu, bir yıl anasınıfına gittiği ve anasınıfında akranları ile uyumlu olduğu, birinci sınıfa başladık-tan sonra arkadaşları ile birlikte okuma yazmayı öğrendiği ve akran ilişkisinin son iki aya kadar iyi olduğu belirtilmiştir. Hastanın soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktur.

Hasta ile yapılan psikiyatrik görüşme sırasında göz temasının olmadığı, adına bakmadığı, söylenen yönergeye uygun hareket etmediği, görüşme boyunca hareket ettiği, zaman zaman da kendi çevresinde döndüğü ve iritabilitesi olduğu gözlenmiştir. Otizm spektrum bozukluğu belirtileri nedeni ile Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale- CARS) uygulanmıştır. Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği puanı 44,5 olarak saptandı ve ağır otizm belirtileri olarak değerlendirildi (15-29,5 puan alan çocuklar otistik değildir, 30-36,5 puan alan çocuklar hafif-orta otistik, 37-60 puan alanlar ağır otistikdir). Motor mental gelişimi yaşına göre normal olan hastanın son 2 ay içinde kazanılmış yetilerini kaybetme öyküsü olması nedeniyle pediatrik nöroloji kliniğine yatışı yapılarak, organik etiyojiler açısından tetkik edilmiştir. Hastanın idrar ve kan aminoasit, idrar mukopolisakkarid, serum tiroid fonksiyon testleri normal saptanmıştır. Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si normaldi. elektroensefalografi (EEG)'sinde zemin ritmi düzensizliği saptanmıştır. Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS)'ndan çalışılan limbik ensefalit paneli (NMDA reseptör antikoru, Anti-glutamat tip AMPA1, Anti-glutamat tip AMPA2 Anti CASPR2, Anti LG1, Anti GABA B reseptör) normal olarak saptanan hastaya limbik ensefalit ön tanısı ile IVIG (Intravenöz Immunglobulin) tedavisi uygulanmıştır. Hastanın 1. aydaki kontrolündeki görüşmede, göz teması kurduğu, konuştuğu, verilen komutlara uyduğu, hareketliliği devam etse de kendi etrafında dönmelerinin azaldığı saptanmıştır. IVIG sonrası yapılan Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeğinde 35 puan aldığı alan olguya risperidon 0,5 mg/gün başlanmış ve süreçte yakınmaları azaldığı görülmüştür. Okuma yazma ile ilişkili güçlükleri ve dikkat dağınıklığı devam eden hastaya özel eğitim başlanmıştır. Altı aylık özel eği-

tim desteği, düzenli poliklinik kontrolleri ile hastanın okuma yazmaya yine başladığı ve dikkat dağınıklığı giderek azaldığı saptanmıştır. Hastanın son kontrolünde Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği 26 olarak saptanmış olup, izlemi hâlen kliniğimizde devam etmektedir.

TARTIŞMA

Bu makalede, ÇÇDB bulgular ile başvuran, pediatrik nöroloji ile konsülte edilerek limbik ensefalit tanısı koyulan, IVIG tedavisi sonrası belirtilerinde gerileme olan 7 yaşında kız olgu bildirilmiştir. ÇÇDB nedeni henüz bilinmeyen ve çok az görülen bir durumdur⁸. Çocuğun kazanmış olduğu sözel, toplumsal beceriler ve oyun motor becerileri alanlarında on yaşından önce kayıplar söz konusudur. Davranışsal bozulmalar basmakalıp davranışlar, ilgi ve etkinlik alanlarının kısıtlanması durumları olur. Bu klinik bulgular nedeniyle olgu; DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre, ÇÇDB, DSM-5'e göre otizm spektrum bozukluğu, ICD-10'a göre "Çocukluk Çağının Diğer Dezintegratif Bozuklukları" düşünülmüştür^{9,10}. Genellikle 2-10 yaşları arasında görülür. Klinik durum günler bazen de aylar içinde ortaya çıkabilir. Yine bazen belirtiler ortaya çıkmadan önce aşırı hareketlilik, çabuk öfkelenme ve kaygı belirtileri olabilir bu döneme "haber verici dönem" denmektedir⁵. Olgunun klinik belirtilerinin tam olarak ortaya çıkmasından önce gözlenen uyku problemleri ve aşırı hareketlilik yakınmaları "haber verici dönem" özelliklerini gösterse de belirtilerin yedi yaş civarında çok hızlı başlaması nörolojik patolojileri de akla getirdiğinden aile ve olgu çocuk nöroloji birimine yönlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda limbik ensefalit tanısı alan olgunun IVIG kullanımı sonrasında belirtilerinde gerileme sağlanmış, konuşmaya ve göz teması kurmaya başlayan olgu yaklaşık 6 ayın sonunda yaşitlarına benzer özellikle göstermeye başlamıştır.

Nörolojik bozukluklar, kronik nöroenfeksiyonlar veya epileptik ensefalopatiler ÇÇDB'ye çok benzer bir kliniğe neden olabilir ve ÇÇDB klinik bulguları ile başvuran bir olguda öncelikle nörolojik inceleme yapılması gerekmektedir⁵. Olgunun çocuk nörolojisi polikliniğinde yapılan incelemeleri ve kliniği bir arada düşünülerek olgu limbik

ensefalit tanısı almıştır. Günler yada aylar içinde ortaya çıkan davranış değişikliklerinde, nöbetlerde yada psikozda santral sinir sistemi inflamasyon açısından değerlendirilmeli, inflamasyon bulgusu, antikor ilişkili hastalıkların saptanması, prodromal enfeksiyon olması yada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyaz madde değişikliklerinden biri yada daha fazlası varsa otoimmün etiyoloji araştırılmalıdır^{11,12}. Tanı koyulurken EEG çekilerek olası değişikliklerin ortaya koyulması da önemlidir¹³. Bizim olgumuzda da klinik bulgularının yanı sıra EEG de zemin ritminde düzensiz aktivitelere rastlanmıştır.

Otizm spektrum bozukluğu belirtileri ile başvuran olguların yaklaşık %10'unda ilişkili bir tıbbi duruma da rastlanabilmektedir¹⁴. Beyin ile ilişkili enfeksiyöz yada otoimmün ensefalitler de bu tıbbi durumlardan olabilir Özellikle üç yaştan sonra ortaya çıkan otistik belirtilerin nedenleri araştırılırken bu konuda akılda tutulmalıdır¹⁵. Konu ile ilgili yazın incelendiğinde özellikle temporal bölgeyi içeren ensefalit durumlarında olgularda otistik belirtilerin gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁶. Limbik ensefalitler de temporal bölge ile ilişkili otoimmün kökenli ensefalitlerdir.

Olgumuzda otoimmün limbik ensefalit paneli istenmiş ve sonuçlar negatif gelmiş olsa da antikorların Ig G tipi olduğu ve klinik ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir yani limbik ensefalit paneli negatif olsa da limbik ensefalit ekarte edilemez. Antinöronal antikor saptanan otoimmün ensefalit ve seronegatif, benzer klinik özellikleri olan epilepsi ve ensefalopati nedeniyle izlenen hastaların EEG bulgularının benzer olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim olgumuzda da serolojik bulgu saptanmasa da klinik bulgular ve EEG'de farklılıklar saptanması ile tanı koyulmuştur. IVIG tedavisi sonrasında da EEG bulguları da klinik bulgular da düzelmiştir.

ÇÇDB belirtileri ile başvuran olgularda, nörolojik bozukluklar, kronik nöroenfeksiyonlar ve epileptik ensefalopatiler gibi nörolojik durumların ayırt edilmesi için detaylı nörolojik inceleme gerekmektedir. Bu olgunun pediatrik nöroloji ile değerlendirilmesi sonucunda yaşadığı belirtilerin limbik ensefalite bağlı olduğu ortaya çıkmış ve IVIG

tedavisine yanıt vermiştir. Bu süreçte hızlıca özel eğitim desteğine başlaması ve davranış sonuçları için risperidon kullanımı da tedavinin etkinliğini artırmış ve tedaviye uyumu artırmıştır.

Limbik ensefalite bağlı otistik belirtiler klinikte çok ender görülebilecek bir durum olsa da özellikle akut yada subakut başlayan otistik belirtiler yada psikiyatrik belirtiler durumunda akılda tutulması gereken önemli bir nörolojik tanıdır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Alındı.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Receipt.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM 5). Köroğlu E (Çeviri. Ed.), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013
- Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV). Köroğlu E (Çeviri. Ed.), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
- Yorbık Ö. Dezentegratif Psikoz. İçinde: Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivan Türk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F (editörler). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2008, 540-553.
- Homan KJ, Mellon MW, Houlihan D, Katusic MZ. Brief report: Childhood disintegrative disorder: a brief examination of eight case studies. *J Autism Dev Disord* 2011; 41:497-504. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1063-2>
- Volkmar FR, Klin A, Marans W, Cohen DJ. Childhood disintegrative disorder: Cohen DJ, Volkmar FR (eds). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. New York: Wiley Press, 1997, 60-93.
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9(8):776–85 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70137-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70137-X)
- Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011;24(2):146–53. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283446f05>
- Kurita H, Osada H, Miyake Y. External validity of childhood disintegrative disorder in comparison with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2004; 34:355-362. <https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000029556.25869.71>
- Charan SH. Childhood disintegrative disorder. *J Pediatr Neurosci* 2012; 7:55-57. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.97627>
- Rosman, NP, Berta MB. Childhood disintegrative disorder distinction from autistic disorder and predictors of outcome. *J Child Neurol* 2013; 28:1587-1598. <https://doi.org/10.1177/0883073812472391>
- Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):638–45. CrossRef <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301237>
- Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2014;55(3):414–22. <https://doi.org/10.1111/epi.12528>
- Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altındag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, et al. Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies? *Clin EEG Neurosci* 2015. <https://doi.org/10.1177/1550059415595907>
- Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couteur A (1994) Autism and known medical conditions: myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 35:311-322 <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01164.x>
- Ghaziuddin, M., Al-Khouri, I., & Ghaziuddin, N. (2002). Autistic symptoms following herpes encephalitis. *European child & adolescent psychiatry*, 11(3), 142-146. <https://doi.org/10.1007/s00787-002-0271-5>
- Greer MK, Lyons-Crews M, Mauldin LB, Brown FR III (1989) A case study of the cognitive and behavioral deficits of temporal lobe damage in herpes simplex encephalitis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 19: 317–326 <https://doi.org/10.1007/BF02211849>

Konjenital Toksoplazmozis: Bir Olgu Sunumu

Congenital Toxoplasmosis: A Case Study

Ferda Kazancı[®], Nursel Yurttutan[®], Ayşegül Çömez[®], Sadık Yurttutan[®]

Cite as: Kazancı F, Yurttutan N, Çömez A, Yurttutan S. Konjenital toksoplazmozis: bir olgu sunumu. Forbes J Med. 2021;2(2):127-130.

Öz

Gebelik sırasında geçirilen akut toksoplazmozis enfeksiyonu, gelişmekte olan fetüs için zararlıdır. Etiyoloji çok faktörlü olmasına rağmen, maternal enfeksiyonun birincil olarak kontamine et veya su tüketimine atfedilir. Fetüse enfeksiyonun bulaşması yıkıcı nörolojik ve oküler bozukluklara neden olabilir. Bu makalede, 37 yaşındaki bir annenin 4. gebeliğinden 3. canlı doğum olan konjenital toksoplazmozis olgusu sunulmaktadır. Anne gebeliği sırasında Toxoplazma IgM (+)'liği nedeniyle Spiramisin kullanılmıştır. Yenidoğan bebeğin değerlendirilmesinde toxoplazma lehine bulguya rastlanmamıştır. BOS (beyin omurilik sıvısı) örnekleme alınan ve takip edilen olgunun PCR incelemesi pozitif gelmesi üzerine yeniden değerlendirilmiş, koryoretinit ve intrakranial kalsifikasyon bulguları ile tanısı onaylatılmıştır. Sonuç olarak, konjenital Toxoplazmozis sinsi ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Erken yenidoğan döneminde net fizik muayene bulgusu olmayabilir. Bu hastalar detaylı incelenmeli, vücut sıvılarından örneklem gönderilmeli ve kesinlikle aralıklı takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Konjenital toksoplazmozis, yenidoğan, koryoretinit, intrakranial kalsifikasyon

ABSTRACT

Acute toxoplasmosis infections that develop during pregnancy can be detrimental to the developing fetus. Although the etiology may derive from various factors, the primary cause of these maternal infections is the consumption of contaminated meat or water. The transmission of the infection to the fetus may result in devastating neurological and ocular disorders. In this article, we present a case of congenital toxoplasmosis that occurred on the 3rd live birth of a 37 year old mother's 4th pregnancy. During the pregnancy, the mother received Spiramycin as she was (+) for Toxoplasma IgM. In the initial evaluation of the neonate, there were no findings associated with toxoplasmosis. A CSF (cerebrospinal fluid) sample was taken and the patient was followed-up, a re-evaluation was conducted as the patient's PCR analysis was positive; the diagnosis was confirmed by the presence of chorioretinitis and intracranial calcification. In conclusion, congenital toxoplasmosis is an insidious disease with a slow progression. Physical examination findings may not be apparent during the early neonatal period. These patients should be carefully examined, periodically followed up, and their bodily fluids should be tested.

Keywords: Congenital toxoplasmosis, newborn, chorioretinitis, Intracranial calcification

Received/Geliş: 28.11.2020
Accepted/Kabul: 22.06.2021
Publication online: 13.08.2021

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:**
Ferda Kazancı

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye
✉ fkorkmazer@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0090-8433

N. Yurttutan 0000-0002-3685-6025
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş Türkiye

A. Çömez 0000-0002-2628-9426
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

S. Yurttutan 0000-0002-4994-9124
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye



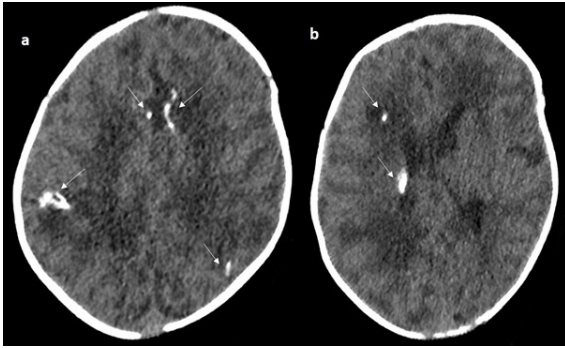
GİRİŞ

Konjenital Toksoplazmozis, hamilelikte geçirilen maternal enfeksiyonun fetusa geçmesiyle oluşan intrauterin bir enfeksiyondur ve insidansı 0,6-14,3/1.000 olarak bildirilmektedir.¹ Akut maternel enfeksiyon sırasında fetüse bulaşma riski, maternel enfeksiyonun meydana geldiği gebelik yaşına bağlı olarak değişir.² Gebelik yaşı arttıkça fetüste enfeksiyon riski artar, ancak hastalığın şiddeti azalır.³⁻⁴ Gebeliğin erken dönemlerinde enfekte olmuş fetüslerin çoğu inutero veya neonatal dönemde ölür veya ciddi nörolojik ve oftalmolojik sekel geliştirir. İkinci ve üçüncü trimesterde enfekte olanlar tipik olarak doğumda hafif veya subklinik hastalığa sahiptir.⁵ Yenidoğan döneminde konjenital enfeksiyonun birçok değişik belirtisi görülebilir. Bunlar gestasyonel yaşa göre küçük olmak, periferik retinal skarlar, prematürite, sebat eden sarılık, hafif trombositopeni ve serobrospinal sıvıda pleositoz gibi hafif belirtilerden koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar gibi hastalığın klasik triadına kadar değişebilir.⁶⁻⁷ Enfeksiyonun tanısı parazitinin kendisinin mikrobiyolojik olarak görülmesi, DNA'sının izole edilmesi veya toksoplazma parazitinin yüzey antijenlerine karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi ile olası olabilmektedir.⁸ Bu yazıda, erken dönemde net klinik özellikleri olmayan, ancak laboratuvar sonuçları ve kontrol değerlendirmesindeki bulgular ışığında konjenital toksoplazmozis tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

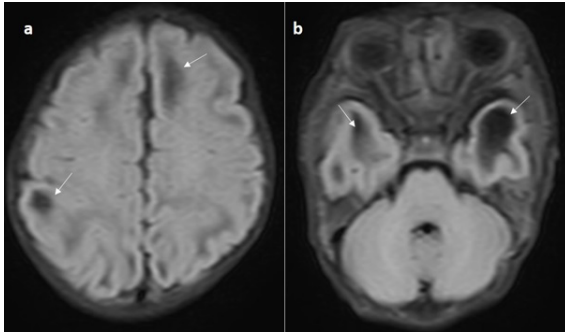
OLGU

Otuz yedi yaşında bir annenin 4. gebeliğinden 35+4 haftalık olarak annede deselerasyon olması nedeniyle acil C/S ile 2.500 g ağırlığında doğdu. Birinci ve beşinci dk. apgar skorları 7 ve 8 idi. Annede Toksoplazma IgM pozitifliği olması ve Spiramisin kullanması nedeniyle konjenital toksoplazmozis düşünülerek yenidoğan servisine yatırıldı. Anne ve babanın arasında birinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Annenin birinci ve ikinci gebeliklerinin sağ ve sağlıklı olduğu 3. gebeliğinin 8 aylık iken intrauterin exitus ile sonlandığı öğrenildi. Annenin tüm gebeliklerinde tansiyon yüksekliği yaşadığı ve antihipertansif ilaç kullandığı öğrenildi. Annede Toksoplazma IgM: 5,86 (0,8-1) Toksoplazma IgG avidite: 20,45,

Toxoplazma Ig G:166 (1-30) saptandığı ve Spiramisin tedavisi başlandığı öğrenildi. Yenidoğan bebeğin fizik muayenesinde genel durumu iyi ve vital bulguları normal aralıkta saptandı. Vücut ağırlığı: 2.500 g (25p), boy: 49 cm (25-50p), baş çevresi: 33 cm (50-75p) ve fizik muayene bulguları doğal idi. Hastanın göz muayenesinde ve 2 yönlü kafa grafilerinde herhangi bir bulguya rastlanmadı. Bebeğin Toksoplazma IgG: 200/ML (1-30), Toksoplazma IgM: 1,15 (00,8-1) olarak saptandı. Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, grubu antikorları negatifti. Hb: 16,6 g/dl, hematokrit: %51,3, beyaz küre sayısı: 8.740/mm³, trombosit sayısı: 103.000/mm³, RDW: 88, MCV: 113 fL, prokalsitonin: 0,2 ng/ ml (0-0,5), T.bil/D.bil: 3,02/0,28 mg/dl, albümin: 2,8 g/dl (3,5-5), AST: 13 U/L (0-40), ALT: 102 U/L (0-41), koagülasyon parametrelerinde; PT: 14 sn. (11-16) PTT: 32 sn. (22-34,6) idi. Hastaya LP yapıldı. BOS biyokimyasında protein: 154 mg/dl, glukoz 30 mg/dl ve klor 128 mmol/L olarak saptandı. BOS kültüründe üreme olmadı. Toksoplazma PCR için Bos örnekleme gönderildi. Hastanın takibinde BOS PCR sonucunun pozitif gelmesi üzerine hasta yeniden değerlendirildi. Çocuk enfeksiyon uzmanı önerileri doğrultusunda toksoplazma tedavisine başlandı. Kraniyal USG'de ventrikül genişlikleri ve eksternal subaraknoid mesafe genişliği normal olarak saptandı. Kontrol göz muayenesinde sağda pupiller membran, solda makuloid aktif koryoretinit odağı ve vitritis saptandı. Beyin tomografisinde Supraventriküler ve ventriküler seviyeden elde olunmuş aksiyel plan bilgisayarlı tomografi kesitlerinde kortikal-subkortikal ve periventriküler yerleşimli kalsifikasyonlar izlendi (Resim 1). Beyin MR görüntülemesinde periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyon lehine sinyal değişiklikleri ve sol talamusta milimetrik boyutta BOS'a benzer dansitede olası sekel fokal hipodens alan görüntülenmiştir. Hidrosefali bulgusu yoktu (Resim 2). Annede gösterilmiş toksoplazma enfeksiyonu olması ve bebekte intrakraniyal kalsifikasyon, koryoretinit, saptanmasıyla yenidoğanda konjenital toksoplazmozis tanısı kondu. Glukoz-6- Fosfat Dehidrogenaz enzim düzeyi: 20625 (U/L) olarak değerlendirildi. Çocuk enfeksiyon uzmanı önerisi doğrultusunda sülfadiazin (100 mg/kg/gün günde 2 kez), primetamin (ilk 2 gün 1mg/ kg/gün günde iki doz, ilk iki günden sonra 1 mg/kg/doz günde



Resim 1. Supraventriküler (a) ve ventriküler seviyeden (b) elde olunmuş aksiyel plan bilgisayarlı tomografi kesitlerinde kortikal - subkortikal (a) ve periventriküler (b) yerleşimli kalsifikasyonlar (oklar) izleniyor.



Resim 2. Manyetik rezonans görüntüleme aksiyel plan FLAIR sekansında sağ paryetal , sol frontal (a) ve bilateraltemporal subkortikal (b) encefalomalazi alanları izleniyor (oklar)

tek doz 6 ay süreyle, 6. aydan itibaren 1/mg/kg/ doz tek doz haftanın üç günü olacak şekilde kullanılacak), folinik asit (10 mg haftada 3 kez) ve gözde aktif koriyoretinit odağı olması nedeniyle prednizolon (1 mg/kg/gün) başlandı. Hasta çocuk enfeksiyon bölümünde takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Konjenital toksoplazmozis gebelik sırasında ve gebelikten haftalar önce akut toksoplazma enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde maternal enfeksiyona bağlı olarak görülebilen klinik bir durumdur. Annede gelişen enfeksiyon sırasında toksoplazma vertikal yolla bebeğe geçebilir. Toksoplazma enfeksiyonu belirlenen yenidoğanların ilk değerlendirmesinde semptom olanlarda koriyoretinit, ventriküler dilatasyona bağlı hidrosefali ve periventriküler kalsifikasyon gözlemlenebilir. Bu tabloya konjenital toksoplazmanın klasik triadı denmektedir. Tedavi edilmeyen koriyoretinitli

infantlarda ilerleyen süreçte gözde lezyonlar gelişir. Bu hastaların yarısında ağır görme sorunları gelişebilmektedir. Sonuç olarak, olgumuzda, erken neonatal dönemde klasik bulgular olmamasına rağmen, izleminde koriyoretinit, intrakraniyal kalsifikasyon bulguları belirlendi. Serolojik tanı serum örneklerinde spesifik IgM tipinde antikorların saptanması ile konulmaktadır. Hastamızın ilk değerlendirmesinde toksoplazma antikorları negatif bulunmuştu. Hastalığın tanısında kullanılan bir başka yöntemde hastanın lumbal ponksiyonunun yapılması ve beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesidir. Hastanın BOS'unun alınarak ELISA yöntemleri ile parazitin veya antikorlarının belirlenmesi kesin tanıda oldukça yardımcıdır⁹ Olgumuzda, BOS örneğinde PCR pozitifliği saptanmıştır. Toksoplazmozis tedavisinde kullanılan bazı maddeler (Örneğin, Sülfadiazin, Sülfamerazine, Sülfaxnethaziric) glukoz-6-fosfataz dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda akut hemolizi tetikleyebilir. Bu nedenle, bebekler bu ajanlarla tedaviye başlamadan önce G6PD eksikliği açısından test edilmelidir. Olgumuzda, G6PD eksikliği saptanmadığı için Sülfadiazin tedavisi başlandı.¹⁰ Konjenital toksoplazmozis tanısı konan olguların tedavisinde primetamin, sulfadiazin ve folinik asit birlikte başlanarak bu tedavinin 12 ay sürdürülmesi önerilmektedir^{3,8,11} Aktif koriyoretinit saptanırsa veya BOS protein seviyesi yüksek (1g/dl) ise protokole steroid eklenmesi önerilir.¹² Olgumuzda, gerek klinik gerekse laboratuvar bulgular ışığında konjenital toksoplazma tanısı koyduk. Hastaya primetamin, sulfadiazin ve folinik asit tedavisine ek olarak retinal tutulum nedeniyle steroid de başlandı. Olgunun ilgili bölüm kontrol önerileri ile tedavisi en az 12 ay verilmek üzere tedavi planları yapıldı. Toksoplazma santral sinir sisteminde hücresel nekroz, perivasküler mononükleer inflamasyon ve mikroglial nodüllere neden olarak diffüz meningoensefalit geliştirir. Etkilenen bölgelerde vasküler tromboz, nekrotik alanlar oluşur ve sonrasında nekrotik alanlarda kalsifikasyonlar ortaya çıkarak kraniyal bilgisayarlı tomografide hastalığa spesifik görüntüler saptanır. Toksoplazmada kalsifikasyonlar; noktasal yerleşimli olabileceği gibi, nodüler şekilde de gözlemlenebilir. Olgulara periventriküler tutulumda eşlik edebilir. Ventriküler dilatasyon ise toksoplazmik lezyonların foramenlere yaptığı baskı nedeniyle olu-

şan ostrüksiyon zemininde gelişebilir. Meningeal kalsifikasyon veya ventrikül ependim kalsifikasyonları görülebilir.¹³ Tedavi edilen çocuklarda intraserebral kalsifikasyonlar, yaşamın ilk yılında kısmen veya tamamen kaybolabilir.¹⁴

SONUÇ

Konjenital Tokoplazmozis dünyada milyonlarca kadın ve yenidoğanı etkileyen bunun yanında tanı ve tedavi süreci zorlu bir enfeksiyondur. Hastalık sinsi ve yavaş seyirli olup, kuşku edilen olgularda ileri laboratuvar testleri ile tanısı konulabilmektedir. Tedavisiz bırakılan yenidoğanların %85'inde koriyoretinit, epilepsi, işitme kaybı gibi hastalık belirtileri sonradan ortaya çıkmaktadır. Antenatal dönemde toxoplazma kuşkusu olan olgular neonatal dönemde detaylı irdelenmeli, seroloji sonuçları aralıklı yapılmalı ve yinelenmelidir. Yenidoğanda serolojik testler negatif olsa dahi BOS örnekleme kesinlikle gönderilmeli, yenidoğan bebek, tanı ekartasyonu açısından yakın izlenmeli, serolojik ve radyolojik incelemeler gerekirse tekrarlanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Hasta Onamı: Alınmadı

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Not received

KAYNAKLAR

1. Carter AO, Frank IW. Congenital toxoplasmosis: Epidemiologic features and control. *CMAJ* 1986;135: 618-23.
2. Montoya IG, Remington I S. Gebelikte Toxoplasma gondii enfeksiyonunun yönetimi. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 554. <https://doi.org/10.1086/590149>
3. McAuley JB, Boyer KM, Remington IS, McLeod RL. Tokoplazmoz. in: Feigin ve Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th, Cherry ID, Harrison GI, Kaplan SL, ve diğerleri (&Is), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. s. 2987.
4. SYROCOT (Konjenital Tokoplazmoz Üzerine Sistematik İnceleme) çalışma grubu, Thiebaut R, Leproust S, et al. Konjenital toksoplazmoz için doğum öncesi tedavinin etkinliği: bireysel hasta verilerinin meta-analizi. *Lancet* 2007; 369: 115.
5. Lynfield R, Ogunmodede F, Guerin G. Tokoplazmoz. Oski'nin Pediatric İllikleri ve Uygulamaları, 4. baskı, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD'si, Jones MD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. s. 1351.
6. Uludağ S, Madazlı R, Sen C, Ocak V. Gebelik ve toksoplazmozisde klinik yönetimi. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 165-9.
7. Desmonts G, Couvreur I. Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. *Ann Pediatr (Paris)* 1984;31:805-9
8. Akçalı M., Özlü F, Esen E ve ark. Konjenital Tokoplazmozisli İki Yenidoğan Olgusu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 11(2), 129-133
9. Çelebi S, Öcal M. Tokoplazmozis. *Güncel Pediatri* 2004;2: 152-6.
10. Dannemann B, McCutchan I A, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992; 116:33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-1-33>
11. Remington IS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. in: Remington IS, Klein IO, Wilson CB (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:918.
12. McAuley I, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 820. <https://doi.org/10.1097/00006454-199409000-00033>
13. Dilmen G, Işık S, Taş I. İntrakranial Kalsifikasyon, Mikrosefali ve Gelişme Geriliği. *Perinatoloji Dergisi* 1: 163-164, 1993
14. Olariu T, Remington R, McLeod A, Alam J, Montoya S. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 30 (12) (2011), pp. 1056-1061. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182343096>

Travmatik Doğum Sonrası Saptanan Neonatal Alloimmün Trombositopeni: Olgu Sunumu

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia Detected After Traumatic Delivery: Case Report

Gökhan Kaya[©], Sema Tanriverdi[©]

Cite as: Kaya G, Tanriverdi S. Travmatik doğum sonrası saptanan neonatal alloimmün trombositopeni: olgu sunumu. Forbes J Med. 2021;2(2):131-5.

Öz

Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAIT), fetal trombositlere karşı maternal alloimmünizasyonun bir komplikasyonu sonucu, erken dönemde maternal antikorlara bağlı trombositlerin immun yıkımıdır. Burada trombositopeninin nedeni, sıklıkla anneden geçen human platelet antijenlerine karşı gelişen antikorlardır. NAIT'in klinik bulgusu asemptomatikten ciddi kanamaya kadar geniş bir spektruma sahiptir. Tedavide ciddi trombositopeni ya da yaşamı tehdit eden kanama varlığında trombosit süspansiyonu kullanılabilir. Yüksek doz intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi de diğer bir tedavi seçeneğidir.

Bu çalışmada, travmatik doğum sonrası yaygın ekimozları dışında klinik bulgusu olmayan, ancak ağır trombositopeni saptanması nedeniyle NAIT düşünülen, trombosit süspansiyonu ve IVIG ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir yenidoğan olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, IVIG, travmatik doğum, yenidoğan

ABSTRACT

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (NAIT), a complication of maternal alloimmunization against fetal platelets, is the result of immune destruction of platelets due to maternal antibodies in the early period. The cause of thrombocytopenia here is by antibodies developed against human platelet antigens frequently inherited from the mother. The clinical manifestations of NAIT extend from asymptomatic to severe bleeding. Platelet suspension can be used in the setting of severe thrombocytopenia or life-threatening bleeding. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy is another treatment option.

A case who had no clinical finding except diffuse ecchymoses after traumatic delivery, but was considered to have NAIT due to severe thrombocytopenia and was successfully treated with platelet suspension and IVIG is presented.

Keywords: Immune thrombocytopenia, IVIG, traumatic delivery, newborn

Received/Geliş: 03.01.2021

Accepted/Kabul: 22.06.2021

Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Gökhan Kaya

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Manisa

✉ gokhankaya374@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1953-8401

S. Tanriverdi 0000-0002-5681-3647

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji
Anabilim Dalı, Manisa



GİRİŞ

Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAIT), fetal trombositlerde bulunan ve babadan gelen trombosit antijenlerine ya da çok sayıda diğer trombosit spesifik antijenlerine karşı maternal alloimmünizasyonun bir komplikasyonu sonucu, fetal trombositlerde immün yıkım olarak adlandırılır. ^{1,2}

NAIT, yaklaşık 1.000 yenidoğanda bir görülür ve yenidoğanda erken dönem ciddi trombositopeninin en önemli nedenlerinden birisidir. ² Ciddi trombositopeni insidansı genel yenidoğan popülasyonunda %0,15'tir ve bu hastaların da ¼'i NAIT tanısı alır. Tanı, doğumdan sonra genellikle peteşi ve ekimoz gibi kanama bulgularının bir sonucu olarak saptanan ciddi trombositopeni ile konulur. Burada trombositopeninin nedeni, sıklıkla anneden geçen human platelet antijen-1a (HPA-1a) ya da human platelet antijen-5b (HPA-5b) antijenlerine karşı gelişen antikordlardır.

Bu çalışmada, travmatik doğum sonrası yaygın ekimozları dışında klinik bulgusu olmayan, ancak ağır trombositopeni saptanması nedeniyle NAIT düşünülen, trombosit süspansiyonu ve intravenöz immünglobulin (IVIg) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir yenidoğan olgu sunulmuştur.

OLGU

Otuz bir yaşında G6P1A4 anneden 35 haftalık olarak C/S ile travmatik olarak doğan bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Anne baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık 1.960 g (10-25p), boy 46 cm (50p), baş çevresi 31 cm (10-25p), kardiyak nabız 148/dk., solunum sayısı 53/dk., kan basıncı 67/42(51) mmHg saptandı. Bebeğin fizik muayenesinde, gövde, sırt, her iki göz çevresinde ekimozları mevcuttu. (Resim 1) Diğer sistem bakıları olağandı. Hemogramında lökosit 20.110/mm³, hemoglobin 20 g/dl, Hct %58,8, trombosit 29.000/mm³ saptandı ve periferik yaymasında trombosit görülmedi. Kordon kan gazında pH 7,46 pCO₂ 35,4 mmHg, PO₂ 45,7mmHg, HCO₃ 25,6mmol/L, BE 1,1 ve laktat 2 saptandı. Koagülasyon parametreleri PT 14,8 sn., INR 1,33, APTT 52,1 sn. idi. Biyokimyasında AST, ALT, üre, krea-



Resim 1. Karın ön duvarında, sırtta ve göz çevresinde saptanan yaygın ekimozlar

tinin, iyonları normal ve CRP'si negatif bulundu. Travmatik doğum ve ciddi trombositopeni nedeniyle çekilen kranial ve abdominal US normal olarak değerlendirildi. Ekimozları dışında fizik muayenesi olağan olan, annenin trombosit değerleri normal sınırlarda bulunan ve laboratuvar tetkiklerinde ciddi trombositopeni saptanan hastada NAIT düşünüldü.

Hastaya önce trombosit süspansiyonu verildi. Trombosit süspansiyonu sonrası kontrol hemogramında trombosit değeri 25.000/mm³ olması üzerine 1 g/kg IVIG verildi. Trombosit süspansiyonu ve ardından IVIG tedavisi sonrası kontrol hemogramında trombosit değerinin 90.000/mm³ olduğu görüldü. Yirmi dört saat sonra ikinci doz IVIG verildi. Kontrol trombosit değeri 113.000/mm³, yaşamının üçüncü günü ise 187.000/mm³ olarak saptandı. Fizik muayenesinde, bilateral göz çevresindeki ekimozları nedeniyle çekilen kranial BT'si normal olarak yorumlandı. Yaşamının 7. günü trombosit değerleri 214.000/mm³ olan ve fizik muayenesinde ekimozları gerileyen hasta yaşamının 9. günü poliklinik takibine alınarak taburcu edildi (Resim 2).



Resim 2. Hastanın taburculuk öncesi ekimozlarının tamamen gerilemiş durumu

TARTIŞMA

Maternal antikorlara bağlı fetal ve neonatal trombositlerin immün yıkımı neonatal alloimmün trombositopeni olarak adlandırılır. ³ Burada trombositopeni nedeni, sıklıkla anneden geçen HPA-1a ya da HPA-5b antijenlerine karşı gelişen antikorlardır. ⁴ Antijenlerin çoğunluğu HPA-1a antijenleri olup, %98'i akraba evliliklerinde belirlenir. Bununla birlikte, 200 olgudan oluşan bir çalışmada, HPA-1a (%75) antijenlerinin yanında daha düşük oranlarda HPA-5b (%16), HPA-15b (%4) ve HPA-3a (%3) antijenleri de bildirilmiştir. AntiHPA-1a antikorlarının, NAIT olan hastalarda belirgin kanamaya neden olabileceği bildirilmiştir. ⁵

NAIT insidansının 1/1.000-1/10.000 olduğu tahmin edilmektedir. Olguların yaklaşık %10-20'sinde postnatal intrakraniyal kanama (%5 fatal), %25-50'sinde antenatal intrakraniyal kanamanın olduğu saptanmıştır. ⁶ Bir çalışmada, ciddi trombositopenili yenidoğan bebeklerin ¼'ünün NAIT tanısı aldığı, bu NAIT'li bebeklerin de ¼'ünde intrakraniyal kanama saptandığı, intrakraniyal kanamaların da ¼'ünün intrauterin dönemde olduğu bildirilmiştir. ⁷ Fizik muayenede, NAIT'li yenidoğanların çoğu sağlıklıdır. Ancak; trombositopeninin derecesine bağlı olarak peteşi, purpura, ekimoz ve intrakraniyal kanama gibi kanama bulguları da saptanabilir. NAIT'li hastalarda %47'sinde yalnızca peteşi, %34'ünde asemptomatik, %14'ünde intrakraniyal kanama, %2'sinde ise diğer organ kanamaları (en sık gastrointestinal ve pulmoner kanama) mevcuttur. Hastamızda travmatik doğum sonrası gövde, sırt, her iki göz çevresinde ekimozları dışında intrakraniyal ve diğer organ kanamaları saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda, antiHPA-1a antikorları olan anne bebeklerinin %10-26'sında intrakraniyal kanama saptanmış ve intrakraniyal kanamanın da özellikle temporal lopta olduğu bildirilmiştir. İntrakraniyal kanama riski özellikle ciddi trombositopenisi olan, intrakraniyal kanamalı kardeşi olan ve multipar anneden doğan bebeklerde artmaktadır. Hastamızda ciddi trombositopeni, multipar anne risk faktörleri olmasına rağmen, intrakraniyal kanama saptanmadan tanı konmuştur. İntrakraniyal kanaması olan hastaların %70'inde serebral palsy,

%36-68'inde ağır nörogelişimsel bozukluk, %40'ında ciddi görme bozukluğu ve %40'ında da epilepsi görülmüştür. Yalnızca %11-20'sinde nörolojik sekel bildirilmemiştir. ^{4,8}

Bebekte doğumdan hemen sonra trombosit sayısının 50.000/mm³ olması ve yaygın peteşilerin olması ilk olarak NAIT'i düşündürmelidir. NAIT tanısını doğrulamak için, HPA antikorları ve HPA genotiplemesinin yapılması önemlidir. ⁹ Maternal-neonatal ya da maternal-paternal trombosit antijen uyumsuzluk ve maternal serumda spesifik antiHPA varlığında serolojik olarak NAIT tanısı doğrulanır. AntiHPA-1a olmaksızın anne ve fetüs arasında HPA-1a uyumsuzluğu olması durumunda, alloantikör taraması her 2-4 haftada bir yinelenmelidir. ¹⁰ Olgumuzda ise HPA antikor ve HPA genotiplemesi yapılamadı.

Yaşamın ilk günlerinde trombosit sayıları düşmeye devam edebilir. Tedavi edilmeyen trombositopeninin süresi genellikle birkaç gün veya daha uzun sürebilir. Genellikle doğumdan 36-48 saat sonra trombosit sayısı en düşük değere ulaşır. Trombosit değeri 50.000/mm³'ün altında ise trombosit sayısı minimum 24 saatte bir ya da 6-8 saatte bir yakın takip edilmelidir. ¹¹

NAIT tanısı alan yenidoğanın tedavisi, klinik duruma ve trombositopeninin ciddiyetine bağlıdır. İlk tedavi seçeneğinin olabildiğince çabuk trombosit transfüzyonu olması gerektiği konusunda bir düşünce birliği vardır. ^{11,12} NAIT düşünülen bebeklerde trombosit değerinin 30.000/mm³'ün altında olması durumunda olabiliyorsa HPA1a ve HPA5b negatif trombosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanmalıdır. ¹³ Eğer risk faktörü varsa (travmatik doğum), prematürite ya da ek hastalık mevcut ise trombosit sayısı 50.000/mm³ altında olduğunda trombosit süspansiyonu uygulanmalıdır. İlk 72-96 saat intrakraniyal kanama riski en yüksektir. Bu süreçte trombosit sınırının 50.000/mm³ üzerinde tutulması gerekmektedir. ¹⁴ IVIG tedavisi de trombosit süspansiyonu gereksinimini azaltabilir. IVIG, trombosit süspansiyonu sonrası trombosit artış yanıtına göre genellikle 400 mg/kg/gün (3-5 gün) ya da 1 g/kg/gün (2 gün) şeklinde önerilir. ⁷ Bir çalışmada, IVIG sonrası trombosit artışının, olgularda yaklaşık

%65 olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin trombosit transfüzyonundan daha uzun sürdüğü ve trombosit sayısındaki artışın IVIG tedavisinden sonra da en az 24-48 saat sürebildiği görülmüştür.¹⁵ Olgumuzda, trombosit süspansiyonu ardından trombositopenide düzelme olmaması üzerine verilen 1 g/kg IVIG tedavisi sonrası trombosit sayısının 25.000/mm³'ten 90.000/mm³'e yükseldiği, ikinci doz IVIG sonrası ise trombosit sayısının 113.000/mm³ olduğu görüldü. Alternatif tedaviler arasında kortikosteroid tedavisi ve kan değişimi de yer alır. Metilprednizolon 1-3 gün boyunca intravenöz 8 saatte bir 1 mg şeklinde uygulanmış çalışmalar olsa da etkinliği ile ilgili fazla çalışma yoktur.¹⁶

NAIT'li bebeklerin annelerinde, sonraki gebelikte fetusun etkilenme oranı %75-90'dır. Trombosit transfüzyonu eşiği daha önce NAIT'li ve intrakranial kanamalı kardeşi olan bebekler için daha yüksektir.¹⁷ Olgumuzda 6 gebeliğinin 4'ü abortus olan anneye bu konuda danışmanlık verildi. NAIT'li bebeklerde trombositopeni 6 ay kadar devam edebilmektedir. Bu yüzden izlemin 6. aya kadar devam etmesi gereklidir. Olgumuz yaşamının 9. gününde sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir ve yenidoğan polikliniği takiplerinde trombositopeni gelişmemiştir.

Sonuç olarak, doğumdan sonra travmatik doğuma bağlı olabileceği düşünülen peteşi, purpura ya da ekimoz varlığında, bebek sağlıklı görünümde olsa da trombositopeni açısından gerekli tetkikler yapılmalı, ciddi trombositopeni saptananlarda NAIT düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Hasta Onamı: Alındı

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Receipt

KAYNAKLAR

- Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(1):3-14. <https://doi.org/10.1111/bjh.12235>
- Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):22-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707033370104>
- Brojer E, Husebekk A, Dębska M, Uhrynowska M, Guz K, Orzińska A, Dębski R, Maślanka K. Fetal/ Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Aug;64(4):279-90. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0371-9>
- Tiller H, Husebekk A, Ahlen MT, Stuge TB, Skogen B. Current perspectives on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia-increasing clinical concerns and new treatment opportunities. *Int J Womens Health*. 2017 Apr 19; 9: 223-234. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S90753>
- Ghevaert C, Campbell K, Walton J, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47: 901. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01208.x>
- Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P, Kjeldsen-Kragh J, Ni H. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Feb;21(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.004>
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329:1463. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292005>
- Ghevaert C, Campbell K, Walton J, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47: 901. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01208.x>
- Constantinescu S, Zamfirescu V, Vladareanu PR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Maedica (Bucur)*. 2012 Dec;7(4):372-6.
- Curtis BR. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015 Dec;171(5):671-82. <https://doi.org/10.1111/bjh.13639>
- Petermann R, Bakchoul T, Curtis BR, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: communication from ISTH's SSC. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 2526. <https://doi.org/10.1111/jth.14294>
- Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol*. 2017 Aug;10(8):729-737. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1346471>
- Van Der Lugt NM, Kamphuis MM, Paridaans NP, Figuee A, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin. *Blood Transfus*. 2015 Jan;13(1):66-71.
- Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and

- neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol* 2017; 10:729. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1346471>
15. Kovanlikaya A, Tiwari P, Bussel JB. Imaging and management of fetuses and neonates with alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64:12. <https://doi.org/10.1002/pbc.26690>
16. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:253-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03380.x>
17. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, Gottstein R, Kelleher A, Kumar S, Morley SL, Stanworth SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):784-828. <https://doi.org/10.1111/bjh.14233>

Olgu Sunumu: Okronotik Artropati

Case Report: Ochronotic Arthropathy

Ülkü Dönmez[®], Ece Cinar[®], Cihat Öztürk[®], Simin Hepgüler[®]

Cite as: Dönmez Ü, Cinar E, Öztürk C, Hepgüler S. Olgu sunumu: okronotik artropati. Forbes J Med. 2021;2(2):136-9.

Öz

Okronozis, homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan ve ender görülen metabolik hastalıktır. Homojentisik asitin yumuşak dokularda birikimi ve idrarda atılımı ile ilgili klinik bulgu vermektedir. Okronotik artropati tanılı hastalarda genellikle eklem ağrıları ve inflamatuvar bel ağrısı yakınması mevcuttur. Aksiyel tutulum radyolojik olarak ankilozan spondilite (AS) benzese de tipik sindesmofitlerin, faset tutulumunun, sakroiliak erozyonu ve füzyonunun bulunmaması ile ayrılır. Okronozis hastalığının etkin bir tedavisi olmamakla birlikte; hastamıza literatürde önerilen proteinden fakir diyet, C vitamini desteği (100 mg/kg/gün) ve semptomlara yönelik analjezik tedavi verilmiş, eklem yakınmalarında azalma gözlenmiştir. Bu olguda amaç, öncesinde AS tanısı ile izlenen ender görülen okronotik artropati tanısını koymak ve hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumunun bu hastalıkta beraber olabileceğini göstermektir.

Anahtar kelimeler: Okronozis, artropati, bel ağrısı

ABSTRACT

Ochronosis is a rare metabolic disease caused by the deficiency of the homogentisic acid oxidase enzyme. It gives clinical findings related to the accumulation of homogentisic acid in soft tissues and excretion in urine. Patients with chronic arthropathy usually have some joint pain and inflammatory back pain. Although axial involvement radiologically resembles ankylosing spondylitis (AS), it is differentiated by the absence of typical syndesmophytes, facet involvement, sacroiliac erosion and fusion. Although there is no effective treatment for ochronosis disease; our patient was given a protein-poor diet, vitamin C supplementation (100 mg/kg/day) and analgesic treatment for symptoms recommended in the literature; and a reduction in joint complaints was observed. In this case, the aim is to diagnose the rare ochronotic arthropathy followed with the diagnosis of AS and to show that both axial and peripheral joint involvement can be together in this disease.

Keywords: Ochronosis, arthropathy, low back pain

Received/Geliş: 21.05.2021
Accepted/Kabul: 07.07.2021
Publication online: 13.08.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:
Ülkü Dönmez

Buca Seyfi Demirsöy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon, İzmir
✉ drulkudonmez@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0007-1517

E. Cinar 0000-0002-9710-1582
C. Öztürk 0000-0002-7311-3829
S. Hepgüler 0000-0001-9419-1618
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir



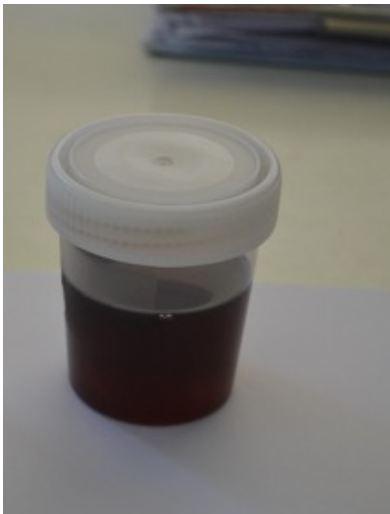
GİRİŞ

Okronozis, homogentisik asit oksidaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan ve ender görülen bir metabolik hastalıktır. Aksiyel tutulum radyolojik olarak ankilozan spondilite (AS) benzese de tipik sindesmofitlerin, faset tutulumunun, sakroiliak erozyonu ve füzyonun bulunmayışı ile ayrılır. Bu hastalığın etkin bir tedavisi olmamakla birlikte, hastamıza literatürde önerilen proteinden fakir diyet, C vitamini desteği (100 mg/kg/gün) ve semptomlara yönelik analjezik tedavi verilerek eklem yakınmalarında azalma olduğu gözlemlendi. Bu olguda amaç, öncesinde AS tanısı ile izlenen ender görülen okronotik artropati tanısını koymak ve hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumunun bu hastalıkta beraber olabileceğini göstermektir.^{1,2}

OLGU SUNUMU

Elli yaşında erkek hasta; son bir yıldır sol kalça, diz ve bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Enflamatuvar bel ağrısı tanımlayan olgunun bir yıldır AS tanısı ile izlendiği saptandı. Öyküde idrar renginin koyu olduğu öğrenildi (Resim 1). İncelemede posturu AS ile uyumlu olup, servikal ve torakal bölge antefleksiyonda idi. Ayrıca hastanın bilateral kulak sayvanında ve skleralarında siyah hiperpigmente noktasal lezyonları mevcuttu (Resim 2 ve 3). Hastanın yapılan fizik muayenesinde nörolojik patoloji saptanmadı. Bel ve

boyun hareketlerinde kısıtlılık ile her iki elde tetik parmak mevcuttu. Sakroiliak testleri pozitif, sol kalça hareketleri ağrılı ve kısıtlı bulundu (sol kalça fleksiyonu 100, ekstansiyonu 20 derece idi). Radyolojik olarak; solda koksartroz ile uyumlu superiordan daralma, bilateral patellofemoral eklemden subkondral skleroz ve kistler ile osteofitler saptandı. İntervertebral disk aralıklarında daralma ve yer yer kalsifikasyonlar izlenmekteydi (Resim 4 ve 5). Skleralarda, kulak sayvanında ve idrardaki renk değişikliği ile radyolojik bulguları bir arada değerlendirildiğinde okronozis tanısı konulan hastanın spot idrarında homogentisik asit pozitif bulundu. Göz muayenesinde, koryoretinal atrofi ve diyabetik göz bulgusu saptanmayan hastanın göz lezyonları ön tanı ile uyumlu olarak değerlendirildi. EKO'sunda ise evre 1 sol ventrikül diyastolik disfonksiyon mevcut olup, infiltratif tutulum saptanmadı. Posteroanterior toraks grafisi normal, batin USG'sinde grade 2 hepatosteatoz saptandı. Romatolojik açıdan istenen antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-CCP ve HLA-B27 değerleri negatif geldi. Periferik kandan yapılan DNA gen dizi analizinde homogentisat 1,2 dioksisijenaz geninde, ekson 3'te homozigot c.175delA² mutasyonu saptandı. Alkaptonüriye bağlı okronotik artropati tanısı kesinleşen olgunun aile fertlerinin de araştırılması planlandı. Hastanın bel ve eklem ağrılarına yönelik analjezik non-steroidal anti-inflamatuvar tedavi başlandı. Ayrıca 100 mg/kg/ gün (1 g/gün) olacak şekilde C vitamini desteği verildi ve proteinden fakir diyet önerildi. Bel



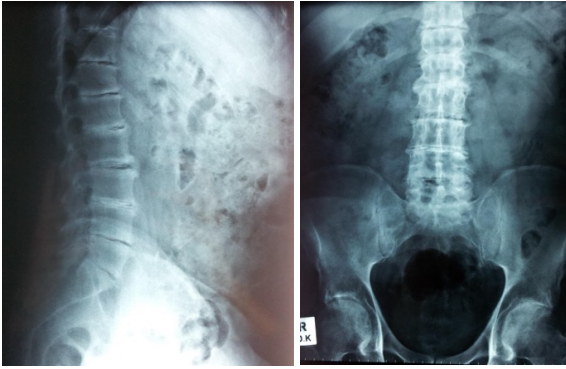
Resim 1: İdrar renginde koyulaşma



Resim 2: Skleralada kahverengi-siyah hiperpigmente noktasal lezyon



Resim 3: Kulak sayvanında siyah renk değişimi



Resim 4 ve 5: Lateral ve anteroposterior lumbosakral vertebra grafilerinde intervertebral disk aralıklarında daralma ve kalsifikasyon

ağrısı yakınması (başlangıç VAS -Visuel Analog Skala derecesi: 8) şiddetli olan hasta, analjezik amaçlı fizik tedavi ajanlarından konvansiyonel TENS (transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu) ve IR (infraruj) içeren 10 seans fizik tedavi programına alındı ve tedavi sonrası ağrı skorunun VAS 4'e gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Okronozis, endojen ve eksojen nedenlere bağlı olarak bağ dokusunda sarı- kahverengi pigment birikimi ile karakterize bir klinik tablodur.¹ İnsidansı 1/250.000 ile 1/1.000.000 arasında değişmektedir.¹ İlk kez 1886 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır.² Eksojen nedenler olarak antimalaryal ilaçlar, rezorsinol, pikrik asit, karbolik asit kullanımı sayılabilir. Endojen nedeni olan alkaptanuri özellikle bağ dokusunda homogentisik asit birikimi ile grimsi-mavi pigmentasyona neden olur. Tirozin metabolizmasındaki homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğinin otozomal resesif kalıtımı sonucu oluşmaktadır. Erişkin yaşa kadar asemptomatik seyreden bu hastalık çocukluk çağında sıklıkla beklenmiş idrarda gri-siyah renk değişikliği şeklinde bulgu verir. Bu nedenle sıklıkla orta yaşa kadar tanı almamaktadır. Yaşamın 3 dekadında dokularda birikmiş olan homogentisik asit, skleralarda pigmentasyon bulgusu, 4. dekada ise ciltte pigment birikimi olarak belirti vermeye başlar. Bu pigmentasyon özellikle alın, yanaklar, aksilla, genital bölge, el ayaları ve ayak tabanlarında belirgindir. Histopatolojik olarak kollajen lifleri içinde okronotik pigment depolanımları, bunun sonucu liflerde homojenizasyon ve şişme

saptanmaktadır. Bizim hastamızda da bilateral kulak sayvanında ve skleralarda hiperpigmente lezyonlar mevcuttu. Dördüncü dekada büyük eklemler ve omurgada okronotik artropati bulguları ortaya çıkar. Periferik eklemlerden en sık diz ve kalça tutulurken el ve ayağın küçük eklemleri, bilekler ile dirsekler ender olarak etkilenir. Yüzde 50 diz eklemi effüzyonu eşlik edebilir.² Bizim hastamızda da belirgin olan enflamatuar karakterde bel ağrısı dışında sol kalça ve diz ağrısı idi, ancak dizde efüzyon yoktu. Bel ve diz ağrısı yakınmaları verilen fizik tedavi programı sonrası ve analjezik tedavi ile %50 azalma gösterdi. Intervertebral disk kalsifikasyonu, okronozis hastalarında en tipik radyolojik bulgudur ve lomber bölge tutulumu servikalden daha sık görülür. Kalsifikasyon dışında intervertebral disk mesafelerinde daralma, tüm seviyelerde osteofitik dejeneratif değişiklikler, disk dejenerasyonuna bağlı vakum fenomeni diğer radyolojik bulgularıdır. Klinik olarak ankilozan spondilit (AS) hastalığı ile karışabilmektedir. Bu 2 hastalık ancak direkt radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak ayırt edilebilir. Hastamız daha öncesinde AS tanısı ile izlenmekteymiş. Kliniğimizde çekilen direkt torokalomber grafilerde; disk kalsifikasyonun belirgin oluşu, faset eklem tutulumu ve sakroiliak eklem erozyonunun olmayışı, sindesmofitlerin de görülmemesi nedeni ile AS tanısından uzaklaşıldı.

Okronozisli hastalarda pigment atılımına bağlı prostat, mesane ve böbrek taşı oluşabilir. Beşinci-6. dekada vasküler endotelde birikim, aterosklerotik kalp hastalığı ve mitral valvülite yol açabilir.³ Bu nedenlerden dolayı 4. dekadadan sonra renal, prostatik ve kardiyovasküler komplikasyonlar akıldan tutulmalıdır.⁴ Hastamızda iskelet dışı organ tutulumu saptanmamıştır.

Hastalığın erken tanısı için 3q kromozomunda lokalize olan homogentisik asit oksidaz gen mutasyonunun gösterilmesi olasıdır.⁵ Bizim hastamızda da bu gende homozigot mutasyon saptanmıştır.

Alkaptonürinin günümüzde kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Tirozin ve fenilalaninden fakir düşük proteinli diyet önerilmekte, C vitamini tedavisinin etkili olabileceği düşünülmektedir.⁵

Eklem tutulumuna yönelik analjezi, fizyoterapi ve egzersiz programları, yanıtız olgularda ve komplikasyonlara yönelik cerrahi, diğer tedavi seçeneklerini oluşturur.^{6,7} Bizim olgumuzda da tanıyı takiben uygulanan ev egzersiz programı, analjezik antienflamatuvar tedavi (NSAİD) ile hastanın yakınmalarında gerileme elde edilmiştir.

Sonuç olarak, enflamatuvar bel ve eklem ağrısı yakınması ile hastaneye başvuran hastalarda, dikkatli anamnez ve karakteristik eklem tutulumunu gösteren direkt grafiler eşliğinde ender de olsa okronotik artropati tanısı akla gelmelidir. Cilt pigmentasyonları, idrar renginde koyulaşma ve direkt grafide disk kalsifikasyonlarının varlığı bu tanıyı desteklemektedir. Gereklı durumlarda genetik testler de yapılarak tedaviye erken dönemde başlanmalıdır. Bu hastalarda öncelik cerrahi tedavi yerine; medikal analjezik tedavi ve fizik tedavi uygulamaları gibi konvansiyonel tedavi seçeneklerine verilmelidir. Ayrıca okronozisli hastalarda en önemli morbidite nedeninin kardiovasküler tutulum ve artropati olduğu unutulmamalı, bu açıdan hastalar yakın takibe alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Receipt

KAYNAKLAR

- 1- Zanwar A, Phatak ., Misra R: Ochronosis Case Reports Postgrad Med J.2016 Oct;92(1092):626. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134174. Epub 2016 May 19.
- 2- Hamdi ., Cooke TD, Hassan B: Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. Int Orthop, 1999. 23(2): p. 122-5. <https://doi.org/10.1007/s002640050325>
- 3- Watts RWE ,Watts RA; Alkaptonuria: a 60-yr follow-up. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(2): p. 358-9. PMID: 17116657 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1345>
- 4- Pettit SJ,Fisher M,Gallagher JA,Ranganath LR., Cardiovascular manifestations of Alkaptonuria. J Inherit Metab Dis, 2011. 34(6): p. 1177-81. Doi: 10.1007/s10545-011-9339-z. Epub 2011 Apr 20.
- 5- Ranganath L,Taylor AM, Shenkin A et al. Identification of alkaptonuria in the general population: a United Kingdom experience describing the challenges, possible solutions and persistent barriers. J Inherit Metab Dis.2011 Jun;34(3):723-30. doi: 10.1007/s10545-011-9282-z. Epub 2011 Feb 11.
- 6- Pandey R, Kumar A, Garg R, Khanna P, Darlong V. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidities. Case Reports.J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011 Apr;27(2): 259-61.doi: 10.4103/0970-9185.81839.
- 7- Introne WJ, Perry MB, Troendle J. et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. Randomized Controlled Trial Mol Genet Metab.2011 Aug;103(4):307-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.016. Epub 2011 May 6.