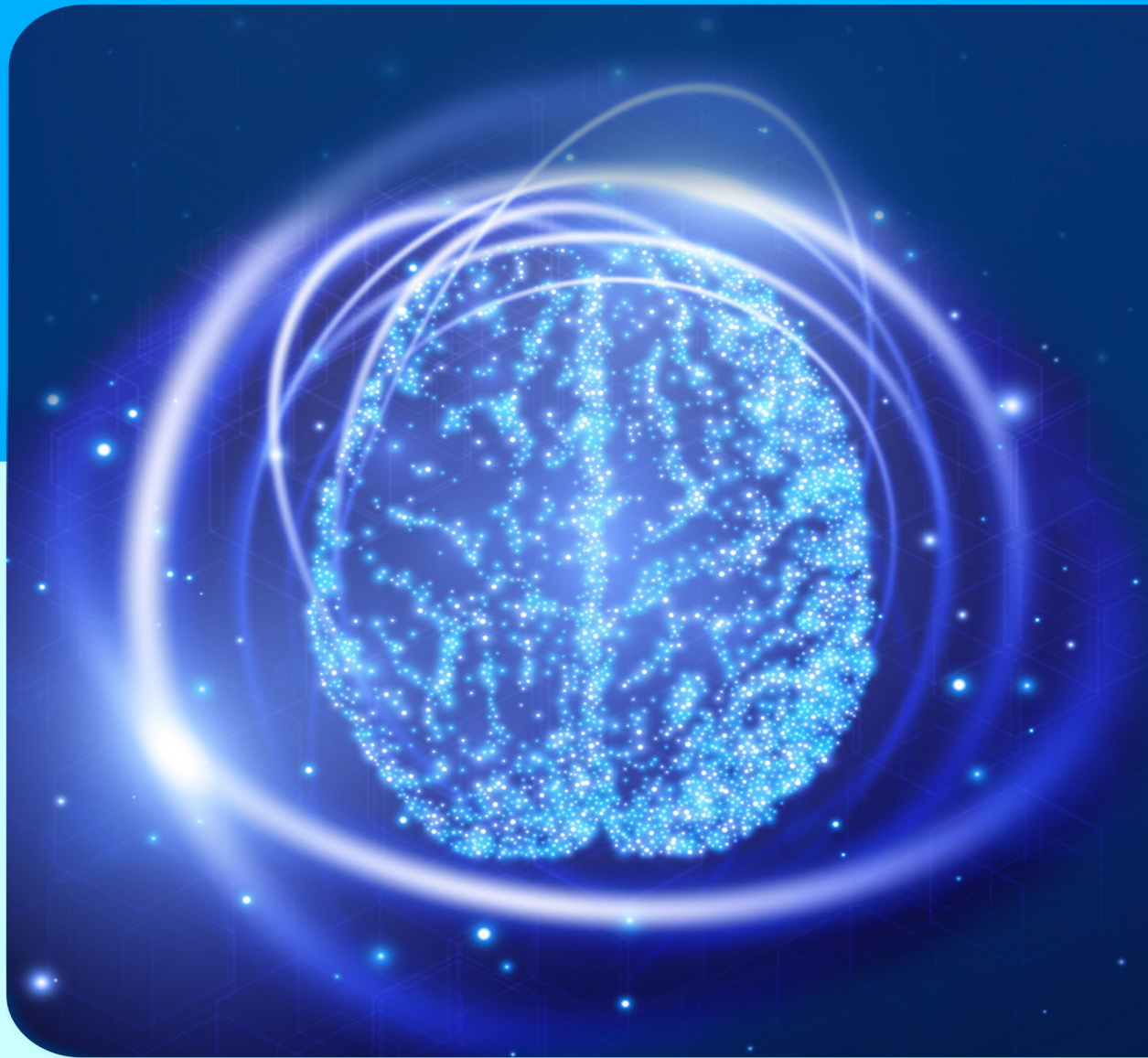


Chronicles of Precision Medical Researchers

Editor in Chief
Resul YILMAZ, Prof. Dr.

ISSN: 2757-6124

VOLUME:2 ISSUE:3 YEAR:2021



OPEN
ACCESS





Resul YILMAZ, Prof. Dr.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk Yoğun Bakım B.D.
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE
E-mail: drresul@gmail.com

EDITOR-IN-CHIEF

BAŞ EDITÖR

Mustafa SÜREN, Prof. Dr.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE
E-mail: drmustafasuren@gmail.com

EDITORS

EDİTÖRLER

İsmail OKAN, Prof. Dr.

Genel Cerrahi A.D.
Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE
E-mail: hismailok@yahoo.com

Tamer SEKMENLİ, Doç. Dr.

Çocuk Cerrahisi A.D.
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE
E-mail: dr_sekmenli@hotmail.com

Adnan KIRMIT, Dr. Öğr. Üyesi,

Tıbbi Biyokimya A.D.
Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE
E-mail: adnankirmit@harran.edu.tr

Süheyla UZUN, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları A.D.
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE
E-mail: szuzun@hotmail.com

ISSN: 2757-6124

VOLUME 3 ISSUE 1 YEAR 2022

The Owner and Publishing Manager on behalf of the
Chronicles of Precision Medical Researchers.

Prof. Dr. Resul YILMAZ

Address: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye

Phone: +90 (332) 241 50 00-445 13

Fax: +90 (332) 241 21 84

e-mail: chronpmr@yandex.com

web: http://www.chronpmr.com

Publisher: MediHealth Academy Publishing



İlhan ÇİFTÇİ, Prof Dr.

Çocuk Cerrahisi A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Sevil ÇAYLI, Prof. Dr.

Histoloji ve Embriyoloji A.D. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Walaa Najm ABOOD, Assist. Prof. Dr.

Immunology, University of Diyala /College of medicine, Iraq

Fatma MERİÇ YILMAZ, Prof. Dr.

Biyokimya A.D. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Ayşe Gaye TOMATİR, Prof. Dr.

Tıbbi Biyoloji A.D. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, TÜRKİYE

Ahmet Afşin KUNDAK, Prof. Dr.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Neonatoloji B.D. Afyonkarahisar, TÜRKİYE

Fatma OĞUN, Prof. Dr.

Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

Fatma Aybala ALTAY, Doç. Dr.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Dürdane AKSOY, Prof. Dr.

Nöroloji A.D. Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE

Hanifi SOYLU, Prof. Dr.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Neonatoloji B.D. Konya, TÜRKİYE

Qutuba Ghanim Hessen KARWI, Dr. PhD.

Pharmacology, University of Diyala /College of medicine, Iraq

Hanefi VURAL, Prof. Dr.

Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE
E-mail: hvural@fsm.edu.tr

Hanifi SOYLU, Prof. Dr.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji B.D. İstanbul, TÜRKİYE
E-mail: hasoylu@hotmail.com

Şirin ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyostatistik A.D. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, TÜRKİYE
E-mail: cetinsirin55@gmail.com

EDITORIAL BOARD

YAYIN KURULU

LANGUAGE EDITOR

DİL EDITÖRÜ

BIOSTATISTIC EDITOR

BİYOİSTATİSTİK EDITÖRÜ



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AIM AND SCOPE

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors

A technical review is performed to confirm that all of the required documentation has been submitted and to conduct a preliminary evaluation of the manuscript and supplementary files to assess suitability for the Journal. The manuscript will be returned to the Author in the event of any deficiency.

Chronicles of Precision Medical Researchers operates a blind review process. Contributions deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers in the field of study to assess the scientific quality of the paper.

The Editor/Editors are responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 4 (four) weeks, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee." All authors should agree to the conditions outlined in the form.

Chronicles of Precision Medical Researchers has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

The protocol of clinical research articles must be approved by the Ethics Committee.

In all studies conducted on humans, the "Material and Method" section was approved by the relevant committee or the Helsinki Declaration of Principles (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>).

It should be stated in the text that all persons included in the study signed the an Informed Consent Form".

The articles submitted to the Chronicles of Precision Medical Researchers will be deemed to have been conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Principles, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible.

If the "Animal" item was used in the study, the authors stated that in the Material and Method section of the article, they protect the animal rights in their studies in accordance with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. must specify.

In case reports, Informed Consent a should be obtained from patients regardless of the identity of the patient.

If the article includes the institution (directly or indirectly) providing financial support for the commercial connection or work, the authors; the commercial product used, the drug, the company has no commercial relationship with, or if there is any relationship (consultant, other agreements, etc.), the editor must inform the presentation page.

If Ethics Committee Approval is required in the article; the received document should be sent with the article.



The manuscript should be submitted to the Academic Plagiarism Prevention Program by the authors.

It is the authors' responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

Policy of Screening for Plagiarism

The manuscripts are scanned by the Journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Chronicles of Precision Medical Researchers will immediately reject manuscripts leading to plagiarism.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.chronpmr.com

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 300 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- c) The title page should not include the names and institutions of the authors.
- d) The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present),

References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 300 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/meshhome.html.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by et al. The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Surg* 2007; 194(6):255-62.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.

**Online article not yet published in an issue**

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Sample 1: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Sample 2: Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

Chapter in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

Journal article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (Système International d'Unités, SI). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as iv, im, po, and sc.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Prof. Dr. Resul YILMAZ
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye
Phone: +90 (332) 241 50 00-44513
Faks: +90 (332) 241 21 84

Chronicles of Precision Medical Researchers

www.chronpmr.com
e-mail: chronpmr@yandex.com

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at

<http://www.chronpmr.com>



YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, dört ayda bir yayımlanır ve üç sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; pediatri ile ilgili tüm nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gerekli tüm belgelerin sunulduğunu teyit etmek ve dergiye uygunluğunu değerlendirmek için makale ve ek dosyaların ön değerlendirmesini yapmak üzere teknik bir inceleme yapılır. Herhangi bir eksiklik olması halinde makale yazara iade edilecektir. Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi kör bir inceleme süreci yürütmektedir. Uygun görülen yazılar daha sonra makalenin bilimsel kalitesini değerlendirmek için çalışma alanında en az iki bağımsız uzmana gönderilir. Editör / Editörler makalelerin kabulü veya reddi ile ilgili nihai karardan sorumludur.

Editörün kararı kesindir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Etik Sorumluluk / Kurallar: Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır.

İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Gereç ve Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi'ne gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır.

Makalede ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum (doğrudan veya dolaylı) mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.



Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir.

Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir.

Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İntihal Taraması Politikası

Makaleler, intihal ve etik olmayan durumların belirlenmesi için iThenticate programı kullanılarak Journal tarafından taranır. Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi intihallere yol açan makaleleri derhal reddedecektir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.chronpmr.com adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, “Öz (en fazla 300 kelime), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar” bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, “Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar” şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ile sınırlıdır. Sadece bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 300 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al. veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.



Dergilerdeki yazılar

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. Am J Surg 2007;194(6):255-62.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Örnek 1: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Örnek 2: Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

Kitap bölümü

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır. Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Prof. Dr. Resul YILMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye

Tel: +90 (332) 241 50 00-44513

Faks: +90 (332) 241 21 84

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi

www.chronpmr.com

email: chronpmr@yandex.com

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



ORIGINAL ARTICLES

- MRI Characteristics of Infrapatellar Cysts**
İnfrapatellar Kistlerin MR özellikleri
1 Çankal F, Patat D
- Treatment Results and Dosimetric Comparison of Synchronous Bilateral Breast Cancer with Helical Tomotherapy and Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy**
Senkron Bilateral Meme Kanserinde Helikal Tomoterapi ve Volumetrik Yoğunluk-ayarlı Ark Radyoterapi Tekniklerinin Dozimetrik Karşılaştırması ve Tedavi Sonuçlarımız
6 Guler Avcı G, Altınışık İnan G, Arslan SA, Arslan A, Guney Y
- Plevranın Metastatik Tümörlerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi**
Histopathological Evaluation of Metastatic Tumors of the Pleura
11 Çelik M, Yıldırım M
- Evaluation of Syrian Patients Followed in Children Intensive Care Unit**
Çocuk Yoğun Bakımda Takip Edilen Suriye Uyrıklı Hastaların Değerlendirilmesi
16 Perk O, Yılmaz Candar A
- Çocuk Hastalarda Su Emici Baloncuk Yutma**
Water Absorbent Bubble Ingestion in Children Patients
21 Yorulmaz A, Candan H, Şen S

CASE REPORT

- Simultaneous Treatment of Recurrent Inguinal Hernia and Mesh-Related Infection with Chronic Cutaneous Fistula**
Kronik Cilde Fistülize Meş İlişkili Enfeksiyon ile Eş Zamanlı Tedavi Edilen Nüks Kasık Fıtığı
25 Kalaycı T, Anuk T
- Ksantogranülatöz Ooforit: Overin İnflamatuvar Pseudotümörü**
Xanthogranulomatous Oophoritis: Inflammatory Pseudotumor of the Ovary
29 Kılıç N

REVIEWS

- Covid-19 Aşıları ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları**
Covid-19 Vaccines and Hypersensitivity Reactions
32 Şeker E, Özdemir Ö



MRI Characteristics of Infrapatellar Cysts

İnfrapatellar Kistlerin MR özellikleri

Fatih Çankal^{1,2}, Dilara Patat^{1,3}

¹Ankara Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Ankara

²Visart Medical Imaging Center, Department of Radiology, Ankara

³Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Kayseri

ABSTRACT

Aim: The infrapatellar fat pad is one of the knee fat pads and is particularly important for knee movements. The volume and shape of this fat pad varies individually and can be affected by a variety of tumor and tumor-like pathologies. Cystic structures, which are extremely common in and around the knee joint, can cause various symptoms, especially pain.

Material and Method: 69 knee MRI examinations performed in our center between October 2021 and December 2021 were included in the study. Presence, localization, contours and intensities of infrapatellar cysts and whether there is a compression effect on neighboring structures were investigated in MR images.

Result: The mean age of 69 subjects (41 females, 29 males) included in the study was 53.471±15.23 (52.08±17.375 in females, 58±3.367 in males). Findings of infrapatellar cysts were found in 17 (24.64%) of 69 patients. When 13 (76.5%) of detected infrapatellar cysts were in posterior position, the other 4 (23.5%) were anterior. Although the cyst was in the lateral position in 14 (82.4%) patients, it was medial in 3 (17.6%) patients. While 16 (94.1%) patients with cysts in the inferior position were detected, 1 (5.9%) patient was observed in the superior position. According to the analysis results of spatial data, infrapatellar cysts are most commonly located posterior, lateral and inferior. The mean volume of the detected cysts was found to be 773.91±700.73 mm³. Cysts with smooth surface were observed in 12 (70.59%) patients and with lobulated contours in 5 (29.41%) patients. None of the cystic structures showed a compression effect. Finally, when the intensity structure of the cyst is examined, it has a homogeneous cystic appearance in 16 (94.12%) patients, while it has soft tissue intensity in 1 (5.88%) patient.

Conclusion: Cystic structures within the infrapatellar fat pad are not as rare as previously reported in the literature. Infrapatellar cysts, which are usually located posteriorly and laterally, should be carefully evaluated during MRI reporting, in terms of both its close relationship with anterior cruciate ligament lesions and the clinical symptoms it may cause alone.

Keywords: Infrapatellar cyst, ankle magnetic resonance imaging

ÖZ

Giriş: İnfrapatellar yağ yastığı, dizin yağ yastıklarından biridir ve diz hareketleri açısından son derece önemlidir. Bu yağ yastığının hacmi kişinin şekline bağlı olarak değişir ve çeşitli tümör ve tümör benzeri patolojilerden etkilenebilir. Diz eklemi içi ve çevresinde son derece yaygın olarak bulunan kistik yapılar ağrı başta olmak üzere çeşitli semptomlar verebilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya merkezimizde Ekim 2021 – Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan 69 Diz MR tetkiki dahil edilmiştir. MR görüntülerinde öncelikle infrapatellar kistlerin mevcudiyeti, lokalizasyonu, konturları ve intensiteleri ile komşu yapılara bası etkisi bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 69 kişinin (41 kadın, 29 erkek) yaş ortalaması 53,471±15,23 (kadınlarda 52,08±17,375, erkeklerde 58±3,367) idi. 69 hastanın 17'sinde (%24.64) infrapatellar kist bulgusuna rastlanmıştır. Tespit edilen infrapatellar kistlerin 13'ü (%76.5) posterior konumda, 4'ü (%23.5) ise anterior konumdadır. 14 (%82.4) hastada kist lateral konumda iken, 3 (%17.6) hastada medial konumdadır. İnferior konumda kiste sahip 16 (%94.1) hasta saptanırken, superior konumlu 1 (%5.9) hasta gözlenmiştir. Konumsal verilerin analiz sonuçlarına göre infrapatellar kistler en sık posterior, lateral ve inferior yerleşimlidir. Tespit edilen kistlerin hacim ortalamasının 773.91±700.73 mm³ olduğu bulunmuştur. Kistin yüzey incelemesinde 12 (%70.59) hastada düzgün yüzeyli, 5 (%29.41) hastada lobule konturlu kist görülmüştür. Kistik yapıların hiçbirisi bası etkisi göstermemiştir. Son olarak kistin intensite yapısına bakıldığında 16 (%94.12) hastada lezyon homojen kistik görünümdeyken 1'inde (%5.88) yumuşak doku intensitesindedir.

Sonuç: İnfrapatellar yağ yastığı içerisinde kistik yapılar daha önce literatürde belirtildiği kadar nadir değildir. Genellikle posterior ve lateral yerleşimli olan infrapatellar kistlerin gerek ön çapraz bağ lezyonlarıyla yakın ilişkisi, gerekse tek başına sebep olabileceği klinik belirtiler açısından MRG raporlamaları esnasında hassasiyetle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İnfrapatellar kist, ayak bileği manyetik rezonans görüntüleme

Corresponding Author: Fatih Çankal

Address: Ankara Medipol University, Faculty of Medicine, Ankara;
Visart Medical Imaging Center, Ankara

E-mail: fcankal@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 02.03.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 15.03.2022



INTRODUCTION

The infrapatellar fat pad is one of the fat pads of the knee and is extremely important in terms of knee movements, especially during flexion (1,2). It is bounded superiorly by the inferior pole of the patella, anteriorly by the joint capsule and patellar tendon, posteriorly by the articular cavity, and inferiorly by the proximal tibia. It attaches inferiorly to the anterior horns of the menisci and the tibia and extends superiorly to the intercondylar notch via the two alar folds forming the infrapatellar fold. The volume of this fat pad varies from person to person (1,3). Infrapatellar fat pads may be affected by various tumors and tumor-like pathologies (4).

Cystic structures, which are extremely common in and around the knee joint, can cause various symptoms, especially pain (4). The content and localization of cystic structures associated with the knee joint may differ (5). There are not enough studies on the cystic construction in the infrapatellar fat pad (6). We aim to evaluate the detailed features of these cysts, about which there are limited studies in the literature, in knee MRI examinations and to contribute to the literature.

MATERIAL AND METHOD

This retrospective study was approved by the Ankara Medipol University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 24.01.2022, Decision No: 73). All procedures were carried out in accordance under the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki.

The study included 69 of 146 patients over 18 age, who had not undergone any operation and had no destructive mass, who underwent knee MRI between October 2021 and December 2021 in our center. Knee MRI examinations of the patients were evaluated retrospectively by a radiologist with 22 years of experience using image archives and transmission systems. MRI examinations were performed with a 1.5 Tesla (Signa Explorer, GE Healthcare, USA) device. Routine sequences (transverse fat suppressed PD, coronal T1A and fat suppressed PD, sagittal T1A, fat-suppressed PD, GE T2) were evaluated. Standard protocols for the sequences are given in **Table 1**.

The presence of infrapatellar cysts, then their contours and intensities were examined on MR images. The infrapatellar adipose tissue was divided into two equal parts in the transverse, coronal and sagittal planes, and

it was noted in which of the medial-lateral, superior-inferior and anterior-posterior parts of the entire cystic structure or the predominant part was located. It was investigated whether there is a compression effect on neighboring structures (such as patellar tendon, medial and lateral patellar retinaculum).

Statistical Analysis

Data such as age and gender findings of the cases were analyzed using the IBM SPSS v22 program. Data expressed as mean±standard deviation, percentage (%), and number (n). Due to the irregularity of the case distribution and the low number of cases in each group, the statistical study did not yield significant results.

RESULTS

The mean age of 69 subjects (41 females, 29 males) included in the study was 53.471 ± 15.23 (52.08 ± 17.375 in females, 58 ± 3.367 in males).

Findings of infrapatellar cysts were found in 17 (24.64%) of 69 patients (**Figure 1-3**). Of the patients with on infrapatellar cyst, 4 (23.5%) were male and 13 (76.5%) were female. The mean age of patients with infrapatellar cysts was 53.47 ± 15.23 , and the mean age of individuals without cysts was 41.35 ± 15.23 .

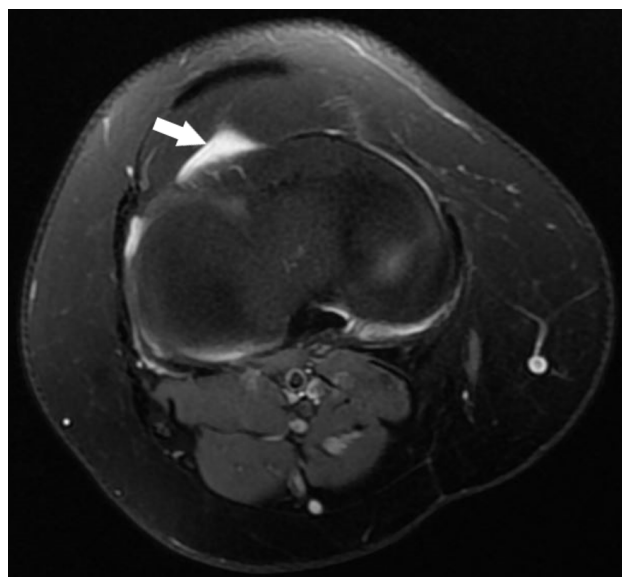


Figure 1. MR image (fat-suppressed axial PD) White arrow: Infrapatellar cyst

Table 1. Mean values of routine sequences in knee MRI examination.

	TR(ms)	TE (ms)	FOV (mm ²)	Matrix	ST (mm)	SS (gap) (mm)
CORONAL T1W	560	18	18x15	384x256	3.5	1.0
CORONAL FS PD	1600	30	18x15	320x192	3.5	1.0
AXIAL FS PD	560	10	18x18	320x192	4	1.0
SAGITAL T1W	540	9	18x16	320x224	3.5	1.0
SAGITAL FS PD	2200	55	18x16	320x192	3.5	1.0
SAGITAL GE	40	18	18x16	320x192	2	1.0

TR: Repetition time, TE: Echo time, FOV: Field of view, ST: Slice thickness, SS: Slice spacing, FS: Fat saturated, PD: Proton density.

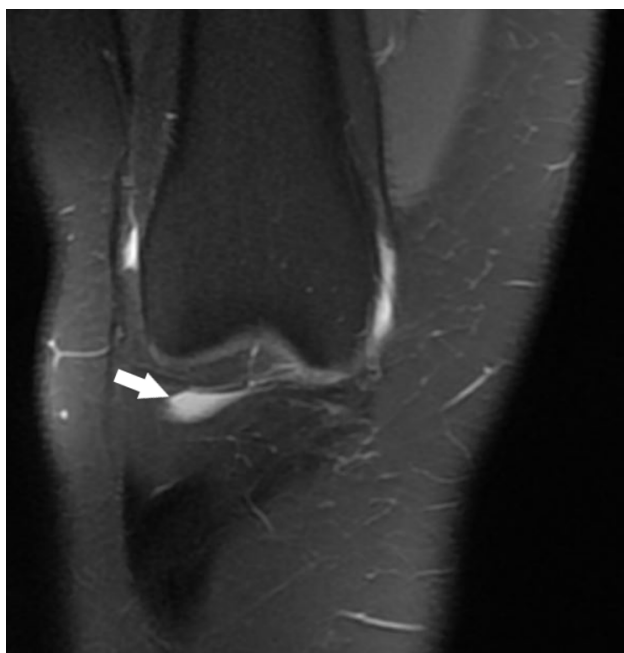


Figure 2. MR image (coronal PD with fat suppression) White arrow: Infrapatellar cyst

Of the detected infrapatellar cysts, 13 (76.5%) were in the posterior and 4 (23.5%) were the anterior position. Those were 4 (30.8%) male patients and 9 (69.2%) female patients with a posterior cyst. All patients (4 patients) with cysts in the anterior position are women. While the cyst was in the lateral position in 14 (82.4%) patients, it was medial in 3 (17.6%) patients. Of the patients with lateral cysts, 3 (21.4%) were male and 11 (78.6%) were female. On the other hand, 1 (33.3%) of the patients with a cyst in the medial position were male and 2 (66.7%) were female. While 16 (94.1%) patients with cysts in the inferior location were detected, 1 (5.9%) patient the superior position were observed. 4 (25%) of the patients with inferior cysts were male and 12 (75%) were female. The only patient with a cyst in the superior position is a woman. According to the analysis results of spatial data, infrapatellar cyst localization is most commonly located posterior, lateral and inferior (**Table 2**).

According to the localization of the cyst, the mean age of individuals with posterior cysts is 51.23 ± 16.95 . In patients with anterior position, it is 60.75 ± 3.59 . The mean age of individuals with lateral localized cysts is 52 ± 16.50 . It is 60.33 ± 5.13 in patients with medial cysts. When the average age of individuals with inferior location is considered, it is observed that it is 55.50 ± 13.28 years, while the age of a single individual with a superior position is 21.



Figure 3. MR image (sagittal PD with fat suppression) White arrow: Infrapatellar cyst

The mean volume of the detected cysts was found to be $773.91 \pm 700.73 \text{ mm}^3$. It was calculated that the cysts had a minimum volume of 35 mm^3 ($7 \times 5 \times 2 \text{ mm}$) and a maximum volume of 2800 mm^3 ($20 \times 17 \times 15 \text{ mm}$). In the surface examination of the cyst, 12 (70.59%) patients had a smooth surface and 5 (29.41%) patients had lobulated contoured cysts.

None of the cystic structures showed a compression effect.

Finally, when the intensity structure of the cyst is examined, it has a homogeneous cystic appearance in 16 (94.12%) patients, while it has soft tissue intensity in 1 (5.88%) patient.

DISCUSSION

In the differential diagnosis of infrapatellar swellings, lipoma, meniscal cyst, synovial cyst, ganglion cyst, osteochondroma are prominent (7,8). Synovial sarcoma, pigmented villonodular synovitis, hemangioma, arborescent lipoma, postoperative changes, horizontal cleft in the infrapatellar fat pad have been reported less frequently (1).

Table 2. Distribution of infrapatellar cyst localization in male and female patients

Gender	Localization					
	Posterior	Anterior	Lateral	Medial	Superior	Inferior
Male	4 (30.8%)	—	3 (21.4%)	1 (33.3%)	—	4 (25%)
Female	9 (69.2%)	4 (100%)	11 (78.6%)	2 (66.7%)	1 (100%)	12 (75%)
Total	13 (76.5%)	4 (23.5%)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	16 (94.1%)



Ganglion cyst of the knee joint was first reported by Caan in 1924 in an autopsy examination and connected to the ACL (9). Until 1996, only 30 intra-knee ganglion cysts were reported (10). According to the results of studies conducted in recent years, ganglion cysts in the knee joint are rare, and it has been reported to be found between 0.2-1.3% in MRI examinations and 0.1-0.6% in arthroscopy (7,11-13). However, the increasing number of MRI scans in recent years has also increased the detection of incidentally encountered cystic and cyst-like formations (5,14). In our study, the detection of more cystic formations compared to the previous radiology literature can be explained by this situation. This difference in rate can also attribute to the fact that most of the previous studies focused on ganglion cysts.

MRI examinations are a successful method in evaluating cystic lesions in the knee joint (14). However, lesions such as hemangioma or synovial sarcoma are seen in infrapatellar cystic intensity in routine MRI examinations may be mistakenly interpreted as ganglion cysts. Contrast-enhanced fat-suppressed MRI helps in differential diagnosis (5, 15).

The characteristic findings of a ganglion cyst are a fluid-filled lesion with low T1-weighted and high T2-weighted signal intensities on MRI (16). However, the radiological distinction between a synovial cyst and a ganglion cyst is often impossible (17,18).

Infrapatellar cysts are seen four times more laterally than medially (1,19). In our study, we found this ratio as 3/15. In addition, our study is the first to report that cysts are located more posteriorly and inferiorly.

Ganglion cysts in the knee have a close relationship with cruciate ligaments and meniscus lesions (20). Cystic lesions in the knee often occur as a result of meniscal tears (4). In the presence of an intact meniscus, infrapatellar cysts are generally said to originate from the joint capsule, ligaments, tendon sheaths, subchondral bone, or rarely infrapatellar adipose tissue (2,21).

Intra-articular ganglion cysts of the knee do not have specific symptoms, and the symptoms depend on their size and location within the knee joint (12). Ganglion cysts are often asymptomatic. However, it can sometimes give symptoms in the form of pain, swelling and locking (2). The most common symptom of infrapatellar swelling is anterior knee pain. Locked knee may cause limitation of movement, joint tenderness, and feeling of being stuck (4,22,23). Because the Hoffa fat pad is relatively large, it may take time for the mass to reach a size large enough to cause symptoms (6). Depending on the severity of clinical symptoms, surgical excision may be required (2).

It has been stated that cysts in the Hoffa fat area are generally seen as well-circumscribed, multiloculated cysts (5,24). In our study, 29.41% of cystic structures were lobulated contours. The reason for the difference may be that the prominent infrapatellar extension of parameniscal cysts was not ignored in our study.

There are infrapatellar cystic lesions between 1.8-65 cm in the literature (1,7,16). In our study, the largest cyst dimensions were 20 x 17 x 15 mm and its volume was 2.8 cc. Our study is the first research in the literature that takes the cyst dimensions in three dimensions and calculates the volume.

The study has some limitations. These limitations are primarily that the study was retrospective, arthroscopy was not performed on the cases, and the measurements were made by a single specialist. In addition, the number of patients with cysts is not high enough to establish a statistically significant relationship. Because the analysis group did not undergo the required randomization process, the sample obtained may consider insufficient to represent the population. However, our study is the first in the literature to examine the frequency, size, shape and localization of infrapatellar cysts. Due to the limited number of studies on infrapatellar cysts in the literature, we think that our study will contribute to the literature.

CONCLUSION

Cystic structures within the infrapatellar fat pad are not as rare as previously reported in the literature. Infrapatellar cysts, which are usually located posteriorly and laterally, should be carefully evaluated during MRI reporting in terms of both their close relationship with anterior cruciate ligament lesions and the clinical symptoms that they may cause alone.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ankara Medipol University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 24.01.2022, Decision No: 73).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper and that they have approved the final version.



REFERENCES

1. Bisicchia S, Savarese E. Infra-patellar fat pad cysts: a case report and review of the literature. *Muscles Ligaments Tendons J* 2012;2(4):305.
2. Sezgin EA, Atik OŞ. Tumors and tumor-like lesions of infrapatellar fat pad and surrounding tissues: A review of the literature. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2018;29(1):58-62.
3. Draghi F, Ferrozzi G, Urciuoli L, Bortolotto C, Bianchi S. Hoffa's fat pad abnormalities, knee pain and magnetic resonance imaging in daily practice. *Insights Into Imag* 2016;7:373-83.
4. Takahashi T, Kimura M, Ohsawa T, Yamaguchi N, Takeshita K. A case of infrapatellar fat pad ganglion of the knee. *Open Orthop J* 2017;11:1142-6.
5. Perdikakis E, Skiadas V. MRI characteristics of cysts and "cyst-like" lesions in and around the knee: what the radiologist needs to know. *Insights Imag* 2013;4:257-72.
6. Dagher AE, Hasan FK. Large Intraarticular Ganglion in Knee Joint: A case report. *Iraqi JMS* 2019;17(2):161-5.
7. Nikolopoulos I, Krinas G, Kipriadis D, et al. Large infrapatellar ganglionic cyst of the knee fat pad: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2011;5(1):1-7.
8. Nouri H, Ben Hmida F, Ouertatani M et al. Tumor-like lesions of the infrapatellar fat pad. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:1391-4.
9. Caan, P. Zystenbildung (Ganglion) im Ligamentum cruciatum ant. genus. *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*. 1924; 186: 403-8
10. Bellelli A, De Luca F, Maresca G, Nardis P. Synovial cyst of the cruciate ligament. Findings with magnetic resonance in 8 symptomatic cases. *La Radiologia Medica* 1996;92:346-50.
11. Saha P, Bandyopadhyay U, Mukhopadhyay AS, Kundu S, Mandal S. Ganglion cyst of knee from Hoffa's fat pad protruding anterolaterally through retinacular rent: a case report. *J Orthop Case Rep* 2015;5:69-71.
12. Bojanić, Ivan, Damjan Dimnjaković, and Tomislav Smoljanović. "Ganglion cyst of the knee: a retrospective review of a consecutive case series." *Acta Clin Croat*. 2017; 56(3):359-68.
13. Franceschi F, Rizzello G, Maffei MV, et al. Arthroscopic ganglion cyst excision in the anterolateral aspect of the knee. *Arthroscopy*. 2003;19(4):1-4.
14. Krudwig WK, Schulte KK, Heinemann C. Intra-articular ganglion cysts of the knee joint: a report of 85 cases and review of the literature. *Knee Surgery, Sports Traumatol Arthroscopy* 2004;12(2):123-9.
15. Kumar AMS, Sahanand S, Rajan DV. Unusual presentation of giant ganglion cyst from the infrapatellar (Hoffa's) fat pad of knee: a case report. *Int J Res Orthop* 2021;7(1):153-5.
16. Bui-Mansfield LT, Youngberg RA. Intraarticular ganglia of the knee: prevalence, presentation, etiology and management. *Am J Roentgenol* 1997;168(1):123-7.
17. Yang JH, Kim TS, Lim HC, et al. Endoscopic excision of a ganglion cyst in an infrapatellar fat pad extending into the subcutaneous layer. *J Orthop Sci* 2012;17(5):654-8.
18. Neto N, Nunnes P. Spectrum of MRI features of ganglion and synovial cysts. *Insights Into Imag* 2016;7(2):179-86.
19. Genç Y, Korkmaz Ö. Diz içi Hoffa kökenli ganglion kisti artroskopik eksizyonu ve debridmanı. *Kocatepe Tıp Derg* 2021; 22(1):70-2.
20. Tschirch FT, Schmid MR, Pfirrmann CW, Romero J, Hodler J, Zanetti M. Prevalence and size of meniscal cysts, ganglionic cysts, synovial cysts of the popliteal space, fluid-filled bursae, and other fluid collections in asymptomatic knees on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1431-6.
21. Janzen DL, Peterfy CG, Forbes JR, Tirman PF, Genant HK. Cystic lesions around the knee joint: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(1):155-61.
22. Mine T, Ihara K, Tanaka H, et al. A giant ganglion cyst that developed in the infrapatellar fat and partly extended into the knee joint. *Arthroscopy* 2003;19(5):1-4.
23. Yilmaz E, Karakurt L, Ozercan I, Ozdemir H. A ganglion cyst that developed from the infrapatellar fat pad of the knee. *Arthroscopy* 2004;20(7):e65-8.
24. McCarthy CL, McNally EG. The MRI appearance of cystic lesions around the knee. *Skeletal Radiol* 2004;33(4):187-209



Treatment Results and Dosimetric Comparison of Synchronous Bilateral Breast Cancer with Helical Tomotherapy and Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy

Senkron Bilateral Meme Kanserinde Helikal Tomoterapi ve Volumetrik Yoğunluk-ayarlı Ark Radyoterapi Tekniklerinin Dozimetrik Karşılaştırması ve Tedavi Sonuçlarımız

Gulhan Guler Avci¹, Gonca Altınışık Inan², Suheyyla Aytac Arslan³, Alaettin Arslan⁴, Yıldız Guney³

¹Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Tokat, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

³Ankara Memorial Hospital, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

⁴Kayseri City Hospital, Department of Radiation Oncology, Kayseri, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to present the short-term treatment results and dosimetric comparison of patients with synchronous bilateral breast cancer (SBBC) with helical tomotherapy (HT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) by actual treatment plans.

Material and Method: Twelve patients with SBBC who were diagnosed between June 2015 and June 2018, received adjuvant bilateral breast or chest wall RT were retrospectively analyzed. Seven of the patients were irradiated in helical Tomotherapy (Hi-Art® Version 5.1.3) (HT) and the remaining 5 patients in Elekta Versa-HD v4.0 with VMAT. HT and VMAT plans were compared based on dose-volume histograms (DVH).

Results: The median follow-up period of the patients was 19 months (range, 3-37 months). Nine (75%) patients had a locally advanced stage. Neoadjuvant chemotherapy was applied to 5 (41.6%) patients. One of 12 SBBC patients died due to systemic progression. Local control was achieved in other patients. Acute grade 1-2 dysphagia was observed in 5 and acute grade 1-2 radiodermatitis in 7 cases. When comparing VMAT and HT plans, statistically significant difference was revealed only in PTV Dmin and Lung V5 values. Lung V5 was found statistically better in favor of HT and PTV Dmin in favor of Elekta Versa-VMAT.

Conclusion: Various RT techniques as VMAT and HT can be approached in the management of rare cancers such as SBBC, and the patient-specific optimal plan should be selected.

Keywords: Synchronous bilateral breast cancer, helical tomotherapy, volumetric-modulated arc therapy, radiotherapy

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, senkron bilateral meme kanseri (SBMK) hastalarının helikal tomoterapi (HT) ve volumetrik yoğunluk-ayarlı ark radyoterapisi (VMAT) ile kısa dönem tedavi sonuçlarını ve gerçek tedavi planları ile dozimetrik karşılaştırmalarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Adjuvan bilateral meme veya göğüs duvarı RT'si alan on iki SBMK'li hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların yedisine HT (Hi-Art® Sürüm 5.1.3) (HT) ile, geri kalan beş hastaya VMAT (Elekta Versa-HD v4.0) ile RT uygulandı. HT ve VMAT planları, doz-hacim histogramlarına (DVH) göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortanca takip süresi 19 aydı (3-37 ay). Dokuz (% 75) hasta lokal olarak ileri evre idi. Neoadjuvan kemoterapi 5 (% 41,6) hastaya uygulandı. 12 SBMK hastasından biri sistemik progresyon nedeniyle ex oldu. Diğer hastalarda lokal kontrol sağlandı. Akut grad 1- 2 yutma güçlüğü 5 olguda ve akut grad 1- 2 radyodermit 7 olguda görüldü. VMAT ve HT planları karşılaştırıldığında sadece PTV Dmin ve Lung V5 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı. Lung V5 değeri HT lehine ve PTV Dmin de Elekta Versa-VMAT lehine istatistiksel olarak daha iyi bulundu.

Sonuç: Senkron bilateral meme kanseri gibi nadir görülen kanserlerin radyoterapisinde VMAT ve HT tekniklerinin her ikisi de kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Senkron bilateral meme kanseri, helikaltomoterapi, volumetrik yoğunluk-ayarlı ark radyoterapisi, radyoterapi

Corresponding Author: Gulhan Guler Avci

Address: Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, 60100, Tokat, Turkey

E-mail: drgulhanguler@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 07.02.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2022





INTRODUCTION

Synchronous bilateral breast cancer (SBBC) can be defined as the development of malignancy in both breasts with a maximum interval of 6 months (1). It constitutes 0.4-2.8% of all breast cancer (BC) cases (2). SBCC is very rare but it has been shown that the number of diagnoses tends to increase day by day (3). However, a clear optimal radiotherapy (RT) technique has not yet been described for SBBC. The RT of SBBC is much more complex and difficult than unilateral BC. Having an overlap-junction area on the skin, excessive entry of lungs and heart to the field of RT are troublesome situations in SBCC radiotherapy (4-6). In this case, it is necessary to find the best RT technique by making various plans.

Nowadays, by the use of advanced RT techniques, satisfying results can be achieved. It may be possible to reduce toxicity by minimizing lung and heart doses using breath-controlled RT (7-9). Similarly, breath holding method in deep inspiration can provide better protection of organs at risk (lung and heart) (10,11). In the RT of unilateral BC, if the patient's anatomy is also suitable, the most preferred technique is tangential field in field technique. In more complex cases, when an optimal plan cannot be achieved with tangential field in field technique, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric-modulated arc therapy (VMAT) techniques can be used (4-9).

Concerning the low incidence of SBBC, there is no clarity regarding the most effective RT technique for adjuvant setting. Our study is a clinical study that presents the dosimetric data comparing adjuvant RT techniques (VMAT and HT) for SBBC. We aimed to present short-term results and dosimetric comparison of patients with SBBC with HT and VMAT by actual treatment plans.

MATERIAL AND METHODS

Patients and Volume Delineation

Twelve patients with SBBC from two institutions who were diagnosed between June 2015 and June 2018, received adjuvant bilateral breast or chest wall RT were retrospectively analyzed. Approval for the study was granted by the Ethics Committee of Ankara City Hospital (Decision no: E1-20-1434). Informed consent was obtained from all the patients. All patients were immobilized with the Computed Tomography (CT) simulator in supine position with hands up by utilising the breast board at free-breathing. Seven of the patients were irradiated with helical Tomotherapy (Hi-Art® Version 5.1.3) at Ankara City Hospital and the remaining 5 patients with Elekta Versa-HD v4.0 at Ankara Memorial Hospital. A total of 24 breasts or chest walls ± regional lymph node regions were irradiated.

Clinical Target volume (CTV) for the breast or chest wall ± regional lymph node was contoured according to Radiation Therapy Oncology Group Contouring Atlas (12).

Planning Target Volume (PTV) was created by expanding to CTV with a 3-5 mm margin. Bilateral lung, heart, spinal cord were determined as organ at risk (OAR). Target volume for boost was defined as the volume involving surgical clips and scar.

Treatment Planning

IMRT with Helical Tomotherapy: The RT plans of 7 patients were designed as IMRT in Tomotherapy version 5.1.3 treatment planning system (Accuray® planning station). In these plans 5.02 field width and 0.287 pitch factor were used. The prescribed dose was a total of 50 Gy in 25 fractions with a 2 Gy fraction dose for the chest wall and regional lymph nodes. The same doses were delivered for whole breast irradiation and median 10 Gy RT was applied as a boost dose. The RT plans of 12 chest wall + regional lymph nodes (n: 6) and 2 whole breast + regional lymph nodes (n: 1) were made with Tomotherapy. These plans were evaluated based on dose-volume histograms (DVH). PTV Dmin (minimum dose), PTV Dmax (maximum dose), V95% (volume covered by 95% of the prescribed dose) ve V105% (volume covered by 105% of the prescribed dose) for PTV; V20 (volume of the received dose of 20 Gy) and V5 (volume of the received dose of 5 Gy) for lung; V25 (volume of the received dose of 25 Gy), Dmean (mean dose) and Dmax for heart; V35 (volume of the received dose of 35 Gy) for esophagus were analyzed. During treatment, daily MVCT (Mega Voltage Cone Beam CT) images were taken as image guided radiotherapy.

VMAT with Elekta Versa HD: The RT plans of 5 patients were designed with partial arcs in Eclipse v13.1, the treatment planning system of Elekta Versa HD device. Optimization was performed by selecting appropriate treatment angles for the target volumes with five partial arcs in a single isocenter. The 7 Chest walls + regional lymph nodes and 3 whole breast ± regional lymph nodes irradiation were performed with Elekta Versa HD. As at the Tomotherapy plan, similar DVH parameters were analyzed in the VMAT plan and the same RT doses were prescribed. During treatment, daily electronic portal imaging and weekly cone-beam computed tomography (CBCT) images were taken as image guided radiotherapy.

Statistical Analysis

The SPSS version 24 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) statistical package software was used for the analysis. Dmax, Dmin, V95%, V105% values for target organ (PTV); whole lung V20% and V5%; heart Dmean, Dmax and V25%; esophagus V35% values for organ at risk (OAR) were examined. Descriptive statistics for continuous (quantitative) variables are expressed as mean, standard deviation (SD), minimum and maximum values, and categorical variables are expressed as number (n) and ratio (%). The demographic characteristics of the patients were calculated with the Chi-square and Fisher's exact test. Spearman's rank correlation test was used for univariate correlation analysis. Significance was evaluated with the



Mann-Whitney U test for analysis of two independent groups. Statistical significance limit was accepted as less than 0.05.

RESULTS

Treatment Outcomes

The median follow-up period of the patients was 19 months (range, 3-37 months) and the median age was 45 years (range, 29-72 years). Radiotherapy was applied postoperatively to all except one patient who did not accept surgery. Nine (75%) patients had a locally advanced stage. Neoadjuvant chemotherapy was applied to 5 (41.6%) patients. According to the hormone receptor status, 8 (67%) patients had luminal A, 3 (25%) patients had luminal B, and 1 (8%) patient had triple negative diseases. Patients and treatment characteristics are detailed in **Table 1**. During radiotherapy, 2 (16%) patients had metastases, of which patients with liver metastasis died at 37 months of follow-up and the other continued to live with disease at 6 months of follow-up. Local control was achieved in the remaining patients (84%). Radiodermatitis in 7 (58%) patients and dysphagia in 5 (42%) patients were reported as acute adverse effects, but none were \geq grade 3 toxicity.

Dosimetric Comparison

When VMAT and HT plans were compared, there was no statistically significant difference in the mean values of the following dosimetric data between the two plans. These are; PTV Dmax, V95%, V105%, whole lung V20, heart Dmean, Dmax and V25, esophagus V35. Statistically significant difference was found only in PTV Dmin and Lung V5 values. Lung V5 (Mean \pm SD) was 79.78 \pm 8.64% for VMAT and 56.48 \pm 7.55% for HT (p0.004). PTV Dmin (Mean \pm SD) was 33.98 \pm 5.36 Gy for VMAT and 24.62 \pm 4.76 Gy for HT (p0.007). Lung V5 was found statistically better in favor of HT and PTV Dmin in favor of Elekta Versa-VMAT. All dosimetric data are presented in **Table 2** with the values of mean \pm SD of PTV and OARs.

Table 2. Dosimetric parameters for each plan (mean \pm SD, n=12)

	VMAT (n=5)	HT(n=7)	P value
PTV			
D _{max} (Gy)	56.66 \pm 1.50	56.31 \pm 1.53	p0.935
D _{min} (Gy)	33.98 \pm 5.36	24.62 \pm 4.76	p0.007
V ₉₅ (%)	94.98 \pm 1.08	93.53 \pm 6.62	p0.464
V ₁₀₅ (%)	16.52 \pm 16.41	15.71 \pm 19.63	p0.935
Whole Lung			
V ₂₀ (%)	27.34 \pm 2.56	24.23 \pm 3.32	p0.088
V ₅ (%)	79.78 \pm 8.64	56.48 \pm 7.55	p0.004
Heart			
D _{mean} (Gy)	8.72 \pm 2.95	10.83 \pm 4.76	p0.570
D _{max} (Gy)	42.04 \pm 15.99	46.71 \pm 5.53	p0.935
V ₂₅ (%)	5.13 \pm 5.39	12.65 \pm 12.79	p0.122
Esophagus			
V ₃₅ (%)	9.99 \pm 11.37	9.64 \pm 9.28	p0.935

Abbreviations: SD: standard deviation, PTV: planning target volume, Dmax: maximum dose, Dmin: minimum dose, Dmean: mean dose, V95%: volume covered by 95% of the prescribed dose, V105%: volume covered by 105% of the prescribed dose, V20: volume of the received dose of 20 Gy, V5: volume of the received dose of 5 Gy, V25: volume of the received dose of 25 Gy, V35: volume of the received dose of 35 Gy

Table 1. Patients and treatment characteristics (12 patients, 24 lesions)

	N=24	%
Age (median 45 and range, 29-72 years)	12	100
Surgery		
Lumpectomy	4	16.7
Mastectomy	18	75
No surgery	2	8.3
Axillary Surgery		
Axillary dissection	19	79
Sentinel In dissection	3	12.7
No surgery	2	8.3
Histology		
Ductal invasive	17	70.8
Lobular invasive	4	16.7
Other	2	8.3
DCIS	1	4.2
Clinic T stage		
T0	1	4.2
T1	5	20.8
T2	10	41.5
T3	3	12.7
T4	5	20.8
Clinic N stage		
N0	7	29.2
N1	9	37.5
N2	6	25
N3	2	8.3
Pathological T stage		
T0	5	20.8
T1	8	33
T2	3	12.7
T3	3	12.7
T4	3	12.7
Unknown	2	8.3
Pathological N stage		
N0	6	25
N1	7	29.2
N2	6	25
N3	3	12.7
Unknown	2	8.3
Hormone receptor status		
ER (+)	20/24	83.3
PR (+)	18/24	75
HER 2 (3+)	6/24	25
Systemic chemotherapy		
Neoadjuvant	5 patient	41.6
Adjuvant	4 patient	33.3
Unknown	3 patient	25
Treatment volume		
Chest wall+ lymphnodes	18	75
Breast+ lymphnodes+boost	5	20.8
Breast+boost	1	4.2
Radiotherapy Dose		
50 Gy for Chest wall	18	75
50 Gy+10 Gy (boost) for breast	6	25

Abbreviations: In: lymph node, ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, HER 2: Human epidermal growth factor receptor 2



DISCUSSION

It is not simple to implement the optimum RT technique, in order to protect the critical organs such as heart and lung, and to obtain the prescribed dose homogeneously without overlapping in RT of rarely seen SBBC. In this study, we aimed to present our clinical experience in SBBC radiotherapy and to compare two separate RT techniques in terms of dosimetric aspects. One of 12 SBBC patients died due to systemic progression. Local control was achieved in 84% of the patients. Acute grade 1-2 dysphagia was observed in 5 (42%) and acute grade 1-2 radiodermatitis in 7 cases (58%). When comparing VMAT and HT plans, statistically significant difference was revealed only in PTV Dmin and Lung V5 values. Lung V5 was found statistically better in favor of HT and PTV Dmin in favor of Elekta Versa-VMAT.

A similar study was conducted with 10 SBBC patients and they compared 4 different RT techniques (HT-VMAT- IMRT- Tangential field in field technique (FIF)) dosimetrically (13). They found the mean lung dose statistically lower in HT plan ($p < 0.01$). FIF plans showed a worse conformity (CI) and homogeneity index (HI) than the other plans, while shorter beam on time (BOT) was reported in VMAT plans. They concluded that the HT plan is uncomfortable for the patient in terms of being longer BOT, while VMAT is acceptable as an optimal technique because of better OAR doses, CI and HI and shorter BOT (13). In their dosimetric studies with SBBC, Dağ et al. (14) compared four different RT planning techniques (HT-VMAT-FIF-inverse IMRT) in 2 early breast cancer patients. In the HT plans, PTV dose coverage and dose homogeneity were found better than the other plans, but had the highest total monitor unit (MU). Mean whole lung dose was similar and better in HT and FIF plans, but worse in VMAT and IMRT plans. Heart volume at high dose (V25 and V35) was lower in HT and VMAT plans than FIF. As the other aforementioned study, the authors reported that HT was a favorable RT technique because it improved lung and heart doses and provided better dose coverage and homogeneity (14). We believe that our study is a valuable in terms of studying with the actual plan data that we applied as a treatment, not with dosimetric data. We found that the values of lung V20, V5 were better in HT plan than VMAT. While PTV Dmax and the volume covered by 95% of the prescribed dose (V95) values were not significantly different in both RT techniques, PTV Dmin was significantly worse in HT plans.

In an another similar dosimetric study with 11 SBBC patients, IMRT, VMAT, HT and intensity-modulated proton therapy (IMPT) techniques were compared with respect to heart protection (15). IMPT plan was also found to be significantly better in terms of dose coverage of PTV. Significantly higher dose homogeneity

was achieved in the IMPT and HT plans. The IMPT plan reduced the mean and low doses of the heart (such as V5-V10). The IMPT plan afford maximal protection in lung and normal tissue, other than it led to a higher skin dose than IMRT and VMAT plans. Researchers have stated the IMPT plans as the optimal technique for SBBC radiotherapy, both in respect of target coverage and OARs protection, especially the heart (15).

Valli et al. (16) investigated acute and late skin toxicity in 25 patients with SBBC who underwent RT with VMAT technique. In most of the patients (96%), acute grade 1-2 skin toxicity was observed and in the late period (6 months after RT) grade 1 and 2 skin toxicity was recorded in 4 and 1 patient, respectively (16). The most common acute adverse effect in our patients was grade 1-2 radiodermatitis.

The fact that SBBC is rare, technically the probability of RT field overlapping, the risk of both lungs being organ-at-risk pushes radiation oncologists to try different RT variations. As mentioned above, there is an uncertainty for the best and suitable RT technique in the literature. The optimal RT technique may not be clear due to patient-specific anatomic structure differences.

A limitation of our study is the retrospective design. Due to the rarity of patients with SBBC, the number of patients is low. Moreover, the follow-up is short.

CONCLUSION

Various RT techniques as VMAT and HT can be approached in the management of rare cancers such as SBBC, and the patient-specific optimal plan should be selected.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: Approval for the study was granted by the Ethics Committee of Ankara City Hospital (Decision no: E1-20-1434).

Informed Consent: All patients signed the free and informed consent form.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Note: The abstract of current study was presented as a oral presentation in 6th Congress of the Mediterranean Multidisciplinary Oncology Forum & 3rd International Congress on Oncological Sciences.



REFERENCES

1. Padmanabhan N, Subramanyan A, Radhakrishna S. Synchronous bilateral breast cancers. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:XC05–8.
2. Kheirleiseid EA, Jumustafa H, Miller N, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126: 131–40.
3. Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 157–66.
4. Seppälä J, Heikkilä J, Myllyoja K, Koskela K. Volumetric modulated arc therapy for synchronous bilateral whole breast irradiation: a case study. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015; 20: 398–402.
5. Kim SJ, Lee MJ, Youn SM. Radiation therapy of synchronous bilateral breast carcinoma (SBBC) using multiple techniques. *Med Dosim.* 2017; 43: 55.
6. Oh YT, Noh OK, Jang H, et al. The features of radiation induced lung fibrosis related with dosimetric parameters. *Radiother Oncol.* 2012; 102: 343–6.
7. Jin G-H, Chen L-X, Deng X-W, Liu XW, Huang Y, Huang XB. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, Tangential-IMRT, Multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 89.
8. Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns inorgans at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast usingconventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment technique. *Acta Oncol.* 2009; 48: 495–503.
9. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 287–95.
10. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock G, et al. Simultaneous integrated boost irradiation after breast-conserving surgery: physician-rated toxicity and cosmetic outcome at 30 months' follow-up. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 471–7.
11. Lee T-F, Chao P-J, Chang L, Ting H-M, Huang Y-J. Developing multivariable normal tissue complication probability model to predict the incidence of symptomatic radiation pneumonitis among breast cancer patients. *PLoS ONE.* 2015;10:e0131736.
12. White J, Tai A, Arthur D, et al. A Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. Available from: <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>
13. Cheng HW, Chang CC, Shiau AC, Wang MH, Tsai JT. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, volumetric-modulated arc therapy, intensity-modulated radiotherapy, and field-in-field technique for synchronous bilateral breast cancer. *Med Dosim.* 2020;45:271-7.
14. Dag Z, Ertürk S, Ayrancıoğlu O, Kurt F, Kutluhan Doğan A, Arslan D. Comparison of VMAT, Field in Field, Inverse IMRT, and Helical Tomotherapy Planning in Bilateral Synchronous Breast Cancer: A Case Study. *Turkish Journal of Oncology* 2020; 35: 93-98.
15. Sun T, Lin X, Tong Y, et al. Heart and Cardiac Substructure Dose Sparing in Synchronous Bilateral Breast Radiotherapy: A Dosimetric Study of Proton and Photon Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2020 ;9: 1456.
16. Valli M, Cima S, Gaudino D, et al. Skin and lung toxicity in synchronous bilateral breast cancer treated with volumetric-modulated arc radiotherapy: a mono-institutional experience. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21: 1492-8.



Plevranın Metastatik Tümörlerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Histopathological Evaluation of Metastatic Tumors of the Pleura

✉ Murat Çelik¹, ✉ Hüseyin Yıldırım²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Thoracic Surgery, Konya, Turkey

ÖZ

Amaç: Plevra, göğüs boşluğunu çevreleyen ve akciğerleri saran, iki tabakalı, ince, seröz bir zarıdır. Metastaz yapma olasılığı bulunan bütün kanser türlerinde plevra tutulumu görülebilmektedir. Plevral sıvıda ve/veya plevral dokuda malign karakterde hücrelerin varlığı, yayılmış veya ilerlemiş kanserin varlığını doğrular ve daha düşük bir yaşam beklentisiyle ilişkilidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2009-2021 tarihleri arasında hastanemiz patoloji laboratuvarına gelen plevra ve plevral efüzyon sıvısına ait biyopsi ve sitoloji materyallerinden primer dışı malignite tanısı alan 214 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular histopatolojik olarak değerlendirilerek plevranın metastatik malign lezyonlarının sıklığı ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranları belirlenmiştir.

Bulgular: Hastaların % 41.1'i kadın, % 58.9'u erkektir. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler sırası ile akciğer tümörleri (% 56), meme tümörleri (% 8.8), over tümörleri (% 5.6), mide tümörleri (% 3.7), kolon tümörleri (% 3.7), lenfoid tümörler (% 3.7) ve böbrek tümörleri (% 3.2) olarak bulunmuştur. Histolojik tip olarak plevraya en sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (% 43.9), ikinci en sık memenin özel tip olmayan invaziv karsinomu (invaziv duktal karsinom) (% 8.7) ve üçüncü en sık akciğer kaynaklı skuamöz hücreli karsinom (% 6.9) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmada plevraya en sık metastaz yapan tümörler yakın komşuluğu ile akciğer tümörleridir. Plevraya metastaz yapan tümörlerin kadın ve erkek hastalar arasında belirgin farklar sergilediği dikkat çekici olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Plevra, malign, metastaz, akciğer

ABSTRACT

Aim: The pleura is a thin, bilayer serous membrane that covers the lung and inner surface of the chest cavity. Pleural involvement can be seen in all types of cancer with the possibility of metastasis. The presence of malignant cells in the pleural fluid and/or pleural tissue confirms the presence of disseminated or advanced cancer and is associated with a lower life expectancy.

Material and Method: In this study, 214 patients diagnosed with non-primary malignancy from the biopsy and cytology materials of pleural tissue and pleural effusion fluid, which were admitted to the pathology laboratory of our hospital between 2009 and 2021, were retrospectively analyzed. The cases were evaluated histopathologically and the frequency of metastatic malignant lesions of the pleura and their distribution according to age and gender were determined.

Results: 41.1% of the patients were female and 58.9% were male. The most common tumors that metastasize to the pleura were lung tumors (56%), breast tumors (8.8%), ovary tumors (5.6%), stomach tumors (3.7%), colon tumors (3.7%), lymphoid tumors (3.7%), and kidney tumors (3.2%), respectively. As a histological type, the most common tumor metastasizing to the pleura was lung adenocarcinoma (43.9%), the second most common breast invasive ductal carcinoma not otherwise specified (8.7%), and the third most common lung-derived squamous cell carcinoma (6.9%).

Conclusion: In the study, the most common tumors that metastasized to the pleura were lung tumors due to their close neighborhood. It was striking that tumors metastasizing to the pleura showed significant differences between male and female patients.

Keywords: Pleura, malignant, metastasis, lung

Corresponding Author: Murat Çelik

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

E-mail: m_celik87@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 31.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2022



GİRİŞ

Plevra, göğüs boşluğunu çevreleyen ve akciğerleri saran, tek sıralı mezotelyal hücrelerden oluşan, iki tabakalı, ince, seröz bir zarıdır (1). Metastaz yapma olasılığı bulunan bütün kanser türlerinde plevra tutulumu görülebilmektedir. Klinik olarak plevra tutulumu genellikle malign plevral efüzyon (MPE) şeklinde ortaya çıkmaktadır (2). MPE, plevral eksudanın ikinci en sık nedenidir. Semptomatik MPE, yaygın bir klinik problemdir. Plevral sıvıda ve/veya plevral dokuda malign karakterde hücrelerin varlığı, yayılmış veya ilerlemiş kanserin varlığını doğrular ve daha düşük bir yaşam beklentisiyle ilişkilidir (3,4). Plevranın en sık primer malign tümörü mezotelyomadır. Plevranın malign tümörlerinin yaklaşık % 80'nini metastatik tümörler oluşturmaktadır (2). Bu yazıda plevraya metastaz yapan tümörlerin retrospektif olarak sıklığı, histopatolojik tanı çeşitliliği ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

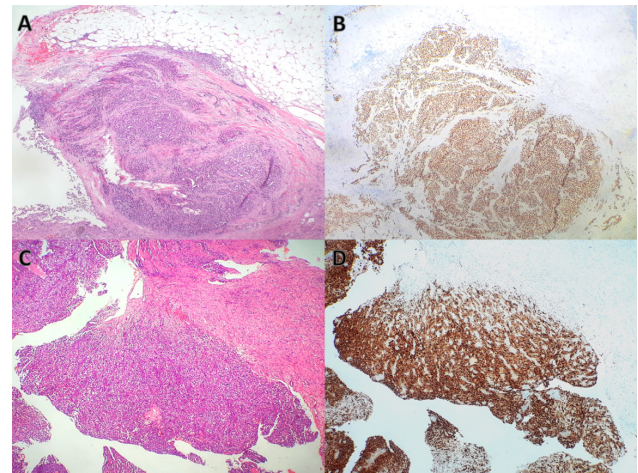
GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na 2009-2021 tarihleri arası gelen plevra ve plevral efüzyon sıvısına ait torasentez, kapalı plevral biyopsi, torakoskopik biyopsi ve plevra rezeksiyon materyallerinden primer dışı malignite tanısı alan 214 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaş, cinsiyet ve patolojik tanılarına ait bilgiler hastaların patoloji raporlarından elde edilmiştir. Mevcut biyopside histopatolojik olarak benign-malign ayrımı yapılamayan veya malignite şüphesi tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgular histopatolojik olarak tekrar değerlendirilerek metastatik malign tümörlerin sıklığı, histolojik tipleri ile yaşa ve cinsiyete göre dağılım oranları belirlenmiştir. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.12.2021 tarihli 2021/22 karar sayısı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 16-94 arasında değişmektedir ve ortalama yaşı 66'dır. Hastaların % 41.1'i (n=88) kadın, % 58.9'u (n=126) erkektir. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler akciğer kaynaklı (% 55) (**Şekil 1 A, B**) olarak bulunmuştur. Bunu sırası ile meme tümörleri (% 8.8), over tümörleri (% 5.6), mide tümörleri (% 3.7), kolon tümörleri (% 3.7), lenfoid tümörler (% 3.7) ve böbrek tümörleri (% 3.2) (**Şekil 1 C, D**) izlemektedir. Histolojik tip olarak plevraya en sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (% 43.9), ikinci en sık memenin invaziv duktal karsinomu (invaziv karsinom, spesifiye edilemeyen) (% 8.7) ve üçüncü en sık akciğer kaynaklı skuamöz hücreli karsinom (% 6) olarak bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) immünohistokimyasal yardımcı yöntemlerden bağımsız olarak bilinen primer tümör varlığına göre sınıflan-

dırılmıştır. Buna göre plevraya metastaz yapan 14 (% 6.4) SHK olgusunun, 13'ü (% 6) akciğer, 1'i (% 0.4) deri kaynaklı primer odak olarak tespit edilmiştir. Akciğer kaynaklı plevraya metastaz yapan tümörler arasında, erkek hastalarda adenokarsinom dışında diğer histolojik tiplerde de metastazlar izlenmesine karşın, kadın hastalarda sadece adenokarsinomların plevraya metastaz yaptığı görülmüştür. Çalışmada 16 hastada (%7.4) metastatik primer tümör odağı tespit edilememiş olup bu hastalar primeri bilinmeyen malign tümörler olarak kategorize edilmiştir. Diğer bulgular **Tablo 1**'de özetlenmiştir.



Şekil 1. A- Plevral dokuda akciğer adenokarsinom metastazı (H&E, × 40). B- Akciğer adenokarsinomunda immünohistokimyasal TTF-1 ile diffüz nükleer pozitif boyanma (IHK, × 40). C- Plevral dokuda renal hücreli karsinom metastazı (H&E, × 40). D- Renal hücreli karsinomda immünohistokimyasal CD10 ile diffüz sitoplazmik pozitif boyanma (IHK, × 40).

TARTIŞMA

Normal koşullarda, sıvıların plevral boşluğa akışı emilimi ile dengelenir. Plevral efüzyon oluşturmak için bu denge bozulmalıdır. Giriş oranında bir artış ve/veya çıkış oranında bir azalma olmalıdır. Her iki mekanizmanın da efüzyon oluşumuna katkıda bulunması muhtemeldir (5). Tümör hücreleri, hematogen, doğrudan veya lenfatik yayılma yoluyla plevral boşluğa sızar. Plevral boşlukta sıvı birikmesi, lenfatik drenajı bloke eden tümör büyümesinin bir sonucu olabilir (6). Plevral metastazı veya lenfatik metastazı olan hastaların yalnızca % 55-60'ı malign plevral efüzyon geliştirir (7).

Moleküler tıbbin gelişmesi ile birlikte tümör-konakçı hücre etkileşimlerinin etkisi belirgin hale gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda araştırmacılar, tümör hücrelerinin genom analizi ile EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, MET, EML4/ALK ve RET mutasyonlarını aktive eden tümörlerin artmış malign plevral efüzyon oluşumunda rol aldığını keşfetmişlerdir (8,9,10). KRAS mutasyonları, uzak metastazlar için yaygın iken doğrudan infiltrasyon yoluyla metastaz yapan tümörler için EGFR mutasyonları yaygındır (8). Primer tümörde izlenen mutasyonlar, metastatik tümörlerde izlenen mutasyonlardan farklılık göstermektedir (11).

Tablo 1. Plevra ve plevral sıvıya metastaz yapan tümörlerin sıklık sıralaması ve yaş ortalamaları

Primer Tutulan Organ	Histopatolojik Tanı	Ortalama Yaş	Cinsiyet		N/%	Toplam N/%
			Erkek (N)	Kadın (N)		
Akciğer	Adenokarsinom	69	61	34	95/%44,3	118/%55
	Skuamöz Hücreli Karsinom	68	13	0	13/%6	
	Küçük Hücreli Karsinom	76	6	0	6/%2,8	
	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	72	2	0	2/0,9	
	Büyük Hücreli Karsinom	88	1	0	1/%0,4	
	Karsinosarkom	49	1	0	1/%0,4	
Meme	İnvaziv Duktal Karsinom	61	0	19	19/%8,8	19/%8,8
Over	Seröz Karsinom	64	0	12	12/%5,6	12/%5,6
Mide	Adenokarsinom	63	5	3	8/%3,7	8/%3,7
Kolon	Adenokarsinom	57	5	3	8/%3,7	8/%3,7
Lenfoid Doku	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	71	2	2	4/%1,8	8/%3,7
	Hodgkin Lenfoma	43	1	0	1/%0,4	
	T Lenfoblastik Lenfoma	16	0	1	1/%0,4	
	Multiple Miyelom	58	1	1	2/0,9	
Böbrek	Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	71	5	2	7/%3,2	7/%3,2
Yumuşak Doku	Undiferansiye Pleomorfik Sarkom	39	2	1	3/%1,4	6/%2,8
	Liposarkom	36	1	1	2/0,9	
	Sinovyal Sarkom	73	1	0	1/%0,4	
Kemik Ve Kıkırdak Dokusu	Kondrosarkom	59	1	1	2/0,9	3/%1,4
	Ewing Sarkom	32	1	0	1/%0,4	
Uterus	Endometrioid Adenokarsinom	68	0	3	3/%1,4	3/%1,4
Deri	Malign Melanom	40	1	0	1/%0,4	2/%0,9
	Skuamöz Hücreli Karsinom	57	1	0	1/%0,4	
Tiroid	Anaplastik Karsinom	83	0	1	1/%0,4	1/%0,4
Timus	Adenokarsinom	65	1	0	1/%0,4	1/%0,4
Prostat	Asiner Adenokarsinom	81	1	0	1/%0,4	1/%0,4
Mesane	Ürotelyal Karsinom	52	0	1	1/%0,4	1/%0,4
Primeri Belli Olmayan	Malign Tümör İnfiltrasyonu	66	13	3	16/%7,4	16/%7,4
Toplam		66	126	88	214/%100	214/%100

Malign plevral efüzyon (MPE), plevral sıvıda veya plevral dokuda malign hücrelerin bulunması ile tanı alır. Plevrada malign hücre saptanmadan, lenfatik obstruksiyon, bronş tıkanması, konjestif kalp hastalığı ya da pulmoner emboli gibi farklı sebeplerden oluşan efüzyona paramalign efüzyon ismi verilmektedir (2,12). MPE tanısında girişimsel ve/veya girişimsel olmayan yöntemler kullanılabilir. Girişimsel olmayan yöntemler, akciğer grafisi, toraks ultrasonografisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, toraks manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisidir (PET) (13,14). MPE teşhisinde, akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme tümörün yayılımını daha iyi tanımlarken, PET taraması metabolik aktivite, metastazlar ve tedaviye yanıt hakkında ek bilgiler sağlar (13). Girişimsel tanı yöntemleri arasında torasentez, kapalı plevra biyopsisi, torakoskopik plevra biyopsisi ve torakotomi yer almaktadır. Torakoskopik plevra biyopsisi malign plevral efüzyon tanısında yüksek doğruluk oranı ile günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (14).

Sahn SA'nın plevranın metastatik malign tümörleri isimli makalesinde plevraya en sık metastaz yapan tümörleri

sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, over tümörleri, mide tümörleri ve lenfomalar olarak bahsetmiştir (2). Zhang ve ark.'nın çalışmalarında malign plevral efüzyon yapan en sık metastatik tümörler sırası ile akciğer tümörleri, lenfoma, timoma, plazma hücreli tümörler ve diğer tümörler olarak yer almıştır. En sık metastaz yapan tümör akciğer adenokarsinomu (%77.9), ikinci en sık metastaz yapan tümörler akciğer skuamöz hücreli karsinom (%4.2) ve akciğerin küçük hücreli karsinomu (%4.2) olarak tespit edilmiştir. Metastatik tümörlerin %88'i akciğer kaynaklı olarak izlenmiştir (15).

Karpathiou G. ve ark.'nın çalışmasında plevraya metastaz yapan tümörler sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, mide tümörleri, jinekolojik tümörler, lenfomalar ve böbrek tümörleri olarak bulunmuştur. En sık görülen plevraya metastaz yapan histolojik tip adenokarsinom olarak bulunmuştur. Olguların %14'ünde primer metastatik odak bulunamamıştır (16).

Froudarakis ME ve ark. çalışmalarında plevral sıvıda izlenen en sık malign tümörler sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, melanoma, gastrointestinal sistem tümörleri, lenfoma ve diğerler tümörlerdir (17). Diğer çalışmalarda plevraya metastaz yapan ilk beş tümör arasında



melanoma yer almaz iken farklı olarak bu çalışmada melanoma plevraya üçüncü en sık metastaz yapan tümörler olarak dikkat çekmektedir.

Guldaval ve ark. çalışmalarında plevraya en sık metastaz yapan tümörleri sırası ile akciğer tümörleri, meme tümörleri, genitoüriner sistem tümörleri, gastrointestinal sistem tümörleri ve lenfomalar olarak bulmuşlardır (18). Metastatik primer odaklar bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Bunun ile birlikte bu çalışmada akciğer kaynaklı metastatik tümörler % 73 oranında izlenirken bizim çalışmamızda bu oran % 54'tür.

Literatürde mevcut yapılan çalışmaların tümünde plevraya metastaz yapan en sık tümörler akciğer kaynaklı olarak bulunmuştur. En sık görülen histolojik tip ise adenokarsinomlardır (2,15-18). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak plevraya en sık metastaz yapan tümörler akciğer kaynaklı adenokarsinomlar olarak bulunmuştur. Yine yapılan çalışmaların hemen tamamında ikinci en sık görülen plevraya metastaz yapan tümörler meme kaynaklıdır (2,16-18). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak akciğer dışında en sık görülen tümörler meme karsinomları olarak bulunmuştur. Zang ve ark.'nın (15) çalışmasında literatürden farklı olarak akciğerden sonra en sık görülen tümörleri lenfomalar olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olduğu gibi bir çok çalışmada over tümörleri 3. veya 4. sıklıkta görülen tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (2,16,18).

Çalışmada literatür ile uyumlu olarak plevraya metastaz yapan tümörlerin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde bulunan mevcut çalışmalarda plevraya metastaz yapan tümörlerin genel hasta popülasyonuna göre oranları göz önüne alınarak araştırmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak histolojik tip ve primer odak açısından tümörlerin kadın erkek arasında dağılımı da ayrıca araştırılmıştır.

Çalışmada kadın ve erkek hastalar arasında plevraya metastaz yapan tümörler açısından her iki cinsten de en sık görülen tümörler akciğer adenokarsinomları olarak bulunmuştur. Bunun ile birlikte ikinci ve üçüncü en sık tümörlerde primer odak açısından iki cinsiyet arasında farklılıklar izlenmiştir. Erkek hastalarda plevraya metastaz yapan en sık ikinci ve üçüncü primer odaklar sırası ile mide ve kolon tümörleri iken, kadın hastalarda en sık görülen ikinci ve üçüncü odaklar sırası ile meme ve over tümörleridir. Histolojik tip açısından erkeklerde en sık görülen tümörler sırası ile akciğer adenokarsinomu, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve akciğer küçük hücreli karsinomu iken kadınlarda en sık görülen histolojik tipler sırası ile akciğer adenokarsinomu, meme invaziv duktal karsinomu ve over seröz karsinomudur. Ayrıca kadın hastalarda dikkat çekici bir şekilde akciğer kaynaklı metastatik tümörlerin tamamı adenokarsinom morfolojisinde olup adenokarsinom dışı akciğer kaynaklı metastatik tümör izlenmemiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda plevra ve plevral boşluğa metastaz yapan tümörlerin histopatolojik dağılımı araştırılmıştır. Akciğer adenokarsinomları, plevraya metastaz yapan tümörlerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yakın komşuluğu olan organların plevrada daha sık metastaz yaptığı izlenmiştir. Bunun ile birlikte başta over tümörleri olmak üzere uzak organ tümörlerinin de kayda değer bir şekilde plevrada metastaz yaptığı akıldadır. Çalışmada plevraya metastaz yapan tümörlerin kadın ve erkek hastalar arasında histolojik tip açısından belirgin farklar sergilediği dikkat çekici olarak bulunmuştur.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 07.12.2021, Karar No: 2021/22).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin* 2011;21(2):157-vii.
2. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19(2):351-61
3. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Malignant pleural effusion: diagnosis and management. *Can Respir J* 2020;20:2950751.
4. Çobanoğlu U, Kızıltan R, Kemik Ö. Malign plevral efüzyonlar: tanı ve tedavi. *Van Tıp Derg* 2017;24(4):397-403.
5. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin* 2013;23:1-10.
6. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *Eur. Respir. Rev* 2016;25:189-98.
7. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: Tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:487-92.
8. Agalioti T, Giannou AD, Krontira AC, et al. Mutant KRAS promotes malignant pleural effusion formation. *Nat Commun* 2017;8:15205.
9. Chen Y, Mathy NW, Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of Malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (review). *Mol Med Rep* 2018;17:8019-30.
10. Lepus C.M., Vivero M. Updates in effusion cytology. *Surg Pathol Clin* 2018;11:523-44.



11. Spella M, Giannou AD, Stathopoulos GT. Switching off malignant pleural effusion formation-fantasy or future? *J. Thorac. Dis* 2015;7:1009–20.
12. Yazkan R. Malign plevral efüzyon. *Turk J Clin Lab* 2016;7(1):19-22.
13. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2018;10(2):253-61.
14. Yazkan S, Türk Y. Malign plevral mezotelyomada invaziv tanı yöntemleri. In: Şahin E, Kosif A, Kargı B editors. *Plevranın malign hastalıkları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020, p.72-6.
15. Zhang T, Wan B, Wang L, et al. The diagnostic yield of closed needle pleural biopsy in exudative pleural effusion: a retrospective 10-year study. *Ann Transl Med* 2020;8(7):491.
16. Karpathiou G, Mobarki M, Stachowicz ML, et al. Pericardial and pleural metastases: clinical, histologic, and molecular differences. *Ann Thorac Surg* 2018;106(3):872-9.
17. Froudarakis ME, Plojoux J, Kaspi E, et al. Positive pleural cytology is an indicator for visceral pleural invasion in metastatic pleural effusions. *Clin Respir J* 2018;12(3):1011-6.
18. Güldaval F, Anar C, Polat G, et al. Malign plevral efüzyonlarda sıvı miktarı, histopatoloji, radyoloji ve plöredez durumu sağkalımı etkiliyor mu?. *Kocaeli Tıp Derg* 2021; 10(2): 39-44.



Evaluation of Syrian Patients Followed in Children Intensive Care Unit

Çocuk Yoğun Bakımda Takip Edilen Suriye Uyruklu Hastaların Değerlendirilmesi

Oktay Perk¹, Ayşe Yılmaz Candar²

¹Department of Pediatric Intensive Care, Ankara City Hospital Ankara, Turkey

²Department of Pediatric, Ankara City Hospital Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: In this study, the clinical and demographic characteristics of Syrian patients hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit were investigated.

Material and Method: The data of patients aged between 1 month and 18 years who were followed up in S.B.U Ankara Pediatrics Hematology Oncology training and research hospital between 01.03.2017-01.03.2019 were evaluated. Age, gender, reason for hospitalization, presence of chronic disease, duration of hospitalization, final status of patients, respiratory support device connection status and mortality rates were evaluated.

Results: 1170 patients who were treated at S.B.U Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital between 01.03.2017 and 01.03.2019 were included in this study. Of these patients, 126 (9.3%) were Syrian immigrant (SM). While the mean age of all patients was 4.26±7.22 years, it was 5.75±6.34 years among SM. While the most common reasons for hospitalization in the PICU were bronchiolitis, sepsis, pneumonia, trauma, congenital heart disease, status epilepticus, hematological diseases, oncological diseases, diabetic ketoacidosis, and metabolic diseases; bronchiolitis, sepsis, trauma, congenital heart diseases, metabolic diseases and intoxications were more common in SM patients.

Conclusion: Initiatives should be taken to ensure that our SM patients, which is a problem of our country and the world, benefit from health services adequately and to take necessary measures to reduce child mortality. Raising the overall quality of life of Syrian refugees, ideally, to the level of Turkish citizens, is the most important way to solve this problem.

Keywords: Pediatric intensive care unit, Syrian immigrant, mortality

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatan Suriye uyruklu hastaların klinik ve demografik özellikleri incelendi.

Gereç ve Yöntem: 01.03.2017-01.03.2019 tarihleri arasında S.B.Ü Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji eğitim ve Araştırma hastanesinde takip edilen, yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen hastaların verileri değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış nedeni, kronik hastalık varlığı, yatış süreleri, hastaların son durumları, solunum destek cihazına bağlanma durumu ve mortalite oranları açısından incelendi.

Bulgular: 01.03.2017-01.03.2019 tarihleri arasında S.B.Ü Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji eğitim ve Araştırma hastanesinde tedavi gören 1170 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 126'sı (%9.3) Suriyeli göçmen (SG) hastalar oluşturmaktaydı. Tüm hastaların ortalama yaşları 4,26±7,22 yıl iken SG de ise 5,75±6,34 idi. ÇYBÜ'ne yatan hastaların en sık yatış tanıları Bronşiolit, Sepsis, Pnömoni, Travma, Konjenital kalp Hastalığı, statü epileptikus, Hematolojik hastalıklar, onkolojik hastalıklar, Diabetik ketoasidoz, Metabolik hastalıklar iken, SG hastalarda bronşiolit, sepsis, travma, konjenital kalp, metabolik hastalıklar ve intoksikasyonlar daha sık görülmekteydi.

Sonuç: Ülkemizin ve dünyanın bir sorunu olan SG hastalarımızın sağlık hizmetlerinden yeterince faydalanması ve çocuk ölümlerinin azaltılması için gereken önlemlerin alınması için girişimlerin yapılması gerekir. Suriyeli mültecilerin genel yaşam kalitesini ideal olarak Türk vatandaşları düzeyine çıkarmak bu sorunu çözmenin en önemli yoludur.

Anahtar Sözcükler: Çocuk yoğun bakım ünitesi, Suriyeli göçmen, mortalite

Corresponding Author: Oktay Perk

Address: Division of Pediatric Intensive Care, Department of Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

E-mail: droktayperk@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 20.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 26.02.2022





INTRODUCTION

In 2011, war and turmoil has begun in Syria and refugee migration to neighboring countries has begun. Turkey, which has the longest border with Syria, was the most affected country from this refugee incident (1). In this case, children and women were the most affected ones (2). Children are most vulnerable because of being at developmental stage, their need for their parents, and their inability to protect themselves (3). The refugee movement brought both social and health problems together. After all, the right to health is a universal right. Living in tents or containers makes refugees susceptible to diseases. The most common health problems were nutritional disorders, growth and development retardation, infectious diseases, chronic diseases, and mental problems. The number of Syrian refugees included in the scope of temporary protection in our country has exceeded 3.7 million today (4). The most basic problem of refugees is difficulty in accessing health services due to legal and physical barriers. In addition, language and cultural differences make it difficult to receive adequate health services. The health problems experienced by Syrian refugees were similar to those described above.

In this study, we wanted to reveal the characteristics of Syrian migrant patients who were treated in the pediatric intensive care unit (PICU) of our hospital between 01.03.2017-31.03.2019.

MATERIAL AND METHOD

The records of the patients hospitalized between 01.03.2017 and 01.03.2019 in the 22-bed PICU of our hospital were evaluated retrospectively. All patients were divided into two groups as Syrian immigrant patients and non-immigrant patients. Patient files were evaluated in terms of age, gender, reason for hospitalization, presence of chronic disease, duration of hospitalization, final status of patients, respiratory support device connection status and mortality rates. Patients, who were hospitalized for less than 24 hours, were not included in the study.

This study was authorized by the Ministry of Health (Ethics Committee-E2-22-1246) and the local ethics committee approval was obtained at 05.01.2022 (Ethics Committee no: 1246).

The information obtained from the data was evaluated using the SPSS 17.0 software program. Categorical data are expressed as percentages. The median and interquartile range were used for quantitative data. Differences between categorical variables were evaluated with the Chi-Square test, and differences between continuous variables were evaluated with the non-parametric test (Mann-Whitney U). A P value of <0.05 was found to be statistically significant.

RESULTS

A total of 1170 patients, who were admitted to the PICU during the two-year period, were included in this study. The number of Syrian migrant (SM) patients was 126 (9.3%). While 533 (51%) of all patients were male, 69 (55%) of SM patients were male ($p=0.089$). Considering the age groups, the number of SM patients were higher between the ages of 1-5. SM patients were older than all patients in terms of mean hospitalization age. While the mean hospitalization duration of all patients was 12.47 ± 20.16 in SM patients, the total length of hospital stay was 15 ± 11.89 SM patients, either death or discharged, have longer duration of follow-up when compared with patients in other groups ($p=0.214$). The percentages of connecting to respiratory support devices such as high-flow nasal cannula (HFNC), non-invasive positive airway pressure (NIV) was close to each other. Despite this, the need for a mechanical ventilator was 36% (n:376) in all patients, while it was 52% (n:66) in SM patients. Tracheostomy opening rate was less in SM patients. Inotropic and central venous catheter use (CVC) in SM patients was similar to other patients. While the mortality rate was 10.8% in all patients, it was 14.8% in SM patients ($p=0.023$). Recovery rate with sequelae was also higher in SM patients. Demographic data of the patients are given in **Table 1**.

Infections (especially bronchiolitis), trauma, congenital heart disease, and seizures were the most common diagnoses for admission to the PICU in both groups. On the other hand, hospitalization diagnoses of metabolic disease and intoxication are more common in SM patients than other group of patients. The diagnoses of the patients hospitalized in the PICU are given in **Table 2**.

DISCUSSION

Considering that Turkey is currently home to the largest Syrian refugee population in the world, the steps taken for the integration of refugees in Turkey are very important. One of Turkey's biggest problems is the health problems of refugees. Health problems of Syrian immigrants, who make up a large part of refugees, have an important role in PICU. The rate of SM patients admitted to the PICU is closely related to the location of the hospital and the size of the hospital. Although our hospital is located in a good socioeconomic place in Ankara, SM patients with poor conditions are mostly admitted to our hospital because it is a reference hospital. Respiratory tract infections are the most common reason for hospitalization in the PICU in our country (5). Trauma, metabolic diseases, and intoxication were common in SM patients hospitalized in our hospital, with respiratory tract diseases being the most common. The reason for this is that SM patients live in worse conditions, the care rate is low, and consanguineous marriages are high. Such

**Table 1. Demographic data of Syrian patients hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit**

Demographic data, n:1170 n (%) vey ± SD	All patients n:1044	SM patients n:126	P value
Age (years) of all patients	4.26±7.22	5.75±6.34	0.089*
Sex			0.486
Male	533 (%51)	69 (%55)	
Female	511 (%49)	57 (%45)	
Hospitalization rates by age			
1 month to 1 year	%24	%22	
1 year to 5 years	%34	%38	
6 years to 10 years	%12	%18	
11 years to 18 years	%30	%22	
Mean length of stay of all patients	12.47±20.16	15±11.89	0.214
Total length of stay of patients discharged from PICU	7.6±12.16	9.8±10.12	0.366
Total length of stay of patients who died in PICU	23±15.82	25±11.82	0.389
Duration of mechanical ventilation for all patients	9±15.04	13±22.04	0.001*
Duration of mechanical ventilation for patients discharged from PICU	3±4.13	5±5.13	
Duration of mechanical ventilation for patients who died in PICU	17.25±24.82	22.25±21.16	0.001*
High-flow nasal cannula	%33	% 35	0.544
NIV/CPAP/BiPAP	%35	%42	0.329
Tracheostomy	%5.1	%3.8	0.446
Use of inotropes	%35.4	%42.8	0.367
Extracorporeal membrane oxygenation	% 0.6	%0	-
Mortality rate	%10.8	%14.8	0.023*
Sequelae rate	%4.8	%6.9	0.069
Use of central venous catheter	%32	%34	0.875

Table 2. Diagnoses of patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU)

	n %	n%
Diagnoses of admitted patients, n:1170	All patients n:1044	SM patients n:126
Infections	250 (24)	35(28)
Bronchiolitis	114(11)	14(11)
Sepsis	94(9)	13(10)
Pneumonia	21(2)	6(5)
Other infection causes	21(2)	2(2)
Trauma	146(14)	20(16)
Congenital heart disease	125(12)	15(12)
Seizures	115(11)	15(12)
Hematological diseases	94(9)	9(7)
Oncological diseases	73(7)	5(4)
Diabetic ketoacidosis	62(6)	1(1)
Metabolic diseases	42(4)	9(7)
Intoxication	31(3)	8(6)
Gastrointestinal system (GIS) diseases	22(2)	1(1)
Kidney diseases	22(2)	1(1)
Other*	62(6)	7(5)
Total	1044(100)	126(100)

*: Hypertension, bronchial asthma attack, urticaria, primary immunodeficiency, endocrinological emergencies, choking

high levels of intoxication are due to psychological and behavioral problems such as stress, anxiety, inability to express themselves, sleep and eating disorders, school failure, smoking and alcohol addiction, suicide and hyperactivity. The reason for the frequent occurrence of chronic diseases such as respiratory system diseases

and diabetes is that these diseases cannot be followed well during refugee movements and the necessary drugs cannot be reached during this period. Insufficient economic situation, malnutrition, lack of hygiene and infrastructure in immigrant societies make it easier for immigrants to have infectious diseases. Lack of vaccination, which is a part of primary health care of refugee children, increases susceptibility to epidemics and infections (6). Malnutrition causes an increase in chronic diseases and susceptibility to infection.

In the literature review, different rates were given regarding the gender, mean age and length of hospital stay of the patients hospitalized in the PICU (7,8). The ratio of males was 51% and 55% in all patients and SM patients, respectively. This showed that SM patients gave priority to boys. While the mean age was 4.26±7.22 in all patients, it was 5.75±6.34 in SM patients. Considering the studies conducted in our country, the length of stay in PICUs varies between 2-5.3 days (9). In various studies conducted outside our country, it has been reported that the length of stay in PICU varies between 4.5 and 8.1 days (10). In this study, the length of hospital stay was 12.47±20.16 days in all patients, while it was 15±11.89 days in SM patients. The mean length of stay in SM patients was higher than in all children. The hospitalization period is prolonged in SM patients due to presence of a severe clinic, and the progression of the disease because of problems in transportation to the hospital and financial inadequacies. Children aged



between 1-5 years are admitted to intensive care more frequently among SM patients. In particular, it may be related to the possibility that infants under the age of 1 have been sacrificed and older children working at work. It is also relevant that there are no parents to take care of children who have lost their mother or father in the war. The fact that universities and private hospitals do not accept these patients is also an important factor. In various studies conducted in our country, it has been shown that Syrian children are hospitalized in PICU at a higher rate and the length of stay is longer than Turkish children (11,12).

Different mortality rates have been given in various studies conducted in PICUs. Mortality rate in PICU varies between 3-7% in the world (13,14). While the mortality rate of all patients was 10.8%, it was 14.8% in SM patients. The reason for such a high mortality rate is that SM patients have been hospitalized in the PICU for a longer time and the duration of stay on mechanical ventilation is longer. In studies, it has been shown that prolonged stay on mechanical ventilator and therefore longer hospital stay increases the rate of mortality (15,16). The high prevalence of hereditary diseases, incomplete vaccination, and lack of shelter and nutrition also increase mortality significantly. The use of more inotropes and catheters in SM patients was also a factor that increased the mortality. Central venous catheter (CVC) use and mechanical ventilator support are associated with higher mortality and complications (17,18). Besides, the recovery rate with sequelae was higher in patients with SM. In particular, consanguineous marriage and the frequency of hereditary diseases were important factors in recovery with sequelae.

CONCLUSION

It is necessary to improve health services for Syrian migrant patients and to ensure their easy access to health services. Necessary measures should be taken for them to live in more suitable conditions and for their integration into Turkish society, and plans should be made for integration. It is very important to ensure language and communication, especially between healthcare personnel and patient relatives. These patients should be provided with shelter and preventive health services, and they should benefit from palliative care services. They should be informed to provide early applications to health centers for the early diagnosis of their diseases and to protect them from preventable accidents. The main objective, to protect the health of Syrian refugee children in Turkey, should be to create decent living conditions with adequate shelter and sufficient income to alleviate their basic food and hygiene needs..

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: This study was authorized by the Ministry of Health (Ethics Committee-E2-22-1246) and the local ethics committee approval was obtained at 05.01.2022 (Ethics Committee no: 1246).

Informed Consent: All patients signed the free and informed consent form.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Yavuz Ö. Türkiye'deki Suriyeli Mültecilere yapılan sağlık yardımlarının yasal ve etik temelleri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2015;12:256- 80.
2. Orhan O. Suriyeli Sığınmacıların Türkiye'ye Etkileri. *Türkiye Ekonomik ve Sosyal Etüdler Vakfı Web sitesi*. Erişim tarihi: 28 Temmuz 2016. Available from: http://tese.org.tr/wp-content/uploads/2015/11/Suriyeli_Siginmacilarin_Turkiyeye_Etkileri.pdf.
3. Polat S, Evliyaoğlu N. Göçmen çocuklar. *Türkiye Klinikleri. J Pediatr Sci* 2008;4(6):52-5.
4. Özdemir A.S. Türkiye'deki Suriyeli Sayısı Mayıs 2019 – Mülteciler Derneği. <https://multeciler.org.tr/turkiyedeki-suriyeli-sayisi/May>, Retrieved June 5, 2019, from .
5. Ergönül Ö, Tülek N, Kayı I, Irmak H et al. Profiling infectious diseases in Turkey after the influx of 3.5 million Syrian refugees. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;26(3):307–312. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.022.
6. WHO Syria Statistics 2019. G WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system.2019globalsummary.https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=SYR.
7. Orhan MF, Yakut Hİ, İkiz MA. Çocuk yoğun bakım ünitesinde 2 yıl içinde yatan 938 olgumuzun değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2012;6:228-31.
8. Konca Ç, Tekin M, Karakoç F, Turgut M. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 770 hastanın değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2015;2:90-5.
9. Poyrazoğlu H, Dursun İ, Güneş T et al. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan olguların değerlendirilmesi ve sonuçları. *Erciyes Tıp Dergisi* 2008;30:232-7.
10. Porto JP, Mantese OC, Arantes A et al. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit of a developing country:NHSN surveillance. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(4):475-9.
11. Aşlıoğlu N, Kot H. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan olguların değerlendirilmesi ve sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20:10-5.
12. Özdemir U, Tolunay O, Atmış A et al. Çocuk yoğun bakımda takip edilen göçmen hastaların özellikleri. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2016;3:86-90.
13. Kotsakis A, Lobos AT, Parshuram C et al. Ontario Pediatric Critical Care Response Team Collaborative. Implementation of a multicenter rapid response system in pediatric academic hospitals is effective. *Pediatrics* 2011;128(1):72–8.
14. Odetola FO, Rosenberg AL, Davis MM et al. Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(1):20–5.



15. Özdemir H, Kantar A, Coşkun E et al. Yeni açılan çocuk yoğun bakım birimimizdeki mekanik ventilasyon uygulamalarımızın ilk sonuçları. Turk Pediatri Ars 2008;43: 99-101.
16. Kendirli T, Dereli E, Özdemir H, İnce E. Çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde izlenen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Gulhane Medical Journal 2004;46:287-90.
17. Durasnel P, Gallet de Santerre P, Merzouki D et al. Should mechanical ventilation be used in ICU patients in developing countries? Med Trop (Mars) 2005;65:537-42.
18. Robison JA, Ahmad ZP, Nosek CA et al. Decreased pediatric hospital mortality after an intervention to improve emergency care in Lilongwe. Malawi Pediatr 2012;130:e676-82.



Çocuk Hastalarda Su Emici Baloncuk Yutma

Water Absorbent Bubble Ingestion in Children Patients

Alaaddin Yorulmaz¹, Hakan Candan¹, Sevil Şen²

¹Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

²Konya Sarayönü Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZ

Giriş: Su emici baloncuk (SEB), inorganik malzemeden yapılmış küçük yuvarlak şekilli, şeker görünümünde yaygın olarak bulunabilen ucuz bir çocuk oyuncaktır. Bu baloncukların yutulmasını takiben çeşitli bağırsak tıkanıklığı raporlarından sonra endişeler giderek artması nedeniyle hem hekimler hem de ailelere farkındalık oluşturmak için çocuk acil polikliniğimize su baloncuk yutması ile başvuran 8 vaka değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2016-Kasım 2019 yılları arasında SEB yutulması nedeniyle Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk acil servisine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 5'i erkek (%62,5), 3'ü kız (%37,5) alındı. Hastaların yaş ortalaması 38,13±19,88 ay olup ortanca değeri 36,00 ay idi. Hastaların yaş aralığı 18 ay ile 74 ay arasında değişiyordu. Yutulan boncuk sayısı tek parçadan bir avuç dolusu kadar değişkendi. Yutma ile hastaneye sevk arasındaki süre 60 dakika ile 5 saat arasında değişkendi. 8 vakadan 4'ü (%50) çoklu sayıda yutarken 4'ü (%50) tekli olarak yutmuştu. Hastaların şikayetleri irdelendiğinde sadece 2 (%25) hastada karın ağrısı, rahatsızlık hissi ve mide bulantısı gibi semptomlar mevcuttu.

Sonuç: Türkiye'de su emen baloncukların sehven yutulma sayısı giderek artış göstermektedir. Bununla birlikte baloncuk yutulması nedeni ile ameliyat edilen olgu rapor edilmemiştir lakin geç dönem komplikasyonu açısından dikkat edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, su emici baloncuk, acil

ABSTRACT

Introduction: Water-absorbing bubbles (WAB) are small round objects made of inorganic material that look like candy and are an inexpensive and widely available children's toy. Eight cases who applied to our pediatric emergency outpatient clinic with ingestion of water bubbles were evaluated in order to raise awareness to both physicians and families, due to the increasing concerns after various reports of intestinal obstruction following the ingestion of these bubbles.

Material and Method: Patients who applied to the pediatric emergency department of Selçuk University Medical Faculty Hospital between May 2016 and November 2019 due to WAB ingestion were included in the study. The medical records of the patients were evaluated retrospectively.

Results: Of the patients included in the study, 5 (62.5%) were male and 3 (37.5%) were female. The mean age of the patients was 38.13±19.88 months, and the median value was 36.00 months. The age range of the patients ranged from 18 months to 74 months. The number of beads ingested varied from a single piece to a handful. The time between ingestion and hospitalization varied between 60 minutes and 5 hours. While 4 (50%) of 8 cases swallowed multiple times, 4 (50%) swallowed singly. When the complaints of the patients were examined, only 2 (25%) patients had symptoms such as abdominal pain, discomfort and nausea.

Conclusion: The number of aspirating bubbles that absorb water is gradually increasing in Turkey. However, the patient who was operated on due to bubble ingestion is not reported, but attention should be paid to late complications.

Keywords: Child, Water-absorbing bubbles, emergency

Corresponding Author: Alaaddin Yorulmaz

Address: Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye

E-mail: dralaaddiny@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 10.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2022



GİRİŞ

Çocuklarda, yabancı cisim yutulması sık görülen ve çeşitli komplikasyonlara sebep olabilen durumlardan birisi olmaya devam etmektedir. Yabancı cisimlerin çoğu, yutulma sonrasında dışkılama yoluyla vücuttan atılırken bir kısmında ise endoskopik müdahale yapmak gerekmektedir (1-4). Yutulan cisimlerin boyutu, türü, çocuğun yaşı gibi faktörlerden dolayı çocukluk çağında yabancı cisim yutmalar henüz standardize edilebilmiş değildir. Vaka bazında değerlendirme ve takip planı yapılmaktadır.

Yabancı cisimlerden Türkiye’de yaygın olarak “su emici baloncuklar” olarak bilinen, su ile birlikte şişerek boyutu büyüyen oyuncakların çocuklar tarafından yutulmasında ki artış son dönemde dikkat çekmektedir. Su emici baloncuklar (SEB’ler), genişleyen su oyuncakları, biyo-jel toplar, su topları, peri veya ejderha yumurtaları vb. gibi çeşitli isimlerle sınıflandırılabilirler (5-6). SEB’ler yuvarlak, renkli, çekici ve ucuzdur. Yutulan SEB su alarak hacmini arttırdığı için, takipte ileus obstrüksiyon bulguları gelişebilecek olup, yakın takip edilmesi gerekmektedir (7). Son zamanlarda SEB yutma sayısında artış olması nedeniyle hem hekimler hem de ailelere farkındalık oluşturmak için çocuk acil polikliniğimize su baloncuk yutulması ile başvuran 8 vaka değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada 2020 öncesi veriler kullanılmış ve araştırma 2020 öncesinde sonuçlanmıştır. 3 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’e göre “Retrospektif çalışmalar yönetmeliğinin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))” maddesi gereği etik kurul onayı alınmamıştır. Bu çalışma Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uygun şekilde hasta verileri anonim hale getirilerek ve İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Deklarasyonunun 2013 Brezilya güncellemesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Mayıs 2016-Kasım 2019 yılları arasında SEB yutulması nedeniyle acil servise başvuran hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. SEB yutulması nedeniyle hastaneye başvuran hastalar, triyaj masası tarafından yabancı cisim yutulması açısından değerlendirilerek acil gözlemlenerek takibe alındı. Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk acile SEB yutulması ile başvuran, tedavi ve takip edilen tüm hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmaya sekiz hasta dahil edildi. Hastalar içinde kronik hastalığı olan hasta yoktu. Tanı, hastaların öyküsüne göre konuldu. Çocuklar ya SEB’leri yuttuklarını kendileri bildirdiler ya da aileler tarafından SEB yuttukları bildirildi. Yutulan baloncuklar farklı markalardı ve farklı özellik ve boyutlara sahipti. Suyu ve diğer sıvı içeceklerle daldırma süreleri de farklıydı. Tüm hastalar hastanenin pediatri bölümüne ve Ulusal Zehir Danışma Merkezine başvurdu. Hastalar klinik bulgular, batin ultrasonografisi, laboratuvar kan testleri (tam kan sayımı, kan şekeri düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,

kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz ve elektrolitler), göğüs ve karın düz grafileri ile değerlendirildi. Hastaların olası komplikasyonlar, klinik gözlem süresi ve sonuç literatür eşliğinde tartışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen veriler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows 23.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; bağımsız iki grubun karşılaştırmalarında “student t test” kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi (Fisher’s exact) ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ortalama±SD olarak verildi, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 5’i erkek (%62,5), 3’ü kız (%37,5) olarak alındı. Hastaların yaş ortalaması $38,13 \pm 19,88$ ay olup ortanca değeri 36,00 ay idi. Hastaların yaş aralığı 18 ay ile 74 ay arasında değişiyordu. Hastaların 7’si (%87,5) 0-60 ay arasında iken 1’i (%12,5) 61-120 ay arasında idi. Hastanemiz acil servisine en sık başvuru yılı 2016 ve 2018 yılında 3’er hasta iken 2017 ve 2019 yıllarında birer hasta idi. Hastaların başvuru mevsimi incelendiğinde en sık 3 (%37,5) hasta ile yaz mevsiminde görülürken bunu 2’şer (%25) hasta ile sonbahar ve ilkbahar mevsimi takip etmekteydi. Başvuru ayları incelendiğinde 2’şer (%25) hasta ile şubat, mayıs ve kasım aylarında olduğu dikkat çekmekteydi. Hastanemiz acil servisine başvuru saati ise hastaların 5’inde (%62,5) 16:00-23:59 olarak tespit edildi.

Hastaların 7’sinde (%87,5) çocukların aile üyesi tarafından SEB yutulduğunu belirtirken 1 (%12,5) hastada ise hastanın kendisi tarafından SEB’leri yuttuğunu ifade etti. Yutulan baloncuk sayısı tek parçadan bir avuç dolusu kadar değişti. Yutma ile hastaneye sevk arasındaki süre 60 dakika ile 5 saat arasında değişti. Hastaların çoğu oyuncakları içerisindeki SEB aldı. Hastaların çoğu SEB’i su içerisinde yuttu. 8 vakadan 4’ü (%50) çoklu sayıda yutarken 4’ü (%50) tekli olarak yuttu. Hastaların şikayetleri irdelendiğinde sadece 2 (%25) hastada karın ağrısı, rahatsızlık hissi ve mide bulantısı gibi semptomlar mevcuttu. Diğer hastalarda herhangi bir şikayet tespit edilmedi. Tüm hastalarda (%100) fizik muayene normaldi.

Olgular 114’e danışıldı. 114 Ulusal Zehir Danışma merkezi tarafından, ileus bulguları açısından takip önerildi. Tüm olgularda düz radyogram görüntüleme yapıldı. Radyografi görüntülemelerde hastaların hiçbirinde göğüs patolojisi, obstrüktif barsak gazı paterni veya yabancı cisim görülmedi. Şüpheli olgularda batin ultrasonografi incelemeleri yapıldı ve normal bulundu. Çalışmaya alınan hastaların hemogram ve biyokimyasal tetkikleri incelendi. Hastaların hemogram ve biyokimyasal değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması **Tablo 1** ve **2’de** gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların hemogram değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek		Kız		Toplam		p
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	
aPTT	26,15±1,63	26,15 (25-27,3)	27,9±0	27,9 (27,9-27,9)	26,73±1,53	27,3 (25-27,9)	0,220
ptINR	1,01±0,01	1,01 (1-1,01)	0,94±0	0,94 (0,94-0,94)	0,98±0,04	1 (0,94-1,01)	0,220
PTsec	10,95±0,07	10,95 (10,9-11)	10,3±0	10,3 (10,3-10,3)	10,73±0,38	10,9 (10,3-11)	0,220
Lökosit	10,55±3,46	10,05 (7,1-15)	9,87±4,37	9 (6-14,6)	10,26±3,53	9 (6-15)	0,723
Nötrofil	3,95±2,1	3,44 (1,99-6,93)	2,84±0,28	2,83 (2,57-3,12)	3,47±1,61	3,12 (1,99-6,93)	0,228
Lenfosit	5,46±1,76	6,02 (2,89-6,89)	5,73±3,2	5,16 (2,85-9,17)	5,57±2,23	5,98 (2,85-9,17)	0,723
Monosit	0,87±0,4	0,75 (0,56-1,43)	0,8±0,45	0,6 (0,48-1,32)	0,84±0,39	0,61 (0,48-1,43)	0,479
Eozinofil	0,2±0,17	0,16 (0,06-0,44)	0,39±0,59	0,06 (0,04-1,08)	0,29±0,38	0,09 (0,04-1,08)	0,592
Hemoglobin	11,4±0,78	11,5 (10,5-12,1)	12,5±1,31	12,7 (11,1-13,7)	11,87±1,11	12 (10,5-13,7)	0,157
MCV	77,18±1,38	77,5 (75,3-78,4)	81,1±2,66	80,8 (78,6-83,9)	78,86±2,78	78,4 (75,3-83,9)	0,033
RDW	14,1±0,53	14,3 (13,5-14,5)	12,8±1,27	12,8 (11,9-13,7)	13,58±1,03	13,7 (11,9-14,5)	0,248
Trombosit	350,25±92,22	375,5 (225-425)	401±72	401 (329-473)	372±81,95	401 (225-473)	0,723
PDW	16,28±0,59	16,25 (15,6-17)	16,23±0,32	16,1 (16-16,6)	16,26±0,45	16,1 (15,6-17)	0,858
Sedimentasyon	3±1,41	3 (2-4)	9±2,83	9 (7-11)	6±3,92	5,5 (2-11)	0,721
CRP	1,18±1,28	1,18 (0,27-2,08)	0,86±0	0,86 (0,86-0,86)	1,07±0,92	0,86 (0,27-2,08)	0,989

Tablo 2: Hastaların biyokimyasal değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek		Kız		Toplam		p
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	
Üre	25,8±12,84	22,6 (14-44)	19,77±3,91	19 (16,3-24)	23,21±9,9	21,2 (14-44)	0,592
Kreatinin	0,34±0,1	0,34 (0,23-0,45)	0,38±0,07	0,38 (0,31-0,44)	0,35±0,08	0,38 (0,23-0,45)	0,723
AST	35,67±3,21	37 (32-38)	33±6,56	34 (26-39)	34,33±4,84	35,5 (26-39)	0,827
ALT	21,25±5,12	20,5 (16-28)	13,67±1,53	14 (12-15)	18±5,51	16 (12-28)	0,033
Glukoz	109±0	109 (109-109)	96±0	96 (96-96)	102,5±9,19	102,5 (96-109)	0,312
Sodyum	136,25±1,71	136,5 (134-138)	136,67±1,15	136 (136-138)	136,43±1,4	136 (134-138)	0,853
Potasyum	4,05±0,2	4,04 (3,85-4,26)	4,23±0,52	4,1 (3,79-4,81)	4,13±0,35	4,1 (3,79-4,81)	0,976
Klor	107,75±2,22	108 (105-110)	107,7±1,47	108 (106,1-109)	107,73±1,78	108 (105-110)	0,858
Kalsiyum	9,9±0,2	9,9 (9,7-10,1)	9,63±0,31	9,7 (9,3-9,9)	9,77±0,27	9,8 (9,3-10,1)	0,261
Fosfor	5,13±0,15	5,1 (5-5,3)	4,75±0,07	4,75 (4,7-4,8)	4,98±0,24	5 (4,7-5,3)	0,083
Magnezyum	2,2±0,07	2,16 (2,15-2,28)	2,1±0,01	2,1 (2,09-2,11)	2,16±0,07	2,15 (2,09-2,28)	0,083

Hastanemiz acil servisine başvuran hastalarda ilk 6 saat oral stoplandı ve intravenöz sıvı verildi. Alınan SEB'lerin türü ve sayısı klinik bulgularda herhangi bir fark oluşturmadı. Herhangi bir hastaya nazogastrik kateter yerleştirme, ilaç verme veya lavman uygulaması yapılmadı. Hastalar spontan defekasyon açısından takip edildi ve hastaların herhangi birine girişimsel müdahale gerekmedi. SEB yutma nedeniyle dışkı sıklığı değişim gözlenmedi. Hastalar taburculuktan bir hafta sonra kontrol muayenesine çağrıldı. Yapılan muayenelerin neticesinde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Aileler 1. Haftada yapılan kontrolde SEB'lerin fekal yoldan atıldığına belirtti.

TARTIŞMA

Su emici baloncukları (SEB), inorganik malzemeden yapılmış küçük yuvarlak nesnelere. Şeker görünümünde ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir çocuk oyuncaktır (8). Bu baloncukları yutulmasını takiben çeşitli bağırsak tıkanıklığı raporlarından sonra endişeler giderek artmaktadır (9-10).

Çok sayıda marka ve çeşidi olan SEB'ler, dünya genelinde birçok farklı alanda kullanılmasına paralel olarak oyuncak

sektöründe de yerini almıştır. Çocuklar tarafından yutulması nedeni ile son 10 yılda acil servislere başvuran olgu sayısı da artmaktadır (11). Türkiye'de hastane başvurularının artması ile kamuoyu ilk defa 2008 yılında SEB'lerin olası tehlikelerine karşı aydınlatılmış ve spesifik olarak çocukların en fazla ulaşabildiği yer olan okul bölgelerinde tüm çeşitlerinin satışı yasaklanmıştır (12). Dünyada SEB yutulması nedeniyle ameliyat edilen ilk olgu 2011'de yayınlanmıştır (13). Bilindiği kadarı ile dünya genelinde SEB satışı ile ilgili yasaklamalar Türkiye'deki vakalardan sonra olmuştur. Bazı ülkelerde yalnızca sorumlu tutulan markaların satışına sınırlamalar getirilmişken, diğer bazı ülkelerde ise uyarılar yeterli bulunulmuştur.

Literatürde rapor edilen en büyük olgu 17 yaşında olup, bu olgu intihar amaçlı çok sayıda SEB yutulması nedeni ile hastanede sorunsuz izlenmiş, kusma ve dışkı ile SEB'leri çıkarmıştır (14). Yutulan yabancı cisimler sıklıkla ince bağırsak öncesindeki anatomik darlıklara takılmaktadır. İnce bağırsakta yutulan yabancı cisimlere bağlı komplikasyon gelişmesi miknatıslar, keskin cisimler ve piller dışında nadirdir (15). SEB yutulması sonucu ince bağırsak tıkanıklığı gelişen olguların yaş aralığı 6-24 aydır (8). Bizim vakalarımızda or-

tanca ay 36 ay olarak belirlenmişti. Besinlerin özofagus, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakta kalış süreleri farklı olmakla birlikte SEB gastrointestinal sistem boyunca emdiği sıvı ile büyümektedir. SEB'in yutulması sırasında veya hemen sonrasında klinik bir bulgu gelişmediği için aile tarafından yutulduğu görülse de önemsenmeyebilir (13). Ancak, gastrointestinal sistemde ilerledikçe hacmi büyüyen SEB'ler ince bağırsakta tıkanıklığa neden olunca bulgular ortaya çıkmaktadır. Literatürde, şikayetlerin başlaması ile tanı konuluncaya kadar geçen süre 15 saat ile 1 ay arasında değişmektedir. Geç tanı konulmasında; yeterli öykü alınmaması, kesin tanı koydurucu spesifik bir görüntüleme yönteminin olmaması ve SEB'lerin yabancı cisim olarak bilinmemesi etkili olmaktadır. Olguların tümüne kesin tanı ameliyat anında konulmuştur (8). SEB yutulmasının infantlarda nadir görülen ince bağırsak tıkanıklığı nedenleri arasına alınması, erken tanı ve tedavi planları için yararlı olacaktır. Yabancı cisim yutan olguların nasıl ve ne kadar süre izleneceğine, cismin özelliğine ve lokalizasyonuna göre karar verilir; cisim gastrointestinal sistemde ilerledikçe riskin azaldığı kabul edilir (16). Ancak, SEB yutan çocuklarda ise farklı bir durum söz konusudur. Yabancı cisim gastrointestinal sistemde yol alırken sıvı ile temas ettikçe büyüdüğü için risk artmaktadır. Literatürde bu olguların takibi sırasında yapılacak uygulamalar konusunda kesin bir yöntem olmakla birlikte, risk grubundaki asemptomatik infantların gastrointestinal sistemlerindeki sıvının artmaması için aç bırakılması, nazogastrik dekompresyon, bağırsak motilitesini artıran ilaçlar ve lavmanlar yararlı olabilir. Sonuç olarak, bugüne kadar Türkiye'de su emen boncuk yutulması nedeni ile ameliyat edilen olgu rapor edilmemiştir. Bunun başlıca nedenleri; koruyucu önlemlerin erken alınması, ülke çapında SEB'lerin satışının sınırlandırılması, Türkiye'de SEB'lerin sıklıkla ev dışı ortamlarda kullanılması nedeni ile risk grubundaki iki yaş ve altı çocukların ulaşamaması veya olguların bildirilmemesi ile açıklanabilir. Dünya ile karşılaştırıldığında Türkiye'de SEB yutulmasına bağlı morbidite ve mortalite gelişmeden koruyucu önlemler alınmıştır (8).

SONUÇ

Türkiye'de su emen baloncukları sehven yutma sayısı giderek artış göstermektedir. Bununla birlikte baloncuk yutulması nedeni ile ameliyat edilen olgu rapor edilmemekle birlikte geç dönem komplikasyonu açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Dünya ile karşılaştırıldığında Türkiye'de SEB yutulmasına bağlı morbidite ve mortalite gelişmeden koruyucu önlemler alınmasına rağmen ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu araştırmada 2020 öncesi veriler kullanılmış ve araştırma 2020 öncesinde sonuçlanmıştır. 3 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'e göre "Retros-

pektif çalışmalar yönetmeliğin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))"maddesi gereği etik kurul onayı alınmamıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımı, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tiryaki T, Akbıyık F, Şenel E, et al Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis. 2010; 4(2): 94-9
2. Suita S, Ohgami H, Nagasaki A, Yakabe S. Management of pediatric patients who have swallowed foreign objects. Am Surg 1989; 55(9):585-90.
3. Aydoğdu S, Arıkan C, Cakir M, Baran M, Yüksekaya HA, Saz UE, Arslan MT. Foreign body ingestion in Turkish children. Turk J Pediatr 2009;51:127-32.
4. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, Vandenplas Y. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. Eur J Pediatr 2001;160: 468-72.
5. Mehmetoğlu F. Çocuklarda su emen boncuk yutulması sonuçlarının Türkiye ve dünya literatüründe karşılaştırılması. Çoc. Cer. Derg. 2019;33(3):130-35.6.
6. Darracq MA, Cullen J, Rentmeester L, Cantrell FL, Ly BT. Orbeez: the magic water absorbing bead-risk of pediatric bowel obstruction?. Pediatr Emerg Care. 2015;31:415-7.
7. Mehmetoğlu F. A retrospective 10-year analysis of water absorbent bead ingestion in children. Emergency Medicine International. 2018;2018:1-4.
8. Alharbi N, Dabbour M, Alharbi and Dabbour BMC Pediatrics (2020); 20:262
9. Fuger M, Desmoulin C, Dunlop NK, Gobbo F, Blakime P, Cheron G. Bowel obstruction due to ingestion of a water-absorbing bead. Arch Pediatr. 2018; 25(2):136-8
10. Zamora IJ, Vu LT, Larimer EL, Olutoye OO. Water-absorbing balls: a "growing" problem. Pediatrics. 2012;130(4):1011-4.
11. Cairns R, Brown JA, Buckley NA. Dangerous toys: the expanding problem of water-absorbing beads. The Medical Journal of Australia. 2016;205(11):528.
12. Muthukumaran J, Vivek S. Intestinal obstruction due to accidental ingestion of hygroscopic foreign body. Indian Pediatr. 2014;51:1022-3
13. Mirza B, Ijaz L, Sheikh A. Decorative crystal balls causing intestinal perforation. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2011;16(3):106-7
14. Dissanayake DAG, Umakanth M, Sundaresan KT, Nishad AAN. A case of crystal jelly ball ingestion with suicidal intention. Batticaloa Medical Journal. 2018;9:58-60.
15. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60:562-74.
16. Mehmetoğlu F. Aerodigestive foreign bodies in an infant: case report and literature review, Firat Medical Journal. 2016;21(4):224-6.



Simultaneous Treatment of Recurrent Inguinal Hernia and Mesh-Related Infection with Chronic Cutaneous Fistula

Kronik Cilde Fistülide Meş İlişkili Enfeksiyon ile Eş Zamanlı Tedavi Edilen Nüks Kasık Fıtığı

Tolga Kalaycı, Turgut Anuk

Department of General Surgery, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey

ABSTRACT

One of the most important complications of hernia surgery is mesh-related infection (MRI). In this case report, it is aimed to present the diagnosis and treatment of chronic MRI in a patient with recurrent inguinal hernia. A 49 year-old-male was admitted with right inguinal pain, bulging, and purulent discharge from the skin for about one year. On physical examination, there was an external fistula orifice in the right groin and there was swelling evident with coughing. On CT scan, there was a fistula and inflamed area between upper side of the mesh and skin. During surgery, all infected areas and fistula tract including the mesh were removed with an incision made to include the scar tissue. Bassini repair was performed on the patient who had a direct hernia without an indirect hernia. The patient was discharged on the postoperative day 2 without complications.

Keywords: Inguinal herni, mesh fistula, mesh-related infection

ÖZ

Fıtık cerrahisinin en önemli komplikasyonlarından biri meş ilişkili enfeksiyondür (MİE). Bu olgu sunumunda tekrarlayan kasık fıtığı olan bir hastada kronik MİE tanı ve tedavisinin sunulması amaçlanmaktadır. 49 yaşında erkek hasta yaklaşık bir yıldır sağ kasık ağrısı, şişkinlik ve deriden pürülan akıntı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede sağ kasıkta dış fistül ağzı ve öksürük ile belirgin şişlik mevcuttu. Bilgisayarlı tomografide meshin üst tarafı ile deri arasında fistül ve iltihaplı alan vardı. Ameliyat sırasında skar dokusunu da içine alacak şekilde yapılan bir kesi ile meş dahil tüm enfekte alanlar ve fistül traktı çıkarıldı. İndirekt fıtık olmaksızın direkt fıtığı olan hastaya Bassini onarımı yapıldı. Hasta postoperatif 2. günde komplikasyon olmadan taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Kasık fıtığı, meş fistül, meş ilişkili enfeksiyon

INTRODUCTION

Inguinal hernia repair is a common operation performed by general surgeons. Approximately 1,000,000 hernia repairs are performed in the USA (1). In adults, tension-free repair with laparoscopic surgery or open surgery has become the gold standard surgical procedure. Serious complications may arise such as mesh displacement, mesh-related infection (MRI), and even enterocutaneous fistula. As the use of mesh increases, the incidence of MRI also increases (2).

Late onset deep MRIs account for <1% of infections in laparoscopic hernia repairs (3). However, MRIs can be more than 15% in open hernia repair techniques (4). Intraoperative mesh contamination is considered to be the primary etiological factor of MRI. The pores of the meshes are recesses where bacteria can adhere and

form colonies. The bacterial spectrum for MRI includes *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, as well as *E. coli*, *Enterococcus* and *Mycobacteria*.

The main therapeutic concept for MRI will be based on individual decisions. The treatment of MRIs needs to be tailored to the morphological findings and the treatment for uncomplicated phlegmon is broad spectrum antibiotic therapy. If there is encapsulated fluid collection, it is a good option to insert a drainage catheter under the guidance of ultrasonography or computed tomography and drainage of the collection, and daily infusion of antiseptic from the catheter. In the treatment of complications such as dermal necrosis, mesh fistula or enterocutaneous fistula, a computed tomography evaluation is required for differential

Corresponding Author: Tolga Kalaycı

Address: Department of General Surgery, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey

E-mail: dr.tolgakalayci@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 07.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2022



diagnosis before operation. In recurrent chronic fistula cases, mesh removal is the main surgical intervention. In addition, vacuum assisted negative pressure therapy is an optional treatment method in selected cases.

In this case report, it is aimed to present the diagnosis and treatment of chronic MRI in a patient with recurrent inguinal hernia.

CASE REPORT

A 49 year-old-male was admitted to General Surgery Clinic of Erzurum Regional Education and Training Hospital, Erzurum, Turkey in October 2021. He had right inguinal pain, bulging, and purulent discharge from the skin for about one year. His complaints had increased significantly in the last month. The patient, who did not have any comorbidities, had no history of abdominal surgery, except for 2 inguinal hernia operations (5 years ago, right side inguinal hernia repair with Bassini technique and 15 months ago, right side repair with Lichtenstein technique).

On preoperative evaluation, vital findings of the patient were as follows: blood pressure: 114/70 mm Hg, pulse rate: 74 beats per minute, oxygen saturation on room air: 95-97%, and body temperature: 36.8° Celsius. On abdominal physical examination, there was no pathology. However, there was an external fistula orifice in the right groin (**Figure 1**) and there was swelling evident with coughing. Other system examinations, including digital rectal examination, were normal.



Figure 1. An external fistula orifice in the right groin (Black arrow).

In laboratory, basic hematological and biochemical parameters were unremarkable. Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) was performed to examine the depth of the fistula and to evaluate the structures to which the fistula is associated. On CT scan, there was a fistula and inflamed area between upper side of the mesh and skin with hernia defect (**Figure 2** and **Figure 3**).

After preparations for elective surgery, open surgery was planned. All infected areas and fistula tract including the mesh were removed with an incision made to include the scar tissue (**Figure 4, 5** and **6**). Bassini repair was performed on the patient who had a direct hernia without an indirect hernia. The patient was discharged on the postoperative day 2 without complications.



Figure 2. Hernia defect (yellow arrow).

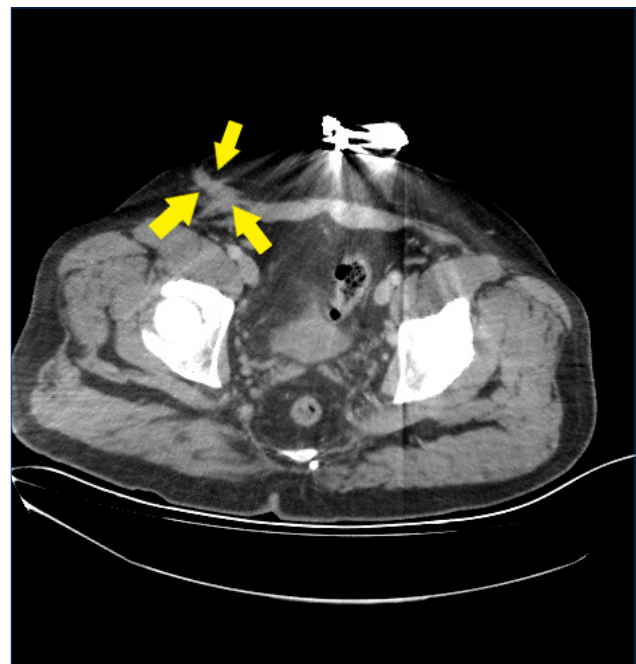


Figure 3. Inflamed area and fistula between upper side of the mesh and skin (yellow arrows).

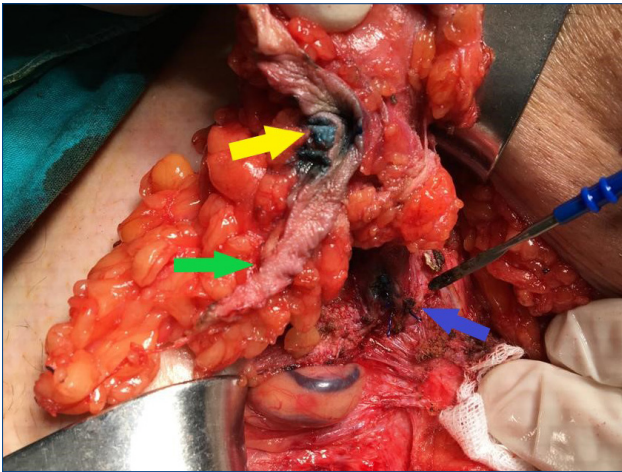


Figure 4. Intraoperative image of mesh fistula (yellow arrow shows external orifice of the fistula, green arrow shows resected skin, and blue arrow shows the mesh and its fixation sutures).

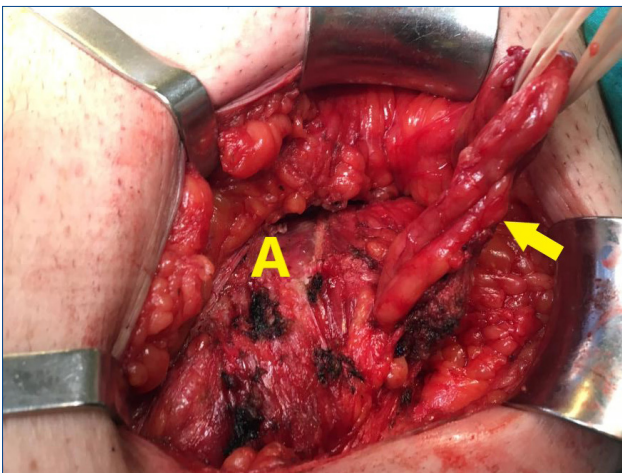


Figure 5. Image of the operation area after mesh removal (A), and yellow arrow shows the spermatic structures.

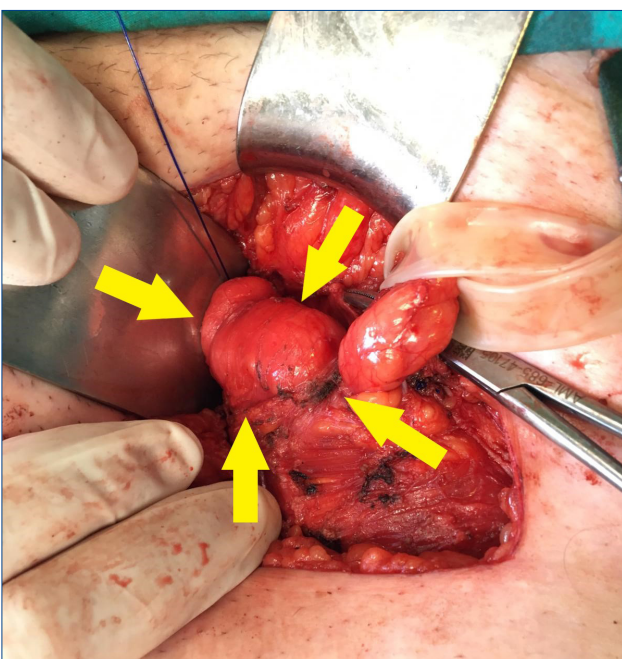


Figure 6. Yellow arrows show the direct inguinal hernia defect.

DISCUSSION

Abdominal wall hernia is an important problem in general surgery. Hernias formed in the anterior abdominal wall constitute approximately 90% of all hernias, and approximately 75% of them are inguinal, 10% ventral and 3% umbilical. Inguinal hernia repairs are the most common procedures performed in surgical clinics in adults. Various approaches and modifications can be applied in hernia repair, depending on the location and size of the lesion. After the use of mesh was shown to reduce hernia recurrence, the use of mesh in hernia repair has increased all over the world (5). When surgical meshes are placed in the human body, they may cause foreign body reaction, causing responses such as inflammation, fibrosis, calcification, thrombosis and infection. As a result of these inflammatory reactions, complications related to the use of meshes may occur. These complications are mainly seroma, adhesion, mesh-related infections (MRIs), mesh migration, mesh rejection and chronic pain (6, 7).

The rate of mesh infection after hernia repair can be up to 10% (8). The time between hernia repair and the appearance of signs of mesh infection ranges from 2 weeks to 39 weeks (9). Symptoms are local signs of acute inflammation such as pain, erythema, tenderness, and swelling. In addition, there may be systemic findings such as fever. Biochemically, an increase in white blood cell count and C-reactive protein can be observed. On the other hand, initial symptoms may not be symptomatic, especially in deep infections. MRI should be suspected in patients with fever of unknown origin, signs of inflammation in the abdominal wall in the mesh area, and extracutaneous fistula or abdominal abscess. Imaging tests such as ultrasonography, computed tomography or magnetic resonance imaging can be used. These examinations show an area of inflammation with different echogenicity and density characteristics in the subcutaneous tissue around the mesh (10). In the present case, the patient was admitted with pain, erythema, tenderness, and purulent discharge. No pathology was observed in the laboratory values of the patient due to the localized inflammatory reaction. In addition, computed tomography was used in the diagnosis, and signs of inflammation were detected between the infected mesh and the skin.

Treatment plan should be made according to the type of MRI. In localized infections that do not affect the mesh is usually treated with incision, drainage, and systemic antibiotics, while in infections affecting the mesh require intravenous antibiotic use and active surgical treatment with wound irrigation (8). In the surgical treatment, first of all, the hernia sac and the mesh should be reached with an incision made to include the scar tissue (11). Since serious adhesions can be seen secondary to previous surgery and due to mesh reaction in male patients, the probability of damage to the spermatic cord



and testicular vascular structures is higher than primary repair. Therefore, careful dissection should be done. The mesh causing the fistula should be resected completely if it can be removed, or partially if it cannot be removed completely. If there is a hernia defect after the mesh is removed, the defect can be repaired with an anterior approach or a laparoscopy-assisted posterior approach. In the present case, the mesh causing the fistula was removed and the recurrent hernia was repaired with non-mesh technique.

The best approach in surgical field infections is their prevention. The surgical team, especially the operating surgeon, is responsible for the prevention of infection (8). The skin should be shaved before the operation, the surgical team should be very careful while dressing and wearing gloves. In addition, substances that may be nutritional for bacteria such as blood, serum, devitalized tissue, prosthetic foreign material should not be left in the wound as much as possible. The use of cautery should be used carefully, as it will leave devitalized burned tissue that can create a suitable culture environment. In addition, spontaneous resolution should be expected in patients who develop seroma and percutaneous interventions should not be used unless necessary.

Asepsis rules should be observed for mesh preparation and implantation. Re-sterilization or use of pre-opened mesh sets the stage for bacterial contamination. The size of the mesh used in MRI is important. For this reason, it is recommended that the mesh area should be minimized during the hernia operation, the mesh should be spread out in accordance with surgical procedures, and the necessity of mesh use should be questioned because the foreign material placed is a suitable environment for bacterial colonization (12).

CONCLUSION

Mesh-related infection (MRI) after inguinal hernia surgery is a serious problem. While antibiotic treatment can be sufficient in localized infections, the extent of infection should be evaluated with imaging tools in wide infections. Therefore, MRI treatment should be individualized according to the degree of infection.

ETHICAL DECLARATIONS

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Morrison Z, Kashyap S, Nirujogi VL. Adult Inguinal Hernia. StatPearls [Internet]. [cited: 01 January 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537241/>.
2. Gachabayov M, Latifi R. Different etiopathogeneses in early-onset and late-onset inguinal hernia mesh infections in a prospectively evaluated cohort. *Acta Chir Belg* 2021;121(3):164-9.
3. Fawole A, Chaparala R, Ambrose N. Fate of the inguinal hernia following removal of infected prosthetic mesh. *Hernia* 2006;10(1):58-61.
4. Dietz U, Spor L, Germer C. Management of mesh-related infections. *Chirurg* 2011;82(3):208-17.
5. Luijendijk RW, Hop WC, Van Den Tol MP, et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med* 2000;343(6):392-8.
6. Falagas M, Makris G. Mesh-related infections after hernia repair. *Hernia Repair Sequelae*: Springer; 2010. p. 97-102.
7. Çakmak A. Inguinal greft infeksiyonları. *ANKEM Derg* 2011;25(2):150-3.
8. Falagas M, Kasiakou S. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(1):3-8.
9. Üstek S. Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair: case report. *Cumhuriyet Med J* 2009;31(2):178-81.
10. Terzi C. Antimicrobial prophylaxis in clean surgery with special focus on inguinal hernia repair with mesh. *J Hosp Infect* 2006;62(4):427-36.
11. Dilek ON, Türel KS. The use of mesh in hernia repair and its complications. *J Surg Arts* 2009;2(1):1-9.
12. Narita M, Moriyoshi K, Hanada K, et al. Successful treatment for patients with chronic orchialgia following inguinal hernia repair by means of meshoma removal, orchiectomy and triple-neurectomy. *Int J Surg Case Rep* 2015;16:157-61.



Ksantogranümatöz Ooforit: Overin İnflamatuvar Pseudotümörü

Xanthogranulomatous Oophoritis: İnflammatory Pseudotumor of the Ovary

 Nihal Kılınc

Çanakkale Onsekiz Mart University School of Medicine Department of Medical Pathology, Çanakkale, Turkey

ÖZ

Ksantogranümatöz inflamasyon, kadın genital traktın nadir görülen bir hastalıdır. Ksantogranümatöz inflamasyon, lipid yüklü köpüklü makrofajlar ile lenfositler, dev hücreler ve plazma hücrelerinin karışımı ile karakterizedir. 30 yaşında kadın hasta, pelvik ağrı şikayeti ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Patolojiye gönderilen over materyalinin histopatolojik incelemesinde nekroz, lipid yüklü makrofajlar, yoğun lenfositler ve nötrofiller görüldü. Olgu patolojik inceleme ile ksantogranümatöz ooforit tanısı aldı.

Anahtar Kelimeler: Histiyoit, ksantogranümatöz inflamasyon, ooforit

GİRİŞ

Ksantogranümatöz inflamasyon (KGİ), nadir görülen nonneoplastik kronik destrüktif bir inflamasyon şeklidir. KGİ'dan, böbrek başta olmak üzere safra kesesi, mide, anorektal bölge, kemik, mesane, testis ve epididim gibi çeşitli organlarda etkilenmektedir (1,2). Kadın genitouriner sistemde KGİ genellikle endometrium ile sınırlıdır ancak vajina, serviks, fallop tüpü ve overde görülebilir. Literatürde az sayıda ksantogranümatöz ooforit olgusu bildirilmiştir (2,3). KGİ, lipid yüklü makrofajlar (küçük koyu çekirdekli ve berrak sitoplazmalı köpüklü histiyoitler), multinükleer dev hücreler, plazma hücreleri, fibroblastlar, lenfositler ve nötrofiller ile karakterizedir (3-5).

OLGU

30 yaşında kadın hasta, pelvik ağrı şikayeti ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Yapılan

ABSTRACT

Xanthogranulomatous inflammation is an uncommon affection of the female genital tract. It is characterized by accumulation of lipid-laden foamy macrophages intermixed with lymphocytes, giant cells, and plasma cells. A 30-year-old female with complaints of pelvic pain, admitted to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinic. Histopathological examination of the ovarian material sent to pathology revealed areas of necrosis, lipid-laden macrophages, dense lymphocytes and neutrophils. It has been diagnosed as xanthogranulomatous oophoritis by the pathologic examination.

Keywords: Histiocytes, Xanthogranulomatous inflammation, oophoritis

ultrasonografi muayenesinde, corpus hemorajikum kist benzeri görüntü mevcuttu, over torsiyonu ve batında serbest sıvı tespit edildi. Laboratuvarında hemogram, biokimya ve hormonal tetkikleri normal seviyelerde idi. Yapılan laparoskopik cerrahi ile kist eksize edildi ve over detorsiyonu yapıldı. Patolojiye gönderilen over materyali tespit ve takip işlemlerinden sonra 5 mikronluk kesitler alınarak incelendi. Histopatolojik muayenesinde; yoğun nekroz alanları, lipid yüklü makrofajlar, çok sayıda lenfosit, nötrofil ile multinükleer dev hücreler olduğu görüldü (**Resim 1,2**). Bu bulgular ile olgu ksantogranümatöz ooforit tanısı aldı. Patoloji raporu sonrası olgunun operasyonunu planlayan cerrah operasyon öncesinde ve sırasında şüpheli bir durum gözlemediği için frozen çalışması düşünülmendiğini belirtilmiştir.

Corresponding Author: Nihal KILINÇ

Address: Çanakkale Onsekiz Mart University School of Medicine

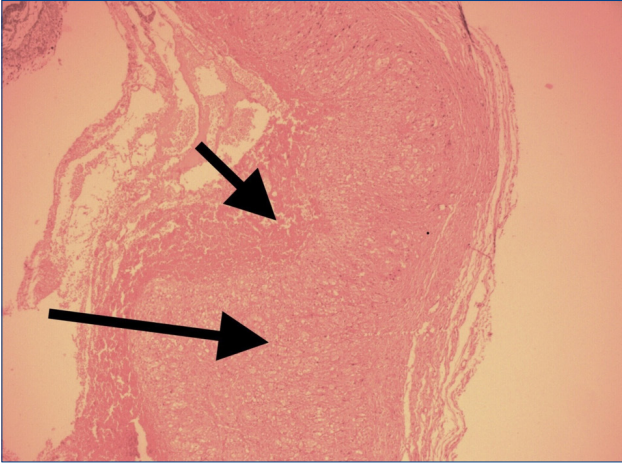
Department of Medical Pathology, Çanakkale, Turkey

E-mail: nkilinc@comu.edu.tr

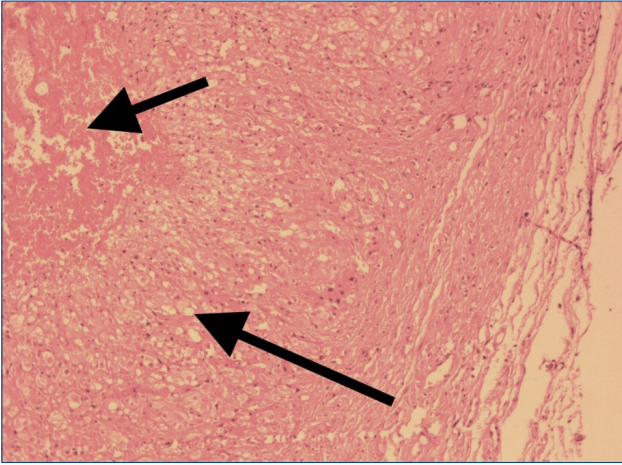
Başvuru Tarihi/Received: 06.12.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2022





Resim 1: Mikroskopik olarak, nekroz alanları (kısa ok), lipid yüklü makrofajlar (uzun ok), yoğun lenfositler ve nötrofiller (HEX40).



Resim 2: İleri büyütmede, nekroz alanı (kısa ok) ve lipid yüklü makrofajlar (uzun ok) (HEX100).

TARTIŞMA

Kunakemakorn ve arkadaşları ilk olarak 1976 yılında uterus serozası, sol fallop tüpü ve overin ksantogranülatöz inflamasyonu olgusunu tanımlamışlardır (6). Ksantogranülatöz ooforit oldukça nadir görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olup öne sürülen birkaç teori infeksiyon, endometriozis, rahim içi araç (RİA), doğuştan gelen lipid metabolizma bozuklukları ve ilaçlardır. Bu teoriler arasında en çok kabul görüleni infeksiyon teorisi (2,3,7). Bazı olguların bakteriyel kültürlerinde, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Actinomyces*, *Stafilokok aureus*, *Streptokok (enterokok) fekalis*, *Viridans Streptokok*, *Candida (Torulopsis) glabrata*, ve B grubu *Streptokok* üremiştir (5,7,8). Olgumuzda herhangi bir etken saptanmadı. RİA'ya bağlı pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriozise bağlı olabileceği düşünüldü.

Ksantogranülatöz ooforitin klinik bulguları ateş, batında kitle ve karın ağrısı, menoraji, anemi ve anoreksi içerir (2,5). Olgumuzda pelvik ağrı şikayeti mevcut idi.

Ksantogranülatöz ooforit olgularında over değişen boyutlarda büyüebilir ve nekroza bağlı olarak kistik alanlar içerebilmektedir (5). Olgumuzun ultrasonografi muayenesinde, corpus hemorajikum kisti tespit edilmiş idi.

Ksantogranülatöz ooforitin makroskopik ve mikroskopik bulguları, diğer sık görülen organlardaki ksantogranülatöz değişikliklerle aynı özelliklere sahiptir. Overler, makroskopik olarak solid, sarı renkli, lobüle görünümlü ve mikroskopik olarak fibrozis ve inflamasyon kitle etkisi oluşturduğu için maligniteyi taklit edebilir (1,8). Olgumuzun histopatolojik incelemesinde malignite bulgularına rastlanmadı.

Ksantogranülatöz ooforitin ayırıcı tanısında tüberküloz, kültürle ekarte edilebilen mantar enfeksiyonları ve alakoplaki yer alır. Malakoplaki, daha granüllü ve daha az vakuollü eozinofilik sitoplazmalı köpüksü epitelooid histiyositler (von Hansemann) ile multinükleer dev hücreler, lenfositler ve kalsiyumdan zengin Michealis-Gutmann cisimleri içeren nadir görülen kronik granülatöz bir hastalıktır (2,4,7). Olgumuzun histopatolojik muayenesinde makrofajların sitoplazmaları eozinofilik değildi.

Ksantogranülatöz ooforit klinik, radyolojik ve patolojik olarak over malignitesi ile kolaylıkla karışabilmektedir. Frozen çalışma ile adneksiyal neoplastik lezyonları ekarte edebilmek ve şüpheli durumlarda gereksiz ve kapsamlı cerrahiden kaçınılabılır (7,8). Olgumuzda preoperatif neoplastik bir lezyon düşünüldüğü için intraoperatif frozen incelemesi çalışılmadı.

İmmünohistokimya, tanıyı doğrulamaya yardımcı olur ancak karakteristik histopatolojik özelliklerin varlığında nadiren gerekmektedir (9). Olgumuzun mikroskopik bulguları ksantogranülatöz ooforit tanısı için yeterli idi bu nedenle immunohistokimyasal çalışma yapılmadı.

Ksantogranülatöz ooforit için tercih edilen tedavi bu olguda olduğu gibi ooforektomidir (5-7).

SONUÇ

KGİ klinik ve radyolojik olarak büyük kitlelere ulaşması, destrüksiyon yapması ve maligniteyi taklit etmesi sebebiyle özellikle RİA hikayesi olan hastalarda akılda tutulmalıdır. Operasyon sırasında maligniteyi ekarte etmek için frozen kesitler ile çalışılmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.



Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Manandhar T, Rajbhandari S, Thakur A Bhandari S, Dhakal S. Xanthogranulomatous salpingo-oophoritis presenting as an ovarian malignancy, *Cureus* 2021;13(2):1-4.
2. Tanwar H, Joshi A, Wagaskar V, Kini S, Bachhav M. Xanthogranulomatous Salpingoophoritis: The Youngest Documented Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;2015:1-4.
3. Gray Y, Libbey NP. Xanthogranulomatous salpingitis and oophoritis: a case report and review of the literature, *Arch Pathol Lab Med* 2001;125 (2):260-263.
4. George B, Clement CG. Xanthogranulomatous salpingo-oophoritis associated with diverticular perforation. *Human Pathol: Case Reports* 2021;25:1-5.
5. Bindu SM, Mahajan MS. Xanthogranulomatous oophoritis: A case report with review of literature *Suparna Milind Bindu, Meera S Mahajan Int J Health Allied Sci* 2014;3 (3):187-189.
6. Kunakemakorn P, Ontai G, Balin H. Pelvic inflammatory pseudotumor: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:286-287.
7. Bhatnagar K, Narang V, Garg B, Sood N. Xanthogranulomatous Oophoritis: A Rare Case Report. *Iran J Pathol* 2018;13(3):372-376.
8. Yener N, Ilter E, Midi A. Xanthogranulomatous salpingitis as a rare pathologic aspect of chronic active pelvic inflammatory disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(1):141-143.
9. Pang SY, Aggarwal IM, Lim YK. Xanthogranulomatous Salpingo-Oophoritis Mimicking an Ovarian Malignancy – A Series of 3 Cases and Review of Literature. *Obstet Gynecol Int J* 2016;5(3):348-351.



COVID-19 Aşıları ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

COVID-19 Vaccines and Hypersensitivity Reactions

Elif Şeker¹, Öner Özdemir²

¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya
²Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

ÖZ

COVID-19 hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edildi. Maske takılması, sosyal mesafe, hijyen kurallarına dikkat edilmesi ve temaslı kişilerin izolasyonuna rağmen pandemi sonlandırılmadı. Bu durum gündelik ve sosyal hayatı oldukça etkiledi. Pandeminin sonlanması için en uygun strateji aşılama olarak kabul edildi. Bu nedenle çeşitli COVID-19 aşıları geliştirilmeye başlanmıştır. COVID-19 hastalığına karşı geliştirilen yeni aşılarla birlikte aşı sonrası aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları da gündeme gelmiştir. Özellikle önceden alerjik hastalığı veya anafilaksi öyküsü olan kişilerin aşıya karşı korku veya tereddütleri sürü bağışıklığını etkileyecek, pandeminin sosyal, ekonomik ve sağlık açısından olumsuz etkilerini uzatacaktır. Ayrıca sağlık çalışanları da alerjik hastalığı olan kişileri aşılamada isteksiz olabilmektedir. Bu yazımızda kullanım onayı alan bazı aşıların aşırı duyarlılık reaksiyonlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 aşıları, pandemi, anafilaksi

GİRİŞ

İlaç kullanımından sonra olduğu gibi, aşı sonrası meydana gelen reaksiyonların tamamını aşıya bağlı advers (ters) reaksiyon olarak adlandırabiliriz. Aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları ise bunların sadece % 10-15'ini oluşturur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları hem immünolojik olan hem de immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir (1). Aşırı duyarlılık reaksiyonları herhangi bir aşı sonrası görülebileceği gibi değişik aşı duyarlılık reaksiyon tipleri de herhangi bir aşı uygulaması sonrası gelişebilir. Aşıların aktif veya yardımcı bileşenlerine karşı

ABSTRACT

COVID-19 disease was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Despite the wearing masks, attention to social distance and hygiene rules as well as the isolation of people contacted the infected individuals; the pandemic could not be ended. This situation had a great impact on daily and social life. Vaccination was considered the most appropriate strategy to end the pandemic. Therefore, various COVID-19 vaccines have been started to be developed. With the new vaccines developed against COVID-19 disease, post-vaccine hypersensitivity reactions have also come to the fore. Fear or hesitation about vaccination, especially of people with a previous history of allergic disease or anaphylaxis, will affect herd immunity and prolong the negative effects of the pandemic in terms of social life, economics and health. In addition, healthcare professionals may be reluctant to vaccinate people with allergic diseases. In this review, the hypersensitivity reactions of some vaccines approved for use will be discussed.

Keywords: COVID-19 vaccines, pandemic, anaphylaxis

bu aşırı duyarlılık reaksiyonları, herhangi bir aşıyla görülebilir. Aşılar karşı şiddetli anafilaktik reaksiyonların sıklığı milyon aşı dozu başına 1,31 olarak bildirilmiştir (2-6). SARS-CoV-2 aşısına bağlı anafilaksi gelişme insidansı ise milyonda 7.91 vaka olarak saptanmıştır (3).

COVID-19 aşılarının potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (7). Alerjik hastaların aşılama sonrası daha şiddetli reaksiyon göstermesine yönelik ise günümüzde yeterli kanıt bulunmamaktadır (8). Diğer aşılar da alerjik reaksiyon gelişme

Corresponding Author: Elif Şeker

Address: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya Turkey

E-mail: elifseker@sakarya.edu.tr

Başvuru Tarihi/Received: 02.02.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 17.03.2022



riski çok düşükken Pfizer/BioNTech aşısında bu riskin 10 kat arttığından bahsedilmektedir (8,9). Aşı sonrası en korkulanı ise anafilaksi reaksiyonudur. Anafilaktik reaksiyonların gelişebilmesi için geçmesi gereken ortalama süre 15 dakika (2-150 dakika) olarak bildirilmiştir (10). COVID-19 aşılarında genel olarak anafilaksi riskinin diğer aşılarından 5 kat fazla olduğu düşünülmektedir (11). Anafilaksi, sıklıkla aşılamadan sonra ilk 15-30 dakika içinde gelişir ve ölümcül sonuçları olabilir (2,8,12,13). Bu nedenle aşı yapılan kişiler 15 dakika gözlenmelidir. Alerjik hastalığı olanlarda bu süre 30 dakika olmalıdır (13,14). Aşı merkezlerinde anafilaksi belirti ve semptomlarını iyi tanıyan ve epinefrin oto-enjektörünü veya epinefrini i.m. uygulayacak eğitimli sağlık personelinin ve gerekli resüsitasyon ekipmanlarının her zaman bulunması gerekmektedir (12,15,16).

COVID-19 aşıları geliştirilirken 4 değişik mekanizma düşünülmüş ve aşılar bunlara göre üretilmiştir. Genetik materyal olan deoksiribo nükleik asit (DNA) ve messenger ribo nükleik asit (mRNA) bazlı, protein bazlı, viral vektör aracılı ve inaktif aşılar (17).

DSÖ'nün Ocak 2022 tarihine kadar bildirdiği 137 aşı klinik deney aşamasındadır (18). Mart 2021 tarihinden beri ABD'de 4 aşı uygulanmaktadır (8). Bunlar; Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 (Comirnaty), mRNA-1273 Moderna Therapeutics, adenovirüs vektörlü ChAdOx1 Oxford-AstraZeneca ve Johnson & Johnson aşılardır. Bu dört aşının etkinlik ve güvenilirliği %70 ile %95 aralığında değişmektedir (14). Ülkemizde ise, CoronaVac (Sinovac şirketi, Çin) ve Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 aşıları aktif olarak uygulanmakta olup, Erciyes üniversitesinin geliştirdiği inaktif TURKOVAC aşısının 2 doz CoronaVac olmuş ve hastalığı geçirmemiş gönüllülerde uygulamaları devam etmektedir.

1- Messenger ribo nükleik asit (mRNA) Aşıları

mRNA bazlı aşılar; lipit nano parçacıkları (LNP) ile mRNA'yı hücre içine yerleştirir (17). Hücredeki lipazlar LNP'yi parçalar ve mRNA'lar serbest kalır. Bu mRNA'lar sayesinde spike proteinleri sentezlenir. Spike proteinleri hem humoral hem de hücrel immüniteyi uyararak bağışıklığı sağlar. Hücre çekirdeğine geçemeyen mRNA'lar kişinin DNA'sı ile etkileşime giremez (19).

mRNA aşısı olan BNT162b2 aşısının kullanımı için 11 Aralık 2020'de Pfizer-BioNTech onay almıştır. BNT162b2 aşısının koruyuculuğu %95 olarak saptanmıştır (20,21). Bir diğer mRNA aşısı 18 Aralık 2020'den itibaren ABD'de ilaç ve gıda dairesi FDA tarafından onaylanan Moderna Therapeutics' in aşısıdır. FDA, mRNA-1273 (Moderna) aşısının koruyuculuğunun ise, 2. doz uygulamasından sonra %94 olduğunu bildirmiştir (7).

Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının ilk dozu ABD'de 14-23 Aralık 2020 tarihleri arasında 1.893.360 kişiye uygulanmıştır. Bu tarihler arasında VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System: Aşı Olumsuz Olay Raporlama

Sistemi)'e 4.393 (%0.2) advers olay, 21 anafilaktik reaksiyon (milyon aşı dozu başına 11,1) bildirilmiştir. COVID-19 aşısına bağlı anafilaktik reaksiyon nedeniyle ölüm bildirilmemiştir (22).

Polack ve ark. 43.548 katılımcının randomize olarak yarısına plasebo, yarısına BNT162b2 aşısı yapmıştır. İlk dozdan sonra ciddi COVID-19 hastalığı geçiren 10 vakanın 9'una plasebo uygulanmıştı. Aşının en sık yan etkileri ise aşı bölgesinde hafif-orta derecede ağrı, baş ağrısı ve yorgunluk olarak saptanmıştır (20).

Moderna aşısının ilk dozunu 10 Ocak 2021 tarihine kadar, 4.041.396 kişi almıştır. Bu grupta, 1.266 advers reaksiyon raporlanmıştır. On vakada anafilaksi gelişmiş ve bunların hepsi iyileşmiştir (2).

mRNA aşıları, tamponlar, iyon ve sukrozlar tarafından stabilize edilmiş LNP' den oluşur (23). LNP yüzey yükünü korumak amacıyla aşılarında PEG (polietilen glikol) kullanılmıştır (24). PEG son yıllarda farmösötik formülasyonlarda, temizlik ve kozmetik ürünlerde katkı maddesi olarak oldukça sık kullanılmaktadır (25-27). Daha önce PEG ile ilgili alerjik reaksiyonlar bildirildiğinden, aşılarında en alerjen maddenin PEG olduğu düşünülmektedir (28-30). PEG ve polisorbitat moleküllerinin tip 1 IgE- aracılı ve kompleman aktivasyonu ile anafilaktik reaksiyona neden olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (25,26,29,31-34). Ancak bu tür aşırı duyarlık alerjik reaksiyonlarının etiyojisi henüz tam ve kesin olarak aydınlatılmamıştır (35).

PEG'in 200 - 35.000 molekül ağırlığı içeren formları vardır (4,32). Pfizer BioNTech ve Moderna aşıları molekül ağırlığı 2.000 g/mol olan PEG polimerini içerir (8,36). PEG alerjisi ile ilgili yapılan bir çalışmada anti-PEG'e özgün IgE ve IgG antikorları için pozitif bulunmuştur. PEG'in moleküller ağırlığı arttıkça antikorların da arttığı bulunmuştur (29,32,35,37).

Comirnaty ve Moderna aşıları bir fosfolipid olan distearoilfosfatidilkolin (DSPC) de içerir. Fakat, DSPC'ye karşı anafilaktik reaksiyon bildirilmemiştir. Ancak DSPC ve diğer eksojenler (yardımcı/katkı maddeleri) da potansiyel alerjen olarak düşünülmelidir (23,38).

2-Vektör Aracılı Aşılar

Bu aşılarında SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan genler viral bir vektör aracılığıyla konağa verilir (39). AstraZeneca, Sputnik V / Gam-COVID-Vaccine ve Johnson & Johnson aşılarında çoğalmayan vektörler kullanılmaktadır (5). Sputnik V/ Gam-COVID aşısı Rusya'da uygulanmaktadır ve diğer iki aşıdan farklı olarak, spike proteinini kodlayan (SARS-CoV-2) genini taşıyan bir rekombinant adenovirüs tip 26 (rAd26) vektörü ve bir rekombinant adenovirüs tip 5 (rAd5) olmak üzere iki bileşenden oluşan bir heterolog aşıdır (40). Etkinliği %91 olarak bildirilmiştir (41). AstraZeneca rekombinant adenoviral ChAdOx1-S aşısının iki doz aşılamadan sonra koruyuculuğu %62'dir (42).

Bu aşilar yapısal olarak PEG'e benzer bir molekül olan polisorbata 80 maddesini içerirler (4,8,43). Polisorbata 80, PEG'ler ile çapraz reaktiftir ve aynı şekilde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir (26,32,44).

Polisorbata 80, yaygın olarak bir çok ilaçta, aşılarında, parenteral steroidlerde, ve immunoglobulin replasmanlarında bulunur (43,45). Polisorbata 80 PEG'den türetilir ve daha küçük molekül ağırlığına sahiptirler. Bu nedenle alerjik reaksiyon riskleri daha düşüktür (43). AstraZeneca ChAdOx1 aşısı, doz başına <100 µg konsantrasyonda polisorbata 80 içerir. Bu, enjekte edilen influenza aşılarının çoğunda bulunan polisorbata 80 miktarına eşdeğerdir (43).

Bazı çalışmalarda PEG ve polisorbata 80 dışında aşıların diğer bileşenlerine karşı da alerji gelişebileceği vurgulanmıştır (23,38). AstraZeneca aşısı; polisorbata 80, tampon olarak histidin, iyon şelatörü olarak etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ve diğer stabilizatörleri içerir (23). EDTA'ya karşı alerjik reaksiyonlar nadir görülmektedir. Russo ve ark. EDTA sonrası sistemik alerjik reaksiyon gösteren bir olguyu bildirmişlerdir (46).

Johnson & Johnson COVID-19 aşısından sonra sinüs ven trombozu gelişen vakalar bildirilmiştir (47). AstraZeneca aşısında da benzer şekilde tromboz vakaları raporlanmıştır (48).

3-İnaktif Aşılar

Çin'de ve diğer bazı ülkelerde onay alan aşılarından SinoPharm' BBIBP-CorV ve Sinovac Life Sciences's CoronaVac's COVID-19 aşıları, SARS-CoV-2'yi inaktif hale getirmek için formaldehit ve beta-propiolakton (BPL) içermektedir (38,49,50). Aşılarla katılan formaldehitin aşırı duyarlılık reaksiyonu yaptığına dair çalışmalar bulunmaktadır (51,52). Kuduz aşısında da inaktivatör olarak kullanılan BPL aşı sonrası oluşan ürtikerden sorumlu tutulmuştur (53,54).

CoronaVac aşısının her iki aşısından sonra advers reaksiyonların hafif olduğu bildirilmiştir. Bunların çoğunun enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı olduğu saptanmıştır (55).

4-Protein Bazlı Aşılar

Virüse ait proteinlerin konağa verilip immün sistemin bir adjuvan yardımıyla uyarılması temeline dayanır. Faz 3 çalışmasını geçen Novavax (NVX-CoV2373) aşısının etkinliği %89,7 olarak bildirilmiştir (19,56). Yan etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (19).

5- DNA Aşıları ve Canlı Atenue Aşılar

Yukarıdaki inaktif aşı türleri dışında DNA aşıları ve canlı atenue aşılar üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. Ama henüz kullanıma hazır bu tip bir aşı yoktur (57).

COVID-19 Aşılarına Karşı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Yönetimi

Aşılarla karşı ispatlanmış alerjik reaksiyonlar genellikle aşı aktif maddesine değil, yardımcı bileşenlerine karşıdır. Ek-

sipiyanlardan en sık; yumurta proteini, jelatin, lateks, formaldehit, thimerosal, polisorbata 80 ve neomisin alerjiden sorumlu tutulmuştur (13,58). mRNA aşılarında bulunan ve alerjiden en çok sorumlu tutulan PEG ise daha önce bir aşıda kullanılmamıştır (13,37).

Anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, aşılarında stabilizatör olarak bulunan PEG ve polisorbata karşı tip 1 aşırı duyarlılık (IgE- aracılı) reaksiyonu veya kompleman aktivasyonu yoluyla olduğu varsayılmaktadır (8). Aşı bileşenlerine karşı bilinen alerjisi olanlara ve ilk doz aşıda anafilaktik reaksiyon geçiren kişilere aşı yapılması önerilmemektedir. Bunun dışında alerjik hastalıkları ve diğer nedenlere bağlı anafilaksi öyküsü olan kişilere aşı kontrendikasyonu yoktur (8,13-15,59). Bazı yazarlar aşı sonrası oluşan antikor titresine bakılmaksızın alternatif bir preparatla ikinci doz aşılamaı destekleyen yeterli çalışmalar olmadan ikinci doz aşılamaı önermemektedir (8,60). Fakat hafif veya şiddetli olmayan alerjik reaksiyon geçiren kişilere 2. doz aşı yapılması önerilmektedir (21).

Sistemik reaksiyonları en aza indirmek için aşı ve aşı içeriğindeki ekşiyanlarına karşı alerjik riski olan kişilere dilüe edilmiş deri prick testleri yapılması önerilmektedir (2-4,13). Ayrıca mRNA-1273 aşısında bulunan trometamole karşı önceden duyarlı olduğu bilinen kişilere intradermal ve epikutan testlerin yapılması da önerilmiştir.(2,4). Bu testler esnasında ciddi reaksiyonlar gelişebileceğinden yüksek riskli hastalara deri prick testleri yapılmasından kaçınılmalıdır (2). Fakat bu alerji testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri henüz belirsizdir (2,4,13). Cilt testlerinin negatif olması alerjik/aşırı duyarlılık reaksiyon ihtimalini her zaman ekarte ettirmez (13). Bunlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (3,13).

Anafilaksi sonrası 30 dakika ile 2 saat arasında triptaz ve kompleman aktivasyonu testleri için kan alınması, sağlıklı bir dönemde tekrar alınan triptaz ile karşılaştırılması, anafilaksi teşhisi için yol gösterici olacaktır (13,14,37,43). Aşı sonrası reaksiyon gelişen hastalarda ayırıcı tanılar (senkop, kardiyak aritmi, anksiyete atağı, astım, anjiyoödem, ürtiker alevlenmesi, vb.) değerlendirilmelidir. Şüpheli anafilaksi öyküsü olan hastalar alerji uzmanlarına sevk edilmelidirler (59).

İlaç alerjisi olan kişiler diğer ilaçlara daha duyarlı olabilirler (14,61). Günümüzdeki verilere göre aşı bileşenlerine alerjik reaksiyon geliştirmeyen alerjik hastalığı olanların COVID-19 aşısına karşı anafilaksi riskinin artmadığı bildirilmiştir (8,14,62). Bilinen sistemik mastositoz varlığında aşı öncesi antihistaminiklerle premedikasyon ve aşı sonrası daha uzun süre izlem süresi önerilmiştir (5,8,11). Bazı yazarlar premedikasyonun cilt semptomlarını maskeleyerek tedavide gecikmeye yol açabileceğini, bu yüzden aşı öncesi antihistaminik kullanımının sistemik mastositoz dışında uygun olmadığını savunmuşlardır (5). Yine COVID-19 aşıları ve ekşiyanları ile ilgisi olmayan aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan hastalara, aşı sonrası 30 dakika gözlem süresi tavsiye edilmiştir (13). Bazı klinis-



yenler ise, mutlak riski minimal azalttığı ve aşı tereddütlerini arttırmaması nedeniyle bu kişilere uzun süreli gözlemi önermemektedir. Bunun yerine aşılama öncesi aşı veya aşı ekspiyonları ile cilt testi yapılmasını tavsiye etmişlerdir (3). COVID-19 aşılara veya ekspiyonlarına karşı advers reaksiyon öyküsü olan ve doğrulanmış anafilaksi ile uyumlu olmayan vakalar için intradermal testlerin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulabilir. Cilt testi pozitif olan hastalara mRNA aşılardan kaçınmaları tavsiye edilir. Test negatif ise alerjik reaksiyon ihtimali ekarte edilemez. Aşılama, bilgilendirilmiş onam formu alınarak ve alerji uzmanı gözetiminde aşı sonrası 30 dakika izlem yapılarak uygulanabilir (13). İlk aşı dozundan sonra şiddetli alerjik veya anafilaktik reaksiyon gelişen hastalara ise deri testleri ve ikinci doz aşılama önerilmemektedir (5).

Şimdiye kadar anafilaksi dışında COVID-19 aşılara karşı bildirilen diğer yan etkiler; lokal reaksiyonlar (kızarıklık, ısı artışı, kaşıntı, kabarıklık ve aşı bölgesinde ağrı), ateş, serum hastalığı ve miyaljidir. Bunlar COVID-19 dışı aşılarda da görülebilir ve alerjik veya aşırı duyarlılık ilişkili reaksiyon olarak değerlendirilebilir (8). Bu reaksiyonların IgE aracılı mı, yoksa IgE aracılığı olmadan mı oluştuğu henüz netlik kazanmamıştır. Aynı şekilde gelişen reaksiyonların aşının etken maddesine mi yardımcı bileşenlerine karşı mı olduğu da açık değildir (4,8). COVID-19 aşılara karşı bildirilen yan etkiler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 Aşılarının bildirilen yan etkileri		
COVID-19 Aşılarda	Yan Etkiler	Kaynaklar
mRNA aşılarda	Halsizlik, baş ağrısı, ateş, yorgunluk, miyalji, artralji, titreme, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde şişlik, bulantı, lenfadenopati, Bell paralizi, miyokardit, perikardit, senkop, anjiyödem, anafilaksi	(3-5,13,14,19-21,39,48,56)
Vektör aşılarda	Halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, ateş, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, tromboz, trombositopeni, Guillain-Barre sendromu, kulak çınlaması, disfoni, diplopi	(5,13,17,19,42,47,56)
İnaktif Aşılarda	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, baş ağrısı	(19,39,49,55,56)
DNA Aşılarda ve Canlı Atenuye Aşılarda	Henüz çalışmalar devam etmektedir	(19,39)
Protein Bazlı Aşılarda	Yeterli veri bulunmamaktadır.	(19,39)

Goss ve ark. VAERS verilerini kullanarak COVID-19 aşılardan sonra gelişen nörolojik komplikasyonlara dikkat çektiler. Bunların saptadığı en sık baş dönmesi, baş ağrısı, miyalji, kas spazmları ve paresteziler idi. Nadiren tremor, kulak çınlaması, disfoni, diplopi ve nöbetler de görülmüştür (17). Ayrıca inme, Guillain-Barré sendromu, yüz

felci, transvers miyelit ve akut dissemine ensefalomyelit vakaları da VAERS veri tabanında kaydedilmiştir. Fakat bunların aşı ile direkt bağlantılı olup olmadığı net şekilde saptanamamıştır. Aşı sonrası gelişen nörolojik yan etkiler genel popülasyondaki nörolojik problemlerin sıklığından daha fazla değildir (17,63,64). Sonuçta, bildirilen nörolojik komplikasyonların hiçbirinin aşı için kontrendike bir durum olmadığı bildirilmiştir (17,65).

Pandeminin sonlanması için günümüzde en uygun yöntem aşılama olarak kabul edilmiştir. Covid-19 hastalığı, aşı sonrası gelişen tüm advers reaksiyonların riskinden daha tehlikeli olabilmektedir (14,22,27,36,66). Aşıların yararları ve riskleri hakkında doğru bilgilerin aktarılması ile bireylerin aşı hakkındaki tereddütlerinin azalması ve aşılama oranının artması beklenmektedir (67).

SONUÇ

COVID-19 hastalığı küresel çapta mücadele edilmesi gereken bir sorundur. İnsanların güvenli bir şekilde bir an önce aşılama gerekmektedir. Aşılama sürecinde istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaya devam edecektir. Anafilaksi riski aşılarda dahil tüm ilaçlar için mevcuttur. Aşılamanın faydaları tedavi edilebilen anafilaksi riskinden çok daha fazladır. Klinisyenler aşılarda alerjik reaksiyonlarının farkında olmalı ve eksik aşılama olmaması için gerekli danışmanlığı verebilmelidirler. Aşılar karşı şiddetli alerjik reaksiyonlar günümüzde tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunun için daha çok klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
- Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021;76(11):3307-13.
- Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(10):3546-67.
- Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(4):401.



5. Kounis NG, Koniari I, Gregorio C de, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines*. 2021;9(3):1-19.
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-88.
7. Devore, Nicolette. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. *Mod Inc*.
8. Altrichter S, Wöhrl S, Horak F, et al. Answers to burning questions for clinical allergologists related to the new COVID-19 vaccines. *Allergo J Int*. 2021;30(5):169-75.
9. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(7):643-9.
10. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76(6):1617-8.
11. Rama A, Twose I Á. Delving Into COVID-19 Vaccination-Induced Anaphylaxis: Are mRNA Vaccines Safe in Mast Cell Disorders? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(2):193-5.
12. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis after COVID-19 Vaccination. Accessed August 26, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>
13. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1423.
14. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, et al. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI). *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2021;00(00):1-6.
15. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1629-39.
16. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021;325(8):780-1.
17. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. *Am Neurol Assoc*. 2021;89(5):856-7.
18. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Accessed January 3, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
19. Dayan S. COVID-19 ve Aşılı. *Dicle Med J*. 2021;48:98-113.
20. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
21. Robinson LB, Landman AB, Shenoy ES, et al. Allergic symptoms after mRNA COVID-19 vaccination and risk of incomplete vaccination. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3200.
22. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51.
23. Borgsteede SD, Geersing TH, Tempels-Pavlica Ž. Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021;76(6):1941-2.
24. Kumar V, Qin J, Jiang Y, et al. Shielding of Lipid Nanoparticles for siRNA Delivery: Impact on Physicochemical Properties, Cytokine Induction, and Efficacy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014;3(11):e210.
25. Mohamed M, Lila ASA, Shimizu T, et al. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci Technol Adv Mater*. 2019;20(1):710-24.
26. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1617-8.
27. Hatziantoniou S, Maltezou HC, Tsakris A, Poland GA, Anastassopoulou C. Anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines: A call for further study. *Vaccine*. 2021;39(19):2605.
28. Zhou Z-H, Stone CA, Jakubovic B, et al. Anti-PEG IgE In Anaphylaxis Associated with Polyethylene Glycol. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1731.
29. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):670-5.
30. Cox F, Khalib K, Conlon N. PEG That Reaction: A Case Series of Allergy to Polyethylene Glycol. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(6):832-5.
31. Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Leo E Di, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2509-10.
32. Stone CA, Liu Y, Relling M V, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-40.
33. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1874-5.
34. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(7):907-22.
35. Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: Early report. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;126(6):735.
36. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA, Jr. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy*. 2021;76(6):1934-7.
37. Garvey LH, Nasir Ş. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*. 2021;126(3):106-8.
38. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, et al. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021;76(6):1640-60.
39. Onur Kaya. Covid-19 Aşılıarı. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2021;1:31-5.
40. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10255):887.
41. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10275):671.
42. AstraZeneca Vaxzevria COVID-19 vaccine. Accessed September 4, 2021. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/astrazeneca.html>
43. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
44. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1624-8.
45. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):2968-82.
46. Russo PAJ, Banovic T, Wiese MD, Whyte AF, Smith WB. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):225-9.e1.
47. Johnson & Johnson Announces Real-World Evidence and Phase 3 Data Confirming Strong and Long-Lasting Protection of Single-Shot COVID-19 Vaccine in the U.S. | Johnson & Johnson. Accessed October 17, 2021. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s>
48. Ünsal H, Şekerel B, Şahiner Ü. Allergic reactions against Covid-19 vaccines. *Turkish J Med Sci*. 2021; 51(5):2233-42.
49. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, Inactivation, and Safety Testing of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(622).
50. Patterson EI, Prince T, Anderson ER, et al. Methods of Inactivation of SARS-CoV-2 for Downstream Biological Assays. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1462-7.
51. Peebles R, Sheller J, Collins R, Jarzecka K, Mitchell D, Graham B. Respiratory syncytial virus (RSV)-induced airway hyperresponsiveness in allergically sensitized mice is inhibited by live RSV and exacerbated by formalin-inactivated RSV. *J Infect Dis*. 2000;182(3):671-7.



52. Moghaddam A, Olszewska W, Wang B, et al. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines. *Nat Med.* 2006;12(8):905-7.
53. Swanson MC, Rosanoff E, Gurwith M, Deitch M, Schnurrenberger P, Reed CE. IgE and IgG Antibodies to F3-Propiolactone and Human Serum Albumin Associated with Urticarial Reactions to Rabies Vaccine. *J Infect Dis.* 1987;155(5):909-13.
54. Anderson M, Baer H, Frazier D, Quinnan G. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(6):861-8.
55. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39.
56. Salmanoğlu DS, Çalışkan EE, Sofu M, Uyanıkgil Y, Uyanıkgil EÖÇ. COVID-19 Tanı Testleri, Tedavisindeki Aşılar ve İlaçlar; Güncel Durum. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2021;47(2):295-308.
57. COVID-19 vaccines. Accessed October 17, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
58. Stone CA, Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694-706.
59. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):770.
60. Rodríguez Nr O, Berasategui Mt A, Hoz Caballer B L, Santiago A V. The Century of mRNA Vaccines: COVID-19 Vaccines and Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):89-91.
61. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, et al. Multiple Drug Intolerance Syndrome and Multiple Drug Allergy Syndrome: Epidemiology and Associations with Anxiety and Depression. *Allergy.* 2018;73(10):2012.
62. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ.* 2021;372(120).
63. Malhotra HS, Gupta P, Prabhu V, Garg RK, Dandu H, Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM An Int J Med.* 2021:1-3.
64. Repajic M, Lai XL, Xu P, Liu A. Bell's Palsy after second dose of Pfizer COVID-19 vaccination in a patient with history of recurrent Bell's palsy. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2021;13:100217.
65. COVID-19 Vaccines for People with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention 2021. Accessed September 4, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>
66. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2022;384(24):2273-82.
67. Laine C, Cotton D, Moyer D V. COVID-19 Vaccine: Promoting Vaccine Acceptance. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):252-3.