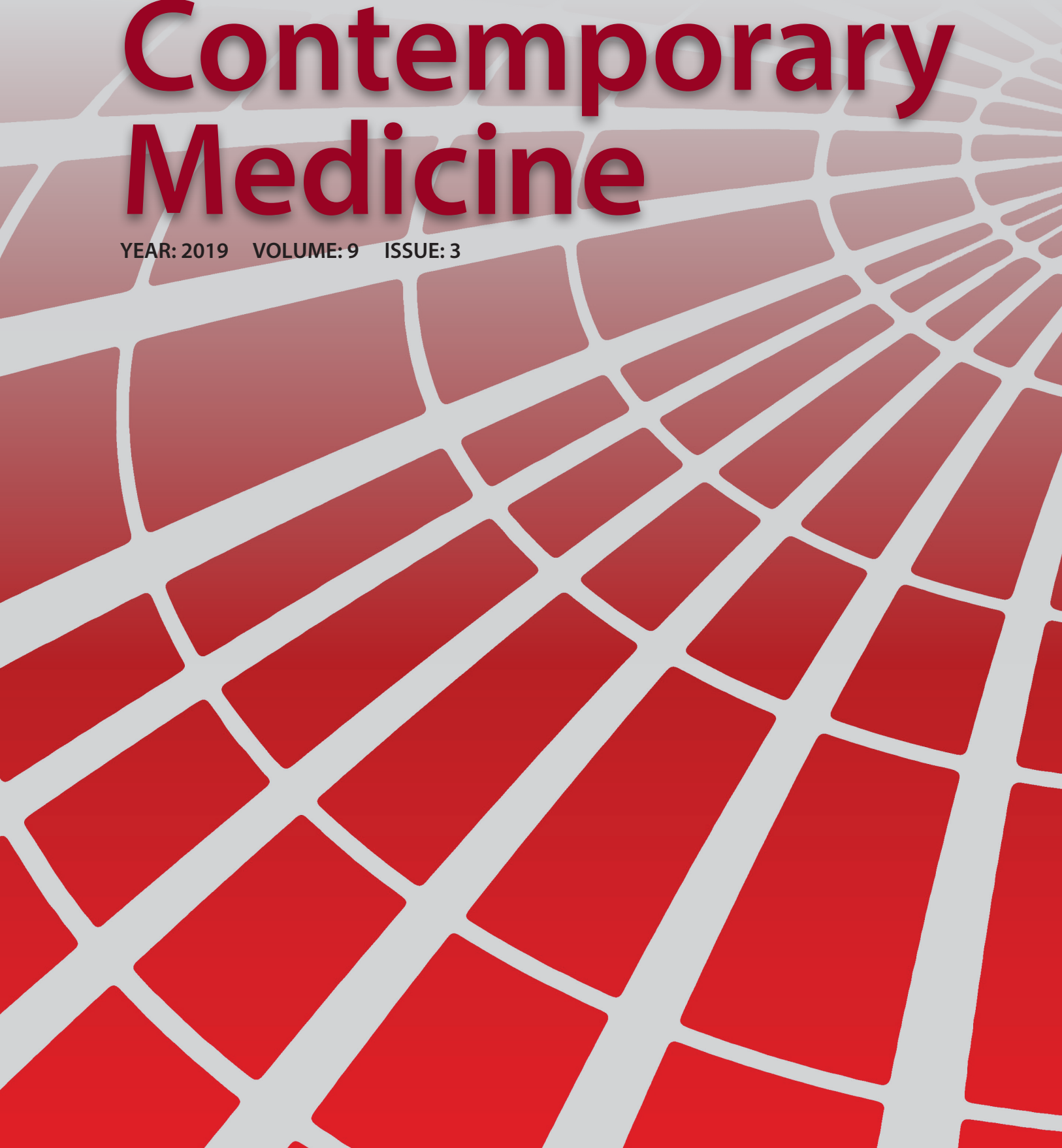


Journal of Contemporary Medicine

YEAR: 2019 VOLUME: 9 ISSUE: 3





EDITOR-IN-CHIEF Resul YILMAZ

ASSOCIATE EDITORS Fikret ERDEMİR

Mustafa ÖZÇETİN

Mustafa ALTAY

Atilla ŞENAYLI

ADVISORY BOARD

Hülya BAYIR, USA

Maciej BURA, Poland

Sancak YÜKSEL, USA

Ashrarur Rahman MITUL, Bagladesh

Yau Sui YU, Hong Kong

Mustafa ALTAY, Turkey

Zhiqiang LIU, England

Abid QAZI, Istanbul

Ahmet DEMİR, Turkey

Obehi H OKOJIE, Nijerya

Ilhama JAFARLI, King Fahad Med. City

Zafar ZAHEER, Pakistan

İsmail SARI, Turkey

İlknur BOSTANCI, Turkey

Yücel YAVUZ, Turkey

Ahmet BAYDIN, Turkey

Sevil ÇAYLI, Turkey

Nihal HATIPOĞLU, Turkey

Cengiz ÇOKLUK, Turkey

Atilla ŞENAYLI, Turkey

Keramettin AYDIN, Turkey

Ömer ERDEVE, Turkey

Bahtiyar DEMİRALP, Turkey

İbrahim TÜRKCÜER, Turkey

Mehmet ÇETİNKAYA, Turkey

Sebahattin VURUCU, Turkey

Mehmet Ali KURÇER, Turkey

Murat ERDOĞAN, Turkey

Metin AKBULUT, Turkey

VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2019

The Owner and Publishing Manager on behalf of
the Journal of Contemporary Medicine

Doç. 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: cagdastipdergisi@gmail.com

web: <http://www.jcontempmed.com>



JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE

Formerly Çağdaş Tıp Dergisi

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AIM AND SCOPE

Journal of Contemporary Medicine is published quarterly for four issues. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Journal of Contemporary Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

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.

All manuscripts are reviewed by the Editor, Associate Editor or a member of the Editorial Board. The Editor, Associate Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, the Associate Editor or Editorial Board member sends the article to the referee(s). 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 21 days, 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.

Journal of Contemporary Medicine 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

Patient anonymity should be preserved and all studies on patients must include a statement that informed consent and approval of ethical committee were obtained. Written permission from identifiable patients appearing in photographs (as in case reports) must be obtained by the author(s) and must be surface mailed or faxed to the Editorial Office.

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.jcontempmed.com

Original Articles should not exceed 3000 words and should



be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 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:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- 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 250 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, Aytekin 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



JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE

Formerly Çağdaş Tıp Dergisi

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. 931-13.

Journal article on the Internet

Aboud 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

Doç. 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

Çağdaş Tıp Dergisi

(Journal of Contemporary Medicine)

<http://www.jcontempmed.com>

e-posta: cagdastipdergisi@gmail.com

Checklist for Manuscripts

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

<http://www.jcontempmed.com>



YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Çağdaş Tıp Dergisi, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Çağdaş Tıp 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.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. 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 yayımlanması 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.

Çağdaş Tıp 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

Hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları mutlaka alınmalı, aydınlatılmış onam ile Etik Kurul onayı alındığı bilimsel yazının içinde belirtilmelidir. Fotoğraflarda yüzü belli olan hastalardan yazılı izin alınmalı ve Dergi Editörlüğüne posta ya da faks yoluyla iletilmelidir.

Çağdaş Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

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

Orijinal makaleler , 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.



Olgu Sunumu , “Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar” şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak 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 250 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

Çağdaş Tıp 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



JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE

Formerly Çağdaş Tıp Dergisi

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. I n: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

İnternet makalesi

Aboud 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

Doç. 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

Journal of Contemporary Medicine

(Çağdaş Tıp Dergisi)

<http://www.cagdastipdergisi.com>

e-posta: cagdastipdergisi@gmail.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)



CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

ORIGINAL ARTICLES

- Comparison of Pro-BNP levels and myocardial performance index before and after iron treatment in children with congenital cyanotic heart disease with iron deficiency anemia /**
Demir eksikliği anemisi olan doğumsal siyanotik kalp hastalıklı çocuklarda demir tedavisi öncesi ve sonrası pro-bnp düzeyleri ve miyokardiyal performans indekslerinin karşılaştırılması
Barutçu A, Erdem S, Demir F, Barutçu S, Leblebisatan G..... 197
- Possible protective effect of quercetin against oxidative stress in liver from metabolic syndrome rats /**
Metabolik sendromlu sıçanların karaciğerlerinde oksidatif strese karşı kuersetinin olası koruyucu etkisi
Bilginoğlu A..... 203
- Is higher mean platelet volume an additional predictive marker of oligohydramnios and polyhydramnios? /**
Yüksek ortalama trombosit hacmi oligohidramnios ve polihidramnios için ek bir prediktif belirteç midir?
Çetin Benli N, Mutlu S, Yıldız A, Benli AR..... 209
- Comparative evaluation of dural venous sinuses and cerebral veins using contrast-enhanced spoiled gradient recalled echo and time-of-flight magnetic resonance venography /** Dural venöz sinüsler ve serebral venlerin kontrastlı spoiled gradient recalled echo ve time-of-flight manyetik rezonans venografiler ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi
Deniz Ç, Gökçe E, Acu B, Kuyucu YE..... 214
- The evaluation of the effects of passive smoking on children's health with detection of urine cotinine levels /**
İdrar kotinin düzeylerinin tespiti ile pasif sigara maruziyetinin çocuk sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi
Kahvecioğlu D, Bostancı İ, Taşar MA, Dindar Badem N, Dallar YB..... 222
- Association between ABO blood group with Parkinson's disease /** ABO kan grubunun Parkinson hastalığı ile ilişkisi
Bulur O, Korucu O..... 227
- Skin prick test results in patients with chronic allergic rhinitis: Housewives are risky occupational group for the development of allergic rhinitis due to house dust mites /** Kronik alerjik rinitli hastalarda cilt prick test sonuçları: Ev hanımları ev tozu akarlarına bağlı alerjik rinit gelişimi için riskli meslek grubundadır
Özdemir T, Kasapoğlu B, Türkkani MH, Özdilekcan Ç, Erel F..... 230
- The effect of duloxetine on ECoG activity of absence-epilepsy model in WAG/Rij rats /**
Absans epilepsi modeli olan WAG/Rij sıçanlarda duloksetinin ECoG aktivitesi üzerine etkisi
Aygün H..... 235
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen üst solunum yolu patolojilerinin incelenmesi /**
Investigation of upper respiratory tract pathologies in neonatal intensive care unit
Konak M, Erdur Ö, Kılınc MY, Soylu H..... 241
- Bicarbonate may alters bacterial susceptibility to antibiotics by targeting *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* /** Bikarbonat, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibiyotiklerin duyarlılığını değiştirebilir
Kesici S, Demirci M, Kesici U..... 245



CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

ORIGINAL ARTICLES

- Acil serviste bilgisayarlı tomografi görüntüleme istemleri ne kadar etkin? /**
How effective are the computerized tomography imaging prompts in the emergency department?
Özkan Yıldız Ö, Eraybar S, Kaya H, Armağan E 249
- Tıkayıcı uyku apne sendromlu olgularda uyku MRG ve uyku endoskopisi bulgularının karşılaştırılması /**
Comparison of sleep mri and sleep endoscopy findings in patients with obstructive sleep apnea syndrome
Çağlayan V, Özçelik Korkmaz M, Civelek Ş 255
- Sternotomi kapatılmasında rijit fiksasyon yerine sadece aşırı kuvvet karşısında esneyebilen fiksasyon yönteminin bilinen yöntemlerle karşılaştırılması /**
Comparison of the sternotomy fixation methods: Stiff-rigid fixation vs. adjustable semi-elastic fixation for excessive forces: An experimental biomechanic study
Kabalcı M, Günal N, Bolat A, Dural K, Özpolat B, Akkoyunlu T 262
- Pediatristler için tanı ya da tedavisi zor deri lezyonları /**
Skin lesions difficult to diagnose or treat for pediatricians
Oğrum A..... 269
- Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli Acinetobacter ve Pseudomonas izolatlarında karbapenem direncinin araştırılması /**
Investigation of the carbapenem resistance in multi-drug resistant Acinetobacter and Pseudomonas isolates in intensive care units
Rağbetli C, Güdücüoğlu H, Parlak M..... 275
- Hatalı radikal mastoidektomi boşluğundaki inatçı otore problemini çözmek için yapılan timpanoplasti uygulaması /**
Application of tympanoplasty to solve the persistent otorrhea problem in the faulty radical mastoidectomy cavity
Kepekçi AH, Çelikyurt C..... 280
- Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri: 806 olgunun analizi /**
Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: Analysis of 806 cases
Elmacı AM, Dönmez Mİ..... 284
- Adölesanlarda kemik mineral dansite ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi /**
Evaluation of bone mineral density measurement results in adolescents
Konak M, Alp H..... 288
- Autism and vaccinations: Does google side with science? /**
Otizm ve aşilar: Google bilimin yanında mı?
Erden S, Nalbant K, Ferahkaya H..... 295
- CASE REPORT**
- Süt çocukluğu döneminde tanı alan Williams-Beuren sendromu vakası: Erken tanının önemi /**
The case of Williams-Beuren syndrome diagnosed in infancy: The importance of early diagnosis
Buğrul F, Duymuş F 301



Comparison of Pro-BNP levels and myocardial performance index before and after iron treatment in children with congenital cyanotic heart disease with iron deficiency anemia

Demir eksikliği anemisi olan doğumsal siyanotik kalp hastalıklı çocuklarda demir tedavisi öncesi ve sonrası pro-bnp düzeyleri ve miyokardiyal performans indekslerinin karşılaştırılması

Adnan Barutçu,¹ Sevcan Erdem,² Fadli Demir,² Saliha Barutçu,³ Göksel Leblebisatan⁴

¹Department of Pediatrics, Halfeti State Hospital, Şanlıurfa, Turkey

²Department of Pediatric Cardiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

³Department of Family Medicine, Halfeti State Hospital, Şanlıurfa, Turkey

⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

Abstract

Introduction: Our aim was to compare NT-proBNP levels and cardiac functions after iron therapy in children with congenital cyanotic heart disease who had iron deficiency anemia.

Methods: We included 40 children with pre-established cyanotic congenital heart disease and accompanying iron deficiency anemia, between the age of 6 months and 17 years, who were admitted to the outpatient clinic of Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology between September 2015 and March 2016. We recorded demographic data and performed following investigations: complete blood count, peripheral blood smear, reticulocyte count, measurement of serum iron levels, total iron-binding capacity, ferritin levels, transferrin saturation and NT-proBNP levels, and echocardiographic examination.

Results: There was a statistically significant increase in following laboratory parameters after iron therapy: hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, serum iron and ferritin, transferrin saturation and oxygen saturation. During the follow-up period, RDW and NT-proBNP levels were significantly decreased. In left ventricular tissue doppler; there was a significant difference in MPI measurements before and after treatment. There was no significant difference in other echocardiography findings.

Discussion and Conclusion: Iron therapy has improved cardiac functions in children with cyanotic congenital heart disease, and NT-proBNP levels can be used to evaluate the efficacy of treatment in the follow-up period

Keywords: Cyanotic congenital heart disease; echocardiography; iron deficiency anemia; NT-proBNP.

Özet

Amaç: Demir eksikliği anemisi olan doğumsal siyanotik kalp hastalıklı çocuklarda demir tedavisi sonrası NT-proBNP düzeyleri ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2015–Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, siyanotik doğuştan kalp hastalığı tanılı, demir eksikliği anemisi saptanan altı ay ile 17 yaşları arasındaki 40 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. Çeşitli sebeplerden dolayı 26 hasta ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Hastaların ilk geliş ve üçüncü ay kontrollerinde; demografik verileri, tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri, transferrin saturasyonları, NT-proBNP düzeyleri ve Eko bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların demir tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinde; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, demir, ferritin, transferin saturasyonu, oksijen saturasyonu değerleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır. RDW ve NT-proBNP düzeyleri yüksekliği kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür. Sol ventrikül doku dopplerinde; MPI ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer EKO bulgularında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Demir tedavisi sonrası siyanotik doğuştan kalp hastalıklı çocuklarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme saptanmış olup NT-proBNP takipte, tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Siyanotik doğuştan kalp hastalığı; ekokardiyografi; demir eksikliği anemisi; NT-proBNP.



The most common hematologic disease in childhood is iron deficiency anemia (IDA) characterized by insufficient hemoglobin synthesis due to iron deficiency.^[1] This is even more important because the blood circulation factors are affected in children with heart disease who have IDA, and the hemodynamics of normal circulation may vary, particularly in some heart diseases (e.g., complex cyanotic congenital heart diseases).

Normal hemoglobin levels indicate relative anemia in patients with congenital cyanotic heart disease (CCHD). In patients with CCHD with a hemoglobin level of 15 g/dL, IDA cannot be easily recognized and there may be an increase in clinical findings due to insufficient oxygenation. Although less cyanotic, these patients are usually more symptomatic. Due to iron deficiency, microspherocytic erythrocytes with higher deformability and rigidity are produced instead of bi-concave resistant erythrocytes. A decrease in hemoglobin concentration causes further increase in blood viscosity. In order to transport oxygen to the tissues, there is a right shift of the oxygen-hemoglobin curve, but with a decrease in pulmonary affinity for oxygen.^[2] Severe iron deficiency can produce ventricular dysfunction and overt heart failure.

Brain (B-type) natriuretic peptide (BNP) is sensitive to changes in ventricular function. It is also a ventricular hormone that is a specific determinant of these changes. An effective treatment for heart failure is known to decrease serum BNP levels. The reduction in ventricular load with a suitable treatment also reduces wall tension and BNP levels. As a result, BNP is an important neurohumoral marker for the diagnosis and treatment of acute heart failure and for the evaluation of treatment success.^[3-5]

In our study, we aimed to prospectively collect the data of children with CCHD who have IDA and to make a comparative evaluation for iron parameters, cardiac functions and BNP levels before and after 3 months of therapy.

This study is expected to shed light on the importance of NT-proBNP levels in the management and follow-up of IDA, which may cause mortality and morbidity in patients with CCHD, to determine the effect of iron therapy on cardiac functions in children with CCHD who have IDA, to identify the role of iron therapy in the follow-up of these patients, and to lead to a reduction in the complications and associated mortality and morbidity of iron deficiency.

Materials and Method

This prospective study was carried out to investigate the effect of iron therapy on cardiac functions in children with CCHD who had no clinical heart failure, between the age of 6 months to 17 years, who have IDA and were admitted to Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, between September 2015 and March 2016. Forty children who met the inclusion criteria were enrolled in the study. The patients were excluded from the study if they had bleeding symptoms leading to anemia, received blood transfusion

in the previous week, received iron therapy in the last three months and had an infection in the last month. In addition, patients who were diagnosed with CCHD, but were scheduled for operation during the evaluation period (less than three months), and who did not want to participate in the study were excluded from the study.

We excluded a total of fourteen patients, including five patients who did not participate in regular follow-ups, four patients who did not use regular medication, two patients who could not continue treatment due to side effects, one patient who died during follow-up, and two patients who had undergone emergent operation and received blood transfusions during follow-up. Therefore, 26 patients were included in the study and their results were evaluated.

Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine on 06 March 2015. The parents of all patients were informed about the purpose of the study and their verbal and written consent was obtained.

The data including age, gender, weight, height, pulse rate, oxygen saturation measured by pulse oximetry and blood pressure were recorded by a pediatric cardiology nurse at the first admission and at the third month follow-up. In addition, a detailed physical examination was performed.

Transthoracic echocardiography was performed using a Philips EPIQ 7 ultrasound system (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) with multifrequency transducers (3–5 MHz). Initially, routine diagnostic imaging was performed. Myocardial performance index (MPI) by tissue Doppler imaging, was calculated as the sum of isovolumic contraction time (ICT) and isovolumic relaxation time (IRT) divided by ventricular ejection time (ET).

The patients with IDA, bivalent oral iron preparations (5 mg/kg/day in two equally divided doses) were commenced. Parents were instructed to administer iron treatment on an empty stomach half an hour before meals and were informed about the use, maintenance and side effects of iron preparations. Laboratory and clinical examinations were repeated after 3 months.

Statistical analysis

The data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0. McNemar-Bowker test was used for the pre- and post-evaluation of categorical measurement data. The Kolmogorov–Smirnov probability test was used to determine the normal distribution of numerical data. Wilcoxon Signed Rank test was used to compare two dependent numerical data with non-normal distribution. The Kruskal-Wallis test was used for general comparison of non-normal distributed numerical data among more than two groups. The level of statistical significance was set at 0.05 in all tests.

Results

There were 26 patients with CCHD who had IDA included in our study. The age range of the patients was between 6

Table 1. Laboratory findings before and after treatment of iron deficiency anemia

Number (n=26)	Day						p
	Day 0			Day 90			
	Mean±SD	Median	Range	Mean±SD	Median	Range	
Hb (g/dL)	15.2±1.9	15.1	(10.3–18.5)	16.7±1.9	17.1	(12.5–21.3)	<0.001
Htc (%)	47.6±5.3	48.3	(33.6–58.4)	50.2±5.1	50.3	(38.9–62.2)	<0.001
MCV (fl)	78.9±7.8	79.9	(62.8–94.6)	81.8±5.8	81.5	(69.7–91.1)	0.002
MCHC (g/dL)	31.4±2.0	318.0	(24.9–343.0)	32.9±2.0	33.3	(24.9–35.8)	<0.001
RDW (%)	17.0±2.9	16.2	(12.7–24.5)	15.2±2.0	14.6	(12.9–22.5)	0.001
Iron (ug/dL)	60.0±32.4	54.0	(16.0–139.0)	123.8±66.6	112.5	(29.0–30.0)	<0.001
TIBC (ug/dL)	441.3±75.2	421.5	(338.0–567.0)	362.0±52.3	353.0	(280.0–485.0)	<0.001
Transferrin saturation (%)	13.8±7.8	13.1	(4.3–30.4)	34.7±19.4	31.6	(9.0–86.4)	<0.001
Ferritin (ng/dL)	9.5±2.5	10.5	(3.5–12.0)	60.6±53.1	40.8	(13.0–254.0)	<0.001
Oxygen saturation (%)	81.6±6.1	83.5	(69.0–89.0)	83.9±5.6	85.5	(73.0–93.0)	<0.001
Pro-BNP (pg/ml)	285.0±270.8	204.2	(76.6–1272.0)	236.2±231.2	149.1	(61.5–1090.0)	0.012

Table 2. Myocardial performance index of the ventricles

	Day						p
	Day 0			Day 90			
	Mean±SD	Median	Range	Mean±SD	Median	Range	
RV - IRT (ms)	47.7±14.5	40.0	30.0–77.0	50.1±13.8	42.0	35.0–75.0	0.475
RV - ICT (ms)	48.8±8.8	50.0	26.0–61.0	48.5±8.2	50.0	30.0–63.0	0.692
RV - ET (ms)	255.5±35.0	248.0	214.0–310.0	252.4±40.2	240.0	198.0–320.0	0.529
RV - MPI	0.37±0.06	0.38	0.25–0.49	0.39±0.10	0.38	0.26–0.66	0.651
LV - IRT (ms)	46.4±12.7	43.0	29.0–79.0	45.8±8.9	42.0	35.0–68.0	0.887
LV - ICT (ms)	51.8±11.0	50.0	34.0–82.0	49.0±7.6	48.0	35.0–65.0	0.195
LV - ET (ms)	249.2±40.7	238.0	156.0–330.0	256.9±38.4	245.0	170.0–330.0	0.022
LV - MPI	0.39±0.07	0.38	(0.31–0.63)	0.37±0.06	0.36	(0.30–0.60)	0.004

RV: Right ventricle; LV: Left ventricle; ICT: Isovolumic contraction time; IRT: Isovolumic relaxation time; ET: Ejection time; MPI: Myocardial performance index.

months and 17 years, with a mean age of 52.7±54.6 (median: 34.5) months. Fourteen of the patients were female and 12 were male.

In our study, pre- and post-treatment laboratory values were examined on days 0 and 90. Accordingly, there was a statistically significant increase in hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, serum iron, serum ferritin, transferrin saturation and oxygen saturation values. A comparison of all laboratory values on days 0 and 90 showed a p value of 0.002 for MCV, but showed a p value of <0.001 for remaining parameters (Table 1).

In our study, mean NT-proBNP levels at first visit and after the treatment were 285.0±270.8 pg/ml and 236.2±231.2 pg/ml, respectively, with a p value of 0.012. The results were statistically significant (Table 1).

Reticulocyte counts were performed on day 0 and at post-treatment 7th day to evaluate the efficacy of iron therapy. There was a statistically significant increase in reticulocyte

counts from day 0 to day 7, with a p value of <0.001.

Nineteen of the patients had univentricular physiology (11 patients had right ventricular (RV) dominant, 8 had left ventricular (LV) dominant), and 7 biventricular physiology. None of the patients had evidence of heart failure by physical examination or routine diagnostic imaging by echocardiography. Twelve patients had no atrioventricular (AV) valve regurgitation, 7 had mild and 7 had moderate regurgitation.

No significant differences were found between the IRT, ICT, ET and MPI parameters of the patients with RV dominance (p>0.05). However, there was a significant difference between ET and MPI values of the left ventricle on days 0 and 90 (p<0.05) (Table 2).

Discussion

Congenital heart diseases (CHD) are the most common cardiac malformations of fetal and neonatal periods, which represent a heterogeneous group of defects with a lesser known

cause. In other words, CHD includes congenital structural or functional abnormalities in the cardiovascular system, which can be defined at birth or later.^[6,7] The frequency of congenital heart diseases is known to be approximately 0.5-0.8% of all live births.^[8-10]

Iron deficiency anemia is not only a condition affecting the hematological system, but also a clinical condition that may lead to multisystemic disorders.^[11-13] It is known that anemia has a negative effect on cardiovascular system and hemodynamics and long-term severe anemia can lead to congestive heart failure.^[14]

In our study, there were 26 patients with CCHD who had IDA. The age range of the patients was between 6 months and 17 years, with a mean age of 57.7 ± 54.6 months. These patients were evaluated during routine outpatient visits. Of the patients, 46.1% were male and 53.9% were female.

The literature review showed no gender difference for congenital heart defects. However, there is a known relationship between certain types of diseases and genders. The frequency of severe, especially cyanotic and complex heart defects was higher in males, whereas the frequency of less severe defects was higher in females. A study has shown that the frequency of double-outlet right ventricle, hypoplastic left heart syndrome, transposition of the great vessels and aortic stenosis was almost two times higher, and of pulmonary atresia and tricuspid atresia was approximately one and a half times higher in males than females. The prevalence of less severe defects, including atrial septal defect, PDA and AVSD, was higher in women.^[15-18] In our study, nineteen of the patients had univentricular physiology (11 patients had right ventricular (RV) dominant, 8 had left ventricular (LV) dominant), and 7 biventricular physiology. The number of patients was not sufficient to demonstrate this relationship between heart pathologies and gender.

In this study, hemoglobin and hematocrit levels were found to be higher than age-expected values of the patients. This is a natural result of the expected secondary erythrocytosis in cyanotic patients. Serum ferritin levels were measured to determine iron deficiency in our patients. Additionally, serum transferrin saturation was calculated to support the diagnosis.

Onur et al.,^[19] in their study on 44 children with CCHD, found iron deficiency in 28 patients by measuring serum ferritin levels and administered oral iron treatment in these patients. However, 16 patients were followed-up without any treatment. Three months later, the laboratory analysis showed a decrease in Hb, Hct and ferritin values in the untreated group. Onur et al. included children aged between 6 and 48 months, which is the period with the highest physiological iron requirement. Therefore, there may be a higher need for iron in this age group due to secondary erythrocytosis. However, although this study included children over two years of age, laboratory studies showed a decrease in iron and ferritin levels even after three months in patients not receiving iron treatment. For all patients, Hb, Htc, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, SI, TIBC, TS and SF levels were studied at baseline and

at the end of 3rd month. In conclusion, the prevalence of iron deficiency was found to be 63.6% in 44 children with CCHD. In patients with iron deficiency, three months of iron therapy resulted in an increase in Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW, SI, TIBC and SF levels. These results were comparable with the results of our study. In patients with adequate iron levels, MCV, MCH, RDW, SI, TIBC and SF levels were normal at baseline, but at the end of the 3-month follow-up, they reached levels consistent with iron deficiency. In this study, it was emphasized that it is possible to diagnose iron deficiency in children with CCHD by complete blood count, or even by measuring only RDW, MCV and MCH levels, and that these patients should be given iron prophylaxis even without iron deficiency.

All of the 26 patients in our study had IDA. In our study, laboratory studies found significantly lower MCHC, TS, MCV values, but significantly higher RDW and TIBC values. Our results were comparable with the results of other study that have addressed this issue.^[19] In the present study, lower levels of MCHC and MCV and higher levels of RDW were correlated with lower ferritin levels.

In our study, we measured NT-proBNP levels in order to determine the effect of iron deficiency on myocardium in children with CCHD who had IDA, and tried to determine the role of NT-proBNP in clinical practice. In our study, the mean NT-proBNP levels at first visit and after treatment were 285.0 ± 270.0 (mean 204.2) pg/ml and 236.2 ± 231.2 (mean 149,1) pg/ml, respectively, with a p value of 0.012. There was a statistically significant decrease in NT-proBNP levels.

Literature review showed a limited number of studies on NT-proBNP as a marker of myocardial involvement in children with anemia. Nybo et al.,^[20] in their study including 6238 adult patients, and Willis et al.,^[21] in their study including 209 adult patients with no evidence of heart failure, reported that NT-proBNP levels in patients with anemia were higher than those without anemia. They emphasized that, despite lower concentrations of Hb in females, NT-proBNP levels in females were not as high as in male patients. Arati et al.^[22] found a negative correlation between hemoglobin levels and serum NT-proBNP levels in 809 adult patients without heart failure. Mika et al.^[23] found a negative correlation between plasma BNP levels and Hb levels in 1036 healthy adults.

A study conducted in 2010 in Inonu University, Faculty of Medicine divided the patients with iron deficiency anemia into three groups as mild, moderate and severe, based on the Ross classification for heart failure, and made a comparison between these groups. There was a statistically significant negative correlation between pre-treatment NT-proBNP and Hb levels in the patient group ($p=0.004$). The comparison of pre-treatment and post-treatment NT-proBNP levels in the patient group showed a decrease in NT-proBNP levels inversely with the increase in Hb levels after treatment ($p=0.0001$).^[24]

The results of all these studies are consistent with our results and support the decrease in NT-proBNP levels with increasing

Hb concentrations after treatment. Although our patients had no clinical evidence of congestive heart failure, it was thought that NT-proBNP levels decreased as a result of treatment of the negative effects of iron deficiency on myocardium.

Echocardiography is the most important diagnostic modality for ventricular dysfunction in heart failure. It is not technically correct to evaluate the systolic functions of heart with standard echocardiographic methods in CHD patients with single ventricular physiology. However, MPI by tissue Doppler imaging can be used in these patients because it is not affected by the geometric shape of the ventricle since it is the ratio of time intervals. It evaluates both systolic and diastolic functions of the ventricles. Because the age ranges of the patients included in the study were different and the anatomical heart structures were very complex, the Simpson method could not be used for measurements. This is one of the limitations of the study. In our study, there was no significant difference between 0th day and 90th day in right ventricular measurements. In left ventricular parameters; there was a significant difference between the 0th and 90th days of MPI measurements ($p < 0.05$). MPI is a good indicator of the assessment of cardiac function and is an important and easy to determine parameter that provides information for clinical course and prognosis. Although there was no statistically significant difference in right ventricular physiology in our study, with iron therapy MPI was better in patients with left ventricular physiology.

Groenning et al.^[25] found that serum NT-proBNP measurement in adult patients with heart failure was a stronger marker than the classical echocardiographic parameters for demonstrating left ventricular dysfunction. In our study, no statistically significant correlation was found between echocardiographic parameters and NT-proBNP levels. The higher serum NT-proBNP levels of patients before treatment was considered to be the biochemical reflection of changes in the histological level that we could not detect clinically and with echocardiography. It can be concluded that NT-proBNP measurement can detect early myocardial involvement in which echocardiographic parameters are not affected.

In conclusion, our study evaluating children with CCHD who have IDA suggests that iron therapy improves cardiac symptoms and that IDA should not be missed in patients with CCHD. Evaluation of children with CCHD who have IDA should be performed considering that their laboratory findings may differ from children without heart disease. In our study, the relatively low number of patients could be considered as the limitation of our study. Measurement of NT-proBNP levels, which show a significant decrease after iron therapy, can be used more frequently in follow-up. However, more extensive and prospective studies are needed to make more accurate judgments.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine on 06 March 2015 with Decision No: 40/15).

Informed Consent: The parents of all patients were informed about the purpose of the study and their verbal and written consent was obtained.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

- Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2008:521–570.
- Perloff JK, Roseve MH. Adults with cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *Ann Intern Med.* 1988;109:406–413.
- Gershwin K. Davis, Fiona Bamforth, Amrita Sarpal, Frank Dicke, Yacov Rabi, Martha E. Lyon: B- type natriuretic peptide in pediatrics. *Clinical Biochemistry* 39. 2006;600–605.
- Amıram Nir, MD, and Nadera Nasser, MD. Clinical Value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology *Journal of Cardiac Failure.* 2005;11:5.
- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:(12)1890–1900.
- Candan I, Oral D. *Cardiology.* Ankara: Antıp Inc.- Baran Offset, 2002.
- Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, Martina L, Santoro M, Santoro G. Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. *J Cardiovasc. Med.* 2008;9(4):368–374.
- Bernstein D. Epidemiology and genetic basis of congenital heart disease. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed, Philadelphia: Saunders, 2004.
- Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, 5th ed., Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 1999.
- Goel M, Shome DK, Singh ZN, Bhattacharjee J, Khalil A. Hemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J,* 2000; 52(5):559–63.
- Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations, *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:225–283.
- Gümrük F, Altay Ç. Iron metabolism and iron deficiency anemia. In: Özalp I (ed). *KATKI Journal of Pediatrics* 1995;3(16):265–87.
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(2):568–80.
- Celkan T, Apak H, Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M, Yüksel L, Yıldız I. Prevention and treatment of iron deficiency anemia. *Turkish Archive of Pediatrics.* 2000;35(4):226–231.
- Gürkan B. Evaluation of congenital heart diseases. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). *Turkish Neonatology Society, The Book of Neonatology, 1st edition.* Ankara: Alp Offset; 2004.
- Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediat. Cardiol* 19 2004;1: p.5–13.
- Rosenthal G. Prevalence of congenital heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology, 2nd ed. Vol II.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
- Samane M. Boy/girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 15. 1994;53–57.
- Onur CB, Sipahi T, Tavil B, Karademir S, Yoney A. Diagnosing iron deficiency in cyanotic heart disease. *Indian J Pediat.*

- 2003;70(1):29–31.
20. Nybo M, Benn M, Mogelvang R, Jensen JS, Schnohr P, Rehfeld JF, Goetze JP Impact of hemoglobin on plasma pro-B-type natriuretic peptide concentrations in the general population. *Clin Chem*. 2007 Nov; 53(11):1921–7. Epub 2007 Sep 14.
 21. Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin chim acta* 2005;358:175–81.
 22. Arati SD, Kirsten BD, Michael G. Association Between Anemia and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide (NT-proBNP): Findings from the Heart and Soul Study. *European Journal of Heart Failure* 9 2007;886–891.
 23. Mika M, Takeshi T, Yoshiro N, Masaaki LK. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J* 2008;49:577–586.
 24. Tekin Nas, S. Clinical significance of serum nt-probnp levels in the diagnosis of heart failure and follow-up of treatment in children with iron deficiency anemia. Inonu University, Faculty of Medicine 2010:1–141.
 25. Groenning BA, Nilson JC, Sondergaard L. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am heart J* 2002;143:923–9.



Possible protective effect of quercetin against oxidative stress in liver from metabolic syndrome rats

Metabolik sendromlu sıçanların karaciğerlerinde oksidatif strese karşı kuersetinin olası koruyucu etkisi

Ayça Bilginoğlu

Department of Biophysics, Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is linked to a type of type 2 diabetes mellitus associated with high glucose level and insulin resistance. Thioredoxin-1 (TRX-1) is localized in the cytoplasm and the mitochondria and controls cellular reactive oxygen species. The purpose of this study is to examine the relation between MS and oxidative stress, and effect of quercetin on oxidative stress via TRX-1 in liver of MS rats.

Methods: Male Wistar rats (200–250g in weight) were used. They were divided three groups. Control group, MS group receiving (935 mM sucrose in drinking water) and quercetin treated (15 mg/kg/day, administered by gavage) MS group. Protein level of TRX-1 was determined by Western blot.

Results: Aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), levels increased in MS group as compared with the Con group. Total-antioxidant-status (TAS), superoxide-dismutase (SOD), and glutathione-peroxidase (GSH-Px) levels decreased in MS group when compared to Con group. Total-oxidant-status (TOS) levels increased in MS group as compared with the Con group. Triglycerides, total-cholesterol and LDL-cholesterol increased in MS group when compared with the Con group. TRX-1 level decreased in MS group and TRX-1 activity was lower in MS group than Con group.

Discussion and Conclusion: Treatment of quercetin decreased AST, ALT, LDH, and TOS levels while it increased GSH-Px, SOD, and TAS levels. Also, lipid profile changed with quercetin. In conclusion, treatment of quercetin significantly increased TRX-1 level and activity of TRX-1 in MS group. These data suggest that elevated oxidative stress in liver of MS may be reduced by quercetin.

Keywords: Insulin resistance; liver; metabolic syndrome; oxidative stress; quercetin.

Özet

Amaç: Metabolik sendrom (MS), yüksek şeker düzeyi ve insülin direnci ile ilişkilendirilen tip 2 diyabetin tipine bağlıdır. Tioredoksin-1 (TRX-1) sitoplazma ve mitokondride yerleşmiştir ve hücrel reaktif oksijen türlerini kontrol eder. Bu çalışmanın amacı, MS sıçanların karaciğerinde, MS ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ve kuersetinin TRX-1 bağlantılı oksidatif stres üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erkek Wistar sıçanlar (200–250g ağırlığında) kullanıldı. Üç gruba ayrıldılar. Kontrol grup, MS grup (935 mM sükröz içeren içme suyu) ve kuersetin uygulanmış (15 mg/kg/gün, gavaj ile) MS grup. TRX-1 protein seviyesi Western blot ile belirlenmiştir.

Bulgular: MS grubundaki aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri Kon grubu ile karşılaştırıldığında arttı. MS grubundaki toplam-antioksidan-durumu (TAS), süperoksit-dizmutaz (SOD), ve glutatyon-peroksidaz (GSH-Px) seviyeleri Kon grubu ile karşılaştırıldığında azaldı. MS grubundaki toplam-oksidan-durumu (TOS) seviyesi Kon grubu ile karşılaştırıldığında azaldı. MS grubundaki trigliserit, toplam-kolesterol ve LDL-kolesterol Kon grubu ile karşılaştırıldığında arttı. MS grubundaki TRX-1 seviyesi Kon grubu ile karşılaştırıldığında azalırken TRX-1 aktivitesi ise düştü.

Sonuç: Kuersetin tedavisi AST, ALT, LDH, ve TOS seviyelerini azaltırken GSH-Px, SOD, ve TAS seviyelerini artırdı. Ayrıca, yağ profili de kuersetin ile değişti. Sonuç olarak, Kuersetin tedavisi, MS grubundaki TRX-1 seviyesini ve aktivitesini önemli derecede artırdı. Bu veriler MS karaciğerinde artmış olan oksidatif stresin kuersetin ile azalabildiğini ileri sürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İnsülin direnci; karaciğer; metabolik sendrom; kuersetin; oksidatif stres.



Metabolic syndrome (MS) is a medical disorder that is linked to insulin resistance, overweight, adiposity, hypertriglyceridemia.^[1] MS is also associated with oxidative stress which reflects an imbalance between the production and inactivation of reactive oxygen species.^[2]

Oxidative stress is resulted by when reactive forms of oxygen would produce faster than they could be neutralized by antioxidants.^[3] Also, oxidative stress can produce an alteration of protein and nucleic acid structure, damage to membrane ion transport and permeability, destruction of the cells by lipid peroxidation.^[4] In chronic hyperglycemia, there is a depletion of the activity of the antioxidative defense system. Thus it promotes free radical generation.^[5,6]

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may progress to cirrhosis and its complications. The pathogenesis of cellular injury and steatosis is thought to be related mostly to insulin resistance and oxidative stress. Moreover, lots of studies reported that nonalcoholic fatty liver disease precedes and is a risk factor for the future development of the MS.^[7,8]

Quercetin, a natural flavonoid, is a compound with antioxidant and anti-inflammatory activity.^[9] Quercetin, like other flavonoids, acts as a quencher for reactive oxygen species generated by any physical or chemical action.^[10] Xanthine oxidase and lipid peroxidation are inhibited by quercetin.^[11]

Thioredoxin (TRX) system maintains proteins in a reduced state under physiological conditions and modulates the physiological function of proteins which are susceptible to oxidation.^[12] TRX is characterized by the presence of three conserved prolines. This proline is the key residue that determines the reducing power of TRX and replacing it by a serine or a threonine has a dramatic effect on the redox and stability properties of the protein.^[13] Cellular protection against oxidative damage of proteins involves the activity of TRX-1 system.^[14]

The aim of this present study was to evaluate the beneficial and preventive effects of quercetin on oxidative stress and TRX-1 in liver tissues of MS rats.

Materials and Method

Animals and induction of metabolic syndrome

Three-months-old male Wistar Albino rats (200–250g) were used and maintained under standardized conditions (12-hour (h) light/ dark cycle, 24±2°C, 35–60% humidity). Female hormones may protect the animals from the oxidative stress of MS. So in the present study, we used male rats.^[15] Rats were fed with standard laboratory chow (dietary composition of rat diet contained (as percentage): torula yeast 30.0, corn oil 2.0, sucrose 59.0, DL-methionine 0.3 and AIN-76 TM mineral mixture 5.0 and AIN-76 TM vitamin mixture 1.0 with digestible energy 12.59 MJ/kg from Horland Tekland, Madison, WI, USA) with free access to water. At the end of the experimental period, animals were anesthetized after being deprived of food for 12 h. The animals were randomly divided into the three groups consisting of 8 rats each. Control group (Con) received

standard laboratory diet and drinking water. Metabolic syndrome induced group (MS) received 32% sucrose (935 mM) including drinking water for 20 weeks.^[16] Quercetin treated MS group (MS-Q) received quercetin treatment (15 mg/kg/day, via oral gavage, Sigma) for two weeks at the end of the 18th weeks of MS group. Quercetin was dissolved in corn oil. Homeostatic model assessment (HOMA) is a method for assessing β -cell function and insulin resistance (IR) from basal (fasting) glucose and insulin concentrations. HOMA-IR is calculated using following formula: HOMA-IR=fasting blood glucose (mmol/L) x fasting insulin (mU/L)/22.5. HOMA- β is calculated using following formula: HOMA- β =[20 x fasting insulin (mU/L)]/[fasting glucose (mmol/L)–3.5].^[17,18] The units used according to IU (International units of system). Insulin was measured using commercial kits (Cayman). All animal procedures and experiments described in present study were approved by the Animal Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (2015-2-37).

Tissue homogenization

Livers were homogenized with a motor-driven teflon to glass homogenizer in cold (mM) TrisHCl 20 (pH 7.4), NaCl 150, KCl 2, EDTA 2, DTT 0.5, protease inhibitor cocktail 100, PMSF 0.4 and 2% NP-40. And then centrifugation step was done to separate the cell membrane and cytosol. Protein content of cytosol was used in biochemical assays and western blot measurement.

Biochemical assays

After homogenization of liver tissues, protein content was analyzed using the Bradford method (Bio-Rad), and bovine serum albumin was used as the standard. Then, important enzymes such as aspartate aminotransferase (AST) (Biovision), alanine transaminase (ALT) (Biovision), lactate dehydrogenase (LDH) (Cusabio), total-antioxidant-status (TAS) (Rel assay diagnostics), and total -oxidant-status (TOS) (Rel assay diagnostics) were measured using commercial kits. Triglycerides were measured using commercial kits (Cayman). Serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels were analyzed with a Cobas C 6000 autoanalyzer. Superoxide-dismutase (SOD) was estimated by the enzymatic methods.^[19] Briefly, the principle of SOD activity determination method was based on the inhibition of nitroblue tetrazolium reduction by the xanthine-xanthine oxidase system as a superoxide radical generator. One unit of SOD was defined as the enzyme activity causing 50% inhibition in the nitroblue tetrazolium reduction rate. Glutathione-peroxidase (GSH-Px) was estimated by the enzymatic methods.^[20] Briefly, GSH-Px as measured by the enzymatic reaction, which was initiated by addition of H₂O₂ (Sigma-Aldrich) to the reaction mixture containing reduced glutathione, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH, Sigma-Aldrich), and glutathione reductase (Sigma-Aldrich). The change in the absorbance at 340 nm was monitored using a spectrophotometer (Amersham Biosciences and Cayman Chemical, Ann Arbor, Mich., USA).

Table 1. Characteristics of experimental animals

	Con (n=8)	MS (n=8)	MS-Q (n=8)
Body weight (g)	353.4±15.2	455.4±7.3 ^a	420.5±13.4 ^a
Blood glucose (mg/dL)	139.3 ±12.1	365.3±35.4 ^a	280.4±33.2 ^a
Insulin (ng/ml)	1.49±0.3	3.41±0.1 ^a	2.25±0.2 ^a
HOMA-IR	9.43±1.2	26.4±2.3 ^a	17.4±1.3 ^a
HOMA-β	0.54±0.07	0.44±0.04	0.47±0.06

All parameters were expressed as mean±standard error (S.E.M.). Con: Control; MS: Metabolic syndrome; MS-Q: Quercetin treated metabolic syndrome group; n: Number of rat for each group; HOMA: Homeostatic model assessment; IR: Insulin resistance; ^ap<0.05 vs. Con.

Thioredoxin-1 (TRX-1) protein level and activity

Protein level of thioredoxin-1 (TRX-1) was determined by Western blot. Shortly, equal amount of proteins (20 µg) from samples were loaded and separated on 10 % sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis under reducing conditions. After electrophoresis (150 V, 1.5 h), the samples were electro blotted onto a PVDF membrane (20 V, 2 h). TRX-1 contents in the samples were identified using anti-TRX-1 (12 kD, 1/1000, rabbit, Abcam) antibody. Immunoreactive protein bands were visualized using the ECL plus detection system. TRX-1 protein levels in liver tissues normalized according to the β-actin levels in liver tissues from experimental group. TRX-1 activity was measured using commercial kit (Elabscience).

Chemicals

Unless specified, the reagents used were obtained from Sigma–Aldrich Chemie (Steinheim, Germany). Molecular weight markers and PVDF membranes were purchased from Bio-Rad. To detect proteins with Western blotting, we used ECL Plus reagents, purchased from GE Healthcare.

Statistical analysis

All parameters were expressed as mean±standard error of mean (S.E.M.). Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance followed by Bonferroni post-hoc analysis. The p values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

At the end of the 20th weeks of experimental period, compared with control rats, the sucrose-fed rats exhibited several characteristics of MS, including central obesity, adiposity, insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia. MS group blood glucose level was increased significantly approximately 2.5 fold compared with Con group (Table 1). Furthermore, these group rats gain weight, increase food and water intake, also increase adiposity during experimental period. Quercetin didn't affect the food intake of treated rats but the steatosis of liver was observed lower in MS-Q group. Serum insulin level of MS group increased significantly approximately

Table 2. Effect of quercetin on AST, ALT, LDH levels in liver tissues of male rats

	Con (n=8)	MS (n=8)	MS-Q (n=8)
AST (U/L)	56.3±9.3	197.3±15.4 ^a	147.4±12.5 ^a
ALT (U/L)	27.3±6.5	113.4±9.5 ^a	86.2±7.4 ^a
LDH (U/L)	420.5±36.4	793.5±58.1 ^a	635.4±35.2 ^a

All parameters were expressed as mean±standard error (S.E.M.). Con: Control; MS: Metabolic syndrome; MS-Q: Quercetin treated metabolic syndrome group; n: number of rat for each group; AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine transaminase; LDH: Lactate dehydrogenase; ^ap<0.05 vs. Con.

2.0 fold compared with Con group. The other marker of MS, HOMA (homeostasis model of assessment) index, for measuring insulin resistance increased compared with the Con group. The serum insulin level of MS-Q group significantly increased compared with Con group (Table 1).

Table 2 showed that AST level significantly increased approximately 3.5 fold in MS as compared to the Con group. MS-Q group showed increases in AST level approximately 4.0 fold as compared with the Con group. The level of ALT increased in MS as compared to the Con group. The level of ALT decreased (not significantly) in quercetin treatment from MS group as compared to the MS group. In MS group, the LDH level significantly increased as compared to the Con group. Quercetin treatment reduced (not significantly) the LDH level in MS group as compared with the MS group.

Figure 1A represents SOD as a graph in tissues of liver. SOD in MS group decreased (approximately 1.5 fold) as compared to the Con group. Quercetin treatment significantly increased the level of SOD in liver as compared to the MS group. GSH-Px level was shown as a graph in Figure 1B. GSH-Px level significantly decreased (approximately 1.8 fold) in MS group as compared to the Con group. Treatment of quercetin significantly decreased GSH-Px level in MS group. The activities of TAS in MS and MS-Q group in liver tissues showed in Figure 1C. TAS level was significantly decreased (approximately 2.0 fold) in MS as compared to the Con group. Quercetin treatment significantly increased the activities of TAS in liver as compared to the MS rat. The activities of TOS were shown as a graph in Figure 1D in liver tissues. MS group showed significantly increased levels of TOS (approximately 1.5 fold) as compared to the Con group. Quercetin treatment restored these elevated TOS levels in liver tissues of MS but it wasn't significantly.

The effects of quercetin treatment on triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol in the serum of control and MS groups were listed in Table 3. MS group showed significantly an increase in triglycerides (approximately 1.5 fold), total cholesterol (approximately 1.2 fold) and LDL-cholesterol (approximately 3.4 fold) as compared to the Con group. There was a significant decrease in the HDL-cholesterol level (approximately 1.8 fold) in the MS group as compared to the Con group. MS-Q group did not show any

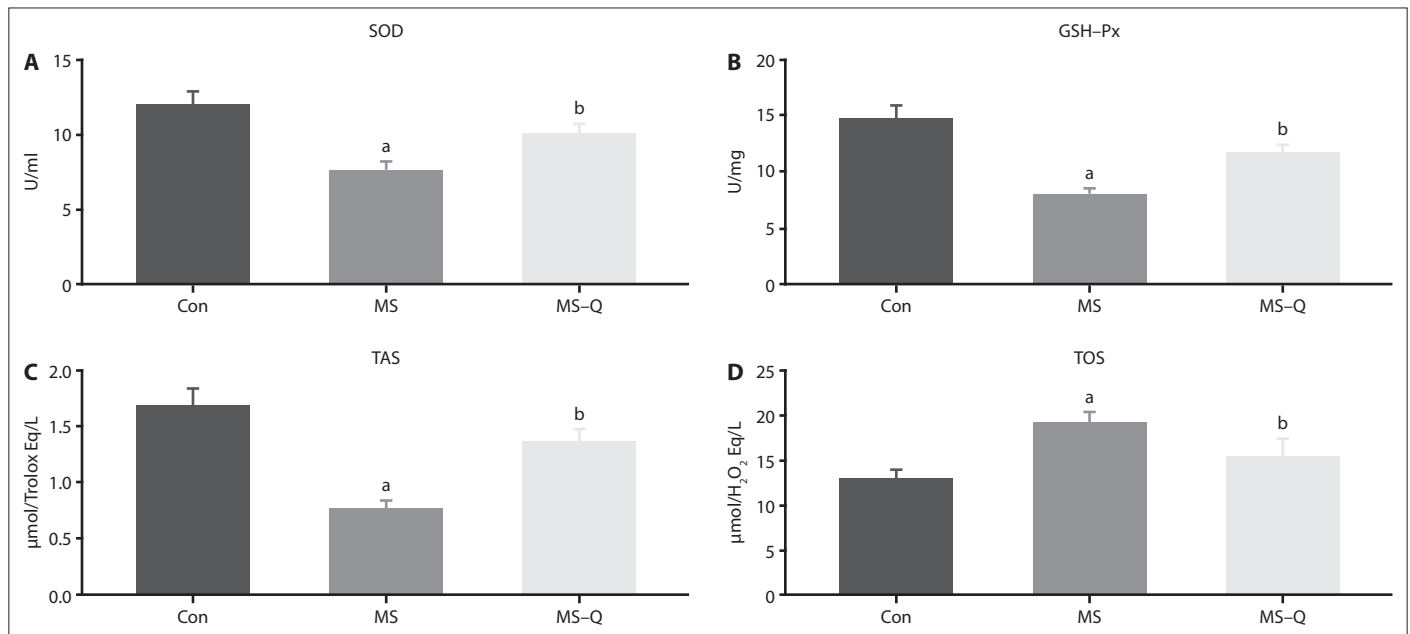


Figure 1. Bar graphs represent the oxidative stress parameters in liver tissues from each experimental group: changes of superoxide dismutase (SOD) (A) and changes of glutathione peroxidase (GSH-Px) (B) total antioxidant status (TAS) (C) and total oxidant status (TOS) (D) in liver of experimental groups. Bar graph was expressed as mean \pm standard error of mean (S.E.M.) from control group (Con, n=8), metabolic syndrome group (MS, n=8), quercetin treated metabolic syndrome group (MS-Q, n=8). ap<0.05 versus Con, bp<0.05 versus MS.

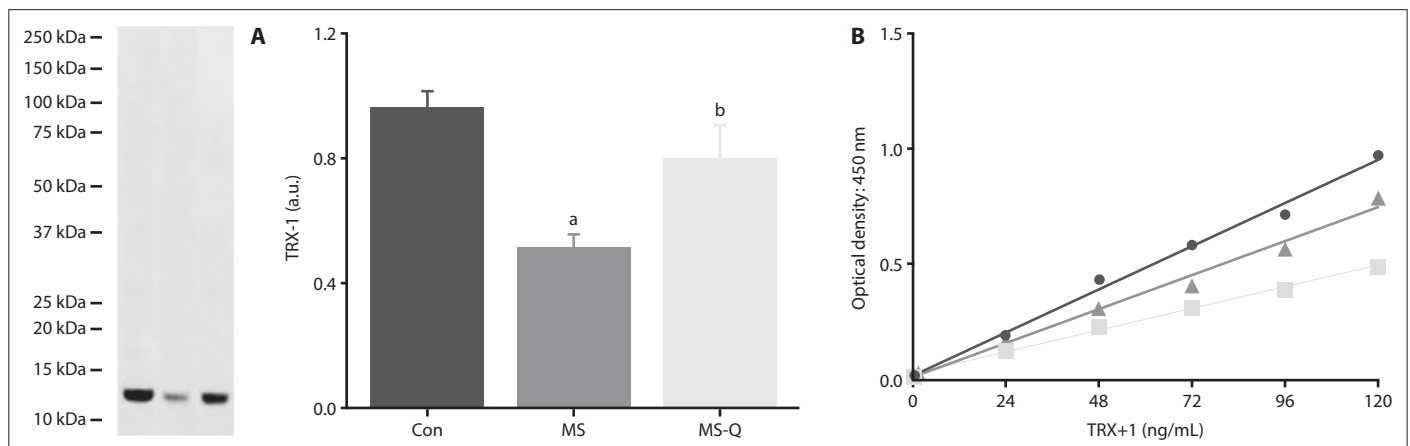


Figure 2. Thioredoxin-1 (TRX-1) protein level and activity. Representative western blot of TRX-1 level (A) for liver in experimental groups is given at the top of the bar graphs. TRX-1 activity is represented in B. Bar graphs were expressed as mean \pm standard error of mean (S.E.M.) from control group (Con, n=8), metabolic syndrome group (MS, n=8), quercetin treated metabolic syndrome group (MS-Q, n=8). TRX-1 protein level normalized according to the β -actin level (not showed). ap<0.05 versus Con, bp<0.05 versus MS.

significant changes in lipid profile except LDL-cholesterol as compared with the Con group, but there were some decreases in the levels of triglycerides, and LDL-cholesterol of MS-Q group when compared with MS group.

Figure 2A and 2B showed TRX-1 protein level and activity in experimental groups, respectively. TRX-1 protein level in MS group significantly decreased as compared to the Con group. Quercetin treatment significantly increased TRX-1 protein level in MS group. TRX-1 activity was lower in MS group than control group, but the treatment of quercetin enhanced the activity of TRX-1.

Discussion

Quercetin's protective role has been reported in animal models of type 1 and type 2 diabetes. In the present study, quercetin shows as an antidiabetic effect via targeting both hyperglycemia and oxidative stress. This was shown by the reduction in blood glucose levels in the quercetin supplemented group.

One of the traits of MS is high insulin resistance.^[21] Homeostatic model assessment (HOMA) gives information about the β -cell function and insulin resistance. In the present study, this HOMA level increased in MS group. Moreover, blood glucose

Table 3. Effect of quercetin on lipid profile in liver tissues of male rats

	Con (n=8)	MS (n=8)	MS-Q (n=8)
Triglycerides (mg/dL)	37.5±3.2	66.2±4.5 ^a	47.5±5.3 ^b
Total cholesterol (mg/dL)	127.2±5.3	153.1±6.3 ^a	138.2±4.5
HDL cholesterol (mg/dL)	57.0±6.1	31.5±4.5 ^a	44.3±3.2
LDL cholesterol (mg/dL)	8.5±0.5	29.3±3.2 ^a	17.2±2.2 ^{a,b}

At the end of the experimental period, animals were anesthetized after being deprived of food for 12 h. All parameters were expressed as mean±standard error (S.E.M.). Con: Control; MS: Metabolic syndrome; MS-Q: Quercetin treated metabolic syndrome group; n: Number of rat for each group; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; ^ap<0.05 vs. Con; ^bp<0.05 vs. MS.

and insulin levels increased in MS group. These results showed that the animal model of MS truly occurred.

In MS, oxidative stress develops and alters both non-enzymatic and enzymatic antioxidant defenses.^[22] Intracellular redox balance is maintained by GSH. GSH detoxifies various xenobiotics as well as scavenging free radicals.^[23] Enzymes of glutathione cycle namely GST and GPx utilize GSH during their reactions.

In a previous study about the model of sodium azide induced hepatic toxicity from sera showed that ALT, AST levels increased and treatment of quercetin decreased to these values to that of control animals.^[24] Sonmez et al.^[25] studied the toxicity of hydroxyapatite nanoparticles in rat liver cell model. They observed that LDH level increased in this group. Similarly, in the present study, AST, ALT and LDH level in liver tissues increased in MS group. Treatment of quercetin had drawn closer to the values of the control group (not significantly).

SOD catalyzes the dismutation of the superoxide (O₂⁻) radicals. Also, it is an important antioxidant defense in all living cells when exposed to oxygen. In a previous study, SOD activity decreased in liver tissues from animal model of type 2 diabetes.^[26] Supplementation of quercetin increased significantly this level to that of control. In the present study, SOD and GSH-Px levels in liver tissues of MS group decreased significantly compared with the Con group. Treatment of quercetin increased these levels significantly when compared to Con group. These decrements occur may be due to lipid peroxy radicals and from inactivation of their destruction products.

TAS is an agent for investigating the association between diet and oxidative stress.^[27] In the present study, TAS level in MS group decreased significantly compared with the Con group. Oral application of quercetin in MS group increased significantly to that of Con group. Furthermore, TOS level increased significantly in MS group compared with the Con group and quercetin treatment decreased significantly compared with the MS group.

The daily supplementation of 250 mg quercetin in patients with type 2 diabetes in our study exerted no beneficial effect on triacylglycerol, total, LDL and HDL cholesterol.^[28] Sahebkar et al.^[29] showed that quercetin is a possible new agent to improve metabolic health, since it lowers plasma triglycerides

levels. Also, another previous study showed that triglycerides-lowering effect of quercetin may, at least in part, be due to increased triglycerides-derived fatty acid uptake by subcutaneous white adipose tissue as a consequence of browning. However, the results of our present study showed elevated triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol level while decreased HDL cholesterol level. Quercetin supplementation resulted in significant alterations in lipid profile compared with Con group.

In this study, MS induced significant decrease in TRX-1 level. Thioredoxins are redox-active proteins that play a protective role against degenerative diseases associated with oxidative stress, including diabetes.^[30] Okuyama et al.^[31] showed that TRX inhibits thioacetamide-induced acute hepatitis and ethanol-induced hepatocyte damage via its anti-oxidative action. It has been shown that patients with glucose intolerance have high plasma levels of TRX-1^[30] and serum TRX-1 level of type 2 diabetic patients was elevated.^[32] However, in the present study, we found that tissue TRX-1 level is significantly lower than Con group. Quercetin treatment increased significantly this level to that of Con level.

In conclusion, it has been found that administration of quercetin enhances tissue protection in MS rats via the improvement of the compromised antioxidant defense system. Quercetin has a protective effect on upregulation of TRX-1 in MS rats. Our results may provide further research on the role of quercetin supplementations to protect against MS and its complications.

Acknowledgment: I would like to thank Prof. Dr. Belma Turan and Dr. M. Fulya Tutar Selçuk for their departmental encouragement.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

Financial Support and Sponsorship: This study was supported by TUBITAK-SBAG-1155827 and Ankara Yıldırım Beyazıt University Projects Office-2864.

References

1. Ando K, Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;47:213–18.
2. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006;30:400–18.
3. Sies H. *Oxidative stress: Oxidants and antioxidants* London: San Diego; 1991.
4. Cabre M, Comps J, Paternain JL et al. Time course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:694–9.
5. Vincent A.M, Russell JW, Low P et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004;25:612–28.
6. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative stress. *Turkish J Biochem* 2006;31:51–6.

7. Lonardo A, Ballestri S, Marchesinin G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015;47:181–90.
8. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018;68:335–52.
9. Aguirre L, Arias N, Macarulla MT et al. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. *The Open Nutraceuticals J* 2011;4:189–98.
10. Saija A, Scalese M, Lanza M et al. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radic Biol Med* 1995;19:481–6.
11. Kim HP, Mani I, Ziboh VA. Effects of naturally-occurring flavonoids and bio-flavonoids on epidermal cyclooxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;58:17–24.
12. Arne' r ES, Holmgren A. The thioredoxin system in cancer. *Semin Cancer Biol* 2006;16:420–6.
13. Collet JF, Messens J. Structure, function, and mechanism of thioredoxin proteins. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13:1205–16.
14. Yamawaki H, Berk BC. Thioredoxin: a multifunctional antioxidant enzyme in kidney, heart and vessels. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:149–53.
15. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther* 2017;34:1291–326.
16. Ruiz-Ramirez A, Chavez-Salgado M, Peneda-Flores JA et al. High-sucrose diet increases ROS generation, FFA accumulation, UCP2 level, and proton leak in liver mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E1198–207.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
18. Vasques AC, Rosado LE, Cassia GR et al. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:32–9.
19. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497–500.
20. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158–69.
21. Kim SH, Sung KC, Reaven GM. Utility of Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function in Predicting Diabetes in 12,924 Healthy Koreans. *Diabetes Care* 2010;33: e72.
22. Delbosc S, Paizanis E, Magous R et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis* 2005;179:43–9.
23. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A et al. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1499–503.
24. Somade OT, Akinloye OA, Adeyeye MO et al. Quercetin, a natural phytochemical and antioxidant protects against sodium azide-induced hepatic and splenic oxidative stress in rats. *A J Physiol Biochem Pharmacol* 2015;4: 69–74.
25. Sonmez E, Cacciatore I, Bakan F et al. Toxicity assessment of hydroxyapatite nanoparticles in rat liver cell model in vitro Human and Experimental Toxicology 2016;35:1–11.
26. Alam M, Meerza D, Naseem I. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. *Life Sciences* 2014;109:8–14.
27. Serafini M, DelRio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep* 2004;9:145–52.
28. Mazloom Z, Abdollahzadeh SM, Dabbaghmanesh MH et al. The Effect of Quercetin Supplementation on Oxidative Stress, Glycemic Control, Lipid Profile and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Health Sci Surveillance Sys* January 2014; Vol 2; No 1.
29. Sahebkar, A. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:666–76.
30. Miyamoto S, Kawano H, Hokamaki J et al. Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Intern Med* 2005;44:1127–32.
31. Okuyama H, Nakamura H, Shimahara Y et al. Overexpression of thioredoxin prevents acute hepatitis caused by thioacetamide or lipopolysaccharide in mice. *Hepatology* 2003;37:1015–25.
32. Kakisaka Y, Nakashima T, Sumida Y et al. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with type 2 diabetes. *Hom Metab Res* 2002;34:160–4.



Is higher mean platelet volume an additional predictive marker of oligohydramnios and polyhydramnios?

Yüksek ortalama trombosit hacmi oligohidramnios ve polihidramnios için ek bir prediktif belirteç midir?

Neriman Çetin Benli,¹ Sibel Mutlu,² Abdülkerim Yıldız,³ Ali Ramazan Benli⁴

¹Department of Family Medicine, Bağlar Family Health Center, Safranbolu, Karabük, Turkey

²Departments of Gynecology and Obstetric, Karabük University Faculty of Medicine, Karabük, Turkey

³Department of Hematology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Departments of Family Medicine, Karabük University Faculty of Medicine, Karabük, Turkey

Abstract

Introduction: Amniotic fluid abnormalities are the leading cause of fetal morbidity and mortality. The aim of this study was to investigate whether prepartum mean platelet volume (MPV) is associated with and a predictable marker for oligohydramnios (OHA) and polyhydramnios (PHA).

Methods: In this retrospective study, an examination was made of the records of patients who were monitored and gave birth at Karabük Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic in 2014–2015. Patients with isolated OHA and PHA were included in the study group and those with normal amnion fluid volume (AFV) in the control group. A record was made of age, obstetric and clinical history, smoking, alcohol consumption, laboratory test results and ultrasonography reports in the third trimester of the pregnancy.

Results: A total of 284 pregnant women were included in the study. The MPV levels of the OHA and PHA groups were significantly higher than those of the normal group ($p=0.000$). There was no significant difference was observed between the OHA and PHA groups ($p=0.20$). $MPV>8.4$ accurately differentiated AFV (AUC: 68.8%, sensitivity: 78.6%, specificity: 59.1%). $MPV>8.0$ accurately differentiated OHA (AUC: 67.1%, sensitivity: 84.4%, specificity: 50.0%). $MPV>8.5$ accurately differentiated PHA (AUC: 70.2%, sensitivity: 79.0%, specificity: 61.4%).

Discussion and Conclusion: The result of the current study shows that screening MPV has a predictive value for OHA and PHA in pregnancies without complications or fetal anomaly.

Keywords: Amniotic fluid; mean platelet volume; oligohydramnios; polyhydramnios.

Özet

Amaç: Amniyotik sıvı anomalileri, fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleridir. Bu çalışmanın amacı, prepartum ortalama trombosit hacminin (MPV), oligohidramnios (OHA) ve polihidramnios (PHA) ile ilişkisini inceleyerek prediktif bir marker olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2014–2015 yılları arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde izlenen ve doğum yapan hastaların kayıtları incelenmiştir. İzole OHA ve PHA'lı hastalar çalışma grubuna, normal amniyon sıvısı hacmine (AFV) sahip hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi. Gebeliğin üçüncü trimesterinde yaş, obstetrik ve klinik öykü, sigara kullanımı, alkol tüketimi, laboratuvar test sonuçları ve ultrasonografi rapor sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 284 gebe dahil edildi. OHA ve PHA gruplarının MPV seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). OHA ve PHA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). $MPV>8.4$, AFV'yi doğru bir şekilde farklılaştırdı (AUC: %68.8, duyarlılık: %78.6, özgüllük: %59.1). $MPV>8.0$, OHA'yı doğru şekilde farklılaştırdı (AUC: %67.1, duyarlılık: %84.4, özgüllük: %50.0). $MPV>8.5$, PHA'yı doğru bir şekilde farklılaştırdı (AUC: %70.2, duyarlılık: %79.0, özgüllük: %61.4).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; MPV taramasının komplikasyon veya fetal anomaly olmayan gebeliklerde OHA ve PHA için prediktif bir değere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Amniyotik sıvı; ortalama trombosit hacmi; oligohidramnios; polihidramnios.



Amniotic fluid (AF) is kept in a dynamic equilibrium and volume obtained from total flow (from fetal urine and lung fluid) and outflow of fluid from amniotic space (fetal swallowing and intramembranous absorption). It provides a supportive environment for growth, protection from infection and trauma. It allows fetal movement therefore promotes the development of musculoskeletal system.^[1] AF volume (AFV) is an indicator of fetal well-being and is an important measurement during antenatal fetal tests in the second and third trimesters of pregnancy. If the actual volume of AFV is less than 500 mL, it is defined as oligohydramnios. If it is greater than 2000 ml, it is defined as polyhydramnios. It was reported before that oligohydramnios may be associated with some abnormalities such as meconium staining, congenital anomalies, growth retardation and fetal asphyxia.^[2] In general, approximately 3 to 5% of pregnancies are complicated by oligohydramnios. Some of the cases are diagnosed in the absence of maternal-fetal risk factors and they defined as 'isolated oligohydramnios'.^[1] Total incidence of polyhydramnios ranges from 0.2 to 2% as reported from many studies.^[3] Although most of the cases are idiopathic, fetal malformations and genetic anomalies, maternal diabetes mellitus and hypercalcemia, multiple pregnancies, fetal anemia, neuromuscular disorders, and some others are seem to be risk factors.^[2,4]

Mean platelet volume (MPV) is an indicator of platelet size and demonstrates platelet activity. Platelets with larger MPV are known as younger and more reactive. It was shown before that they contain more dense granules, secrete more granules than platelets with lower MPV.^[5] There are some changes in platelet size and count during pregnancy. Firstly, lifespan of platelets decreases and therefore MPV increases minimally. Also platelet count in the peripheral blood decreases due to increased platelet consumption in the uterus.^[6] Although several studies have examined MPV levels in problems which develop during pregnancy, to the best of our knowledge there has been no previous study of the relationship between MPV and the development of AFV abnormalities. Therefore, in this study it was investigated whether prepartum MPV is associated with and a predictable marker for the development of OHA and PHA.

Materials and Method

Study design and subject selection

In this retrospective study, an examination was made of the records of patients who were monitored and gave birth at Karabuk Training and Research Hospital Gynecology and Obstetric Clinic in 2014–2015. Complicated cases (e.g. abruptio placenta, pre-eclampsia, eclampsia), patients with known thrombotic or hematological disease (e.g. gestational or immune thrombocytopenia), use of any medication, known renal or hepatic insufficiency, chronic inflammatory disease, alcohol use, cardiac failure, known coronary artery disease, essential hypertension, diabetes mellitus, Rh incompatibility and fetal and placental anomalies, non-isolated OHA and PHA, or multiple gestation pregnancy were excluded from the

study. Patients with isolated OHA and PHA were included in the study group and those with normal amnion fluid volume (AFV) in the control group. A record was made of age, obstetric and clinical history, smoking, alcohol consumption, laboratory test results and ultrasonography reports in the third trimester of the pregnancy. The third trimester was considered as the period from the 28th week of pregnancy until delivery.

Sonographic examination

In cases where AFV changes were determined, these were confirmed by a second experienced ultrasonographer, to avoid any doubt in the obstetric department. Amnion fluid volume of <2 cm in a single quadrant by vertical measurement or <5 cm total in four quadrants was evaluated as oligohydramnios. Amnion fluid volume of >25 cm total in four quadrants was evaluated as polyhydramnios. AFV of 25–5 cm was evaluated as normal.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R software 3.2.3 (R Development Core Team R 2015). Conformity to normal distribution of continuous variables was evaluated using the Anderson Darling Test. Variables with normal distribution were stated as mean and standard deviation and non-normally distributed variables as median values (minimum-maximum). Between groups variations of normally distributed variables were compared using One-way ANOVA and the least significant differences (LSD) test was applied as a post-hoc test. Non-normally distributed variables were compared using the Kruskal-Wallis test and the Wilcoxon Rank Sum test was used as a post-hoc test. To obtain a threshold value to predict AFV changes using MPV values, receiver operating characteristics curve (ROC) analyses were performed using "Epi" library of R software. The protocol of the study was approved by the Duzce University of Medical Sciences Local Research Ethics Committee at 08.02.2016 with registration number 2016/02.

Results

A total of 284 pregnant women met the criteria and were included in the study as 55 OHA, 141 PHA, and 88 normal AFV. The characteristics of the groups including age, gestational weeks, gravida, parity and abortions are shown in Table 1. A difference in median age was determined only between the normal and PHA groups ($p=0.001$).

The values of platelets, plateletcrit, MPV, hemoglobin and hematocrit distribution of each group are shown in Table 2. The MPV levels of the OHA and PHA groups were significantly higher than those of the normal group ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively), although no difference was observed between the OHA and PHA groups ($p=0.20$). MPV values of >8.4 accurately differentiated AFV (AUC: 68.8%, sensitivity: 78.6%, specificity: 59.1%) (Fig. 1). MPV values of >8.0 accurately differentiated OHA (AUC: 67.1%, sensitivity: 84.4%, specificity: 50.0%). MPV values of >8.5 accurately differentiated PHA (AUC: 70.2%, sensitivity: 79.0%, specificity: 61.4%).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study groups

	Control (n=88)	OHA (n=55)	PHA (n=141)	p
Maternal age (years)	28 (21–40)	27 (18–42)	26 (17–43)	0.06*
Gestational week at examine time	33.3±1.1	33.6±1.2	32.9±1.0	0.36**
Gravidity	2 (1–7)	2 (1–6)	2 (1–7)	0.92*
Parity	2 (0–7)	2 (0–6)	2 (0–6)	0.89*
Smoking	9.09%	10.90%	9.92%	0.08**
Alcohol	0%	0%	0.07%	0.13**

OHA: Oligohydramnios; PHA: The values given as mean±sd; median (min.–max.) or percentile (%). *Kruskal Wallis Test; **One way ANOVA.

Table 2. Descriptive statistics for hematological values of the groups

	Control (n=88)	OHA (n=55)	PHA (n=141)	p
Hb (g/dL)	11.91±1.45	11.88±1.60	11.60±1.30	0.19 [‡]
Hct (%)	35.42±3.92	36.48±4.17	35.90±3.76	0.25 [‡]
Plt (×10 ³ /mm)	234.500 ^a (130.000–504.000)	210.000 ^b (149.000–354.000)	218.000 ^b (130.000–385.000)	0.04[†]
Pct (%)	0.180 (0.070–0.310)	0.180 (0.120–0.340)	0.190 (0.010–0.340)	0.52 [†]
MPV (fL)	8.000 (5.100–11.400) ^a	8.700 (6.700–10.700) ^b	9.000 (6.300–11.600) ^b	0.000[†]

[Mean±SD for normally distributed variables, median (min.–max.) for non-normally distributed variables]; Hb: Hemoglobin; Hct: Haematocrit; Plt: Platelet; Pct: Plateletcrit; MPV: Mean platelet volume; OHA: Oligohydramnios; PHA: [†]Determined by Kruskal-Wallis Test. Within each row not sharing common superscript are significantly different (p<0.05) as determined by Mann-Whitney U Test. ^aObtained from ANOVA. Within each row not sharing common superscript are significantly different (p<0.05) as determined by Least Significant Differences.

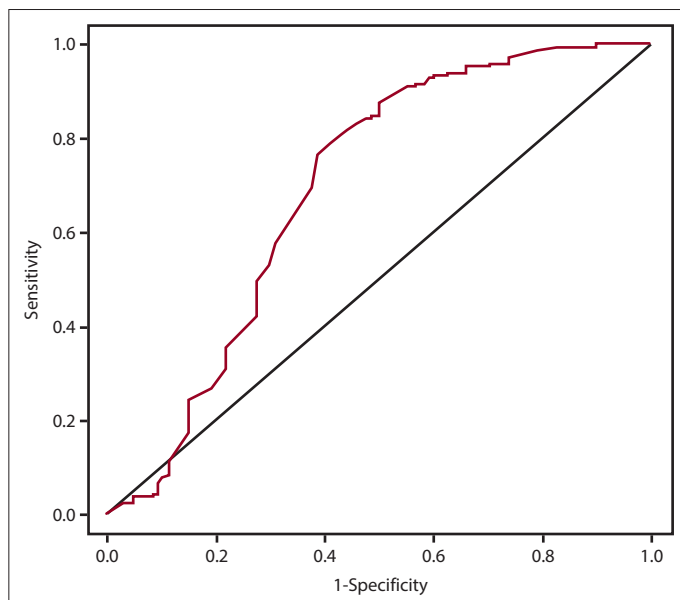


Figure 1. ROC curve for mean platelet volume [AUC: 0.693 (95% CI: 0.617–0.769)].

The results showed that the OHA and PHA groups had higher median PLT count than the normal group (p= 0.023, p= 0.032, respectively), but the differences were not statistically significant between OHA and PHA (p=0.51) No statistically significant differences were observed between the groups in respect of hemoglobin and hematocrit values (p=0.19, p=0.25 respectively). No statistically significant dif-

ferences were observed between the groups in respect of plateletcrit values (p=0.52).

Discussion

In the current study, it was investigated whether prepartum MPV is associated with OHA and PHA. The results showed that MPV levels were higher in pregnant women with OHA and PHA than those who had normal AF volumes. MPV values of >8.4 accurately differentiated AFV and MPV values of >8.0 accurately differentiated OHA. MPV values of >8.5 accurately differentiated PHA.

At the later periods of pregnancy, many clotting factors increased whereas there is reduction in fibrinolytic activity. Therefore it results in a hypercoagulable state for pregnant woman considered as a form of acquired thrombophilia.^[7] There are many previous studies regarding the clinical use of MPV in pregnant women. Han et al. reported that, compared to early pregnancy, MPV and fibrinogen levels increase during late pregnancy while activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and platelet count decrease.^[8] However, increased APTT, TT, MPV and D-dimer levels were determined in preeclampsia (PE) patients during the third trimester. They suggested that PE may cause complex abnormalities in the endogenous coagulation pathways and resulted in platelet consumption. Therefore both TT and MPV can be used as early markers for the beginning and severity of PE.^[8] Several studies have been conducted on MPV in patients with pre-eclampsia and hypertension and

many of them have demonstrated elevated levels of MPV in these patients.^[9-12] The underlying mechanism is not clear but insufficient uteroplacental circulation due to failure of trophoblastic invasion of the spiral arteries is considered to be the most important factor in hypertension. Also, uncontrolled intravascular platelet activation and fibrin deposition play a role in decreased platelet count.^[6]

There have also been several studies which have indicated that MPV is increased in GDM and researchers have suggested that monitoring MPV may predict whether a pregnant women will develop GDM or not.^[13-16] Another issue is that, higher platelet activity may lead to hypercoagulability in the placental bed which may cause fatal pregnancy complications. Because the higher MPV values indicates higher platelet activity, it can be used a predictive factor for complications.^[6] Umazume et al. reported that there was higher MPV and platelets were more reactive in the 2nd trimester of twin pregnancies than in singleton pregnancies.^[17] In another study, Karaman et al. showed that MPV is lower in tubal ectopic pregnancy than intrauterine pregnancy and they suggested a relationship between MPV and inflammation at the implantation site of tuba uterina.^[18]

To the best of our knowledge, there is no study regarding MPV levels in OHA and PHA. Amniotic fluid abnormalities are the main causes of fetal morbidity and mortality and considered to be responsible for increased complications during labor.^[2] As mentioned above there are a number of potential etiologies in OHA and PHA, and also many situations which cause an increase in MPV levels during pregnancy. Therefore, only pregnant patients with isolated OHA and PHA were enrolled in the current study to avoid from confounding factors. The underlying mechanism is not clear however chronic severe placental insufficiency is known to cause a decrease in amniotic fluid independent of reduced fetal urine output.^[19] As a result of villus vascular anomalies that cause chronic placental insufficiency; platelet production and destruction are increased and secondary to this, thrombocytopenia and increase in MPV levels maybe seen.^[20]

On the other hand, there are some studies investigating the role of MPV in placental level. Buyukkaya et al. found an association between placental grade and MPV, suggesting that an increase in MPV value is an indicator of microthrombotic changes in placental level. They also indicated that it may be valuable for increase in placental grade.^[7] In a similar study, they found a relationship between OHA and high placental grade, plasma viscosity and coagulation parameters.^[21] We already know that platelets have a major role in vascular homeostasis and induce early inflammatory reaction as the endothelial cell injury occurs.^[22] In the case of OHA and PHA, placental damage can occur and it may change the platelet size. However, in the current study, as patients with placental anomaly, and those with placental grade not compatible with the gestational week were not included. Therefore, it can be said that elevated MPV was not related to placental dysfunction.

Limitations of the study

Most important limitation was its retrospective design and smaller number of the patients. The MPV level should be assessed in pregnancy-related diseases such as preeclampsia-gestational diabetes and compared with the current results. It may be a confusing result that MPV values of disease groups were lower than control group.

Conclusion

The results of the current study show that screening MPV has predictive value in OHA and PHA in pregnancies without complications or fetal anomaly. Furthermore, to the best of our knowledge, this is the first study showing a relationship between AFV changes and routine maternal laboratory test results. Finally, in cases of OHA and PHA, obstetricians should be alert to maternal systemic diseases (e.g. pre-eclampsia) and fetal distress. MPV can be assessed in all healthcare centers as it is an easily available and cheap test and can be used an indicator of some clinical conditions. Therefore, if MPV is detected higher than normal range in the first stage of health care, the pregnant patient should be referred to a advanced center for assessment of AFV.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interests.

References

- Gizzo S, Noventa M, Vitagliano A, Dall'Asta A, D'Antona D, Aldrich CJ, et al. An Update on Maternal Hydration Strategies for Amniotic Fluid Improvement in Isolated Oligohydramnios and Normohydramnios: Evidence from a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *PLoS one*. 2015;11:10-12.
- Benzer N, Tazegül Pekin A, Yılmaz SA, Kerimoğlu ÖS, Doğan NU, Çelik Ç. Predictive value of second and third trimester fetal renal artery Doppler indices in idiopathic oligohydramnios and polyhydramnios in low-risk pregnancies: A longitudinal study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41:523-528.
- Aviram A, Salzer L, Hiersch L, Ashwal E, Golan G, Pardo J, et al. Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125:825-832.
- Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(12): D1241-D1246.
- Balbaloglu O, Korkmaz M, Yolcu S, Karaaslan F, Beceren NG. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patient with synovitis associated with knee osteoarthritis. *Platelets*. 2014;25:81-85.
- Juan P, Stefano G, Antonella S, Albana C. Platelets in pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011;5:90.
- Buyukkaya R, Buyukkaya A, Erkan M, Ozturk B, Yazgan S. Relationship between placental grade and mean platelet volum. *Platelets*. 2014;25:229-233.
- Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One*. 2014;2:1-14.
- Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and am-

- niotic fluid volume in growth retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77:370–373.
10. Leibovitch L, Kuint J, Rosenfeld E, Schushan-Eisen I, Weissmann-Brenner A, Maayan-Metzger A. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. *Acta Pædiatrica.* 2012;101:727–730.
 11. Özdemirci Ş, Başer E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Kahyaoglu I, Yalvaç S, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy.* 2016;17:1–9.
 12. Moraes D, Munhoz TP, Pinheiro da Costa BE, Hentschke MR, Sonntag F, Silveira Lucas L, et al. Immature platelet fraction in hypertensive pregnancy. *Platelets.* 2016;27(4):333–337.
 13. İyidir OT, Degertekin CK, Yılmaz BA, Toruner FB, Aktürk M, Arslan M. Elevated mean platelet volume is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):640–643.
 14. Sak ME, Soydiñ HE, Ozler A, Evsen MS, Turgut A, Sak S, et al. Platelet profile in patients with gestational diabetes: a retrospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(4):223–226.
 15. Erikci AA, Muhcu M, Dundar O, Oztürk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology.* 2008;13:46–48.
 16. Gioia S, Cerekja A, Larciprete G, Vallone C, Demaliaj E, Evangelista MT, et al. Gestational diabetes: is it linked to platelets hyperactivity? *Platelets.* 2009;20:140–141.
 17. Umazume T, Yamada T, Morikawa M, Ishikawa S, Furuta I, Koyama T, et al. Platelet reactivity in twin pregnancies. *Thromb Res.* 2016;138:43–48.
 18. Karaman E, Çim N, Alkış İ, Yıldızhan R, Elçi G. Evaluation of mean platelet volume in unruptured ectopic pregnancy: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(5):622–625.
 19. Gagnon R, Harding R, Brace RA. Amniotic fluid volume and fetal urinary response to severe placental insufficiency in sheep. *Am J Obstet and Gynecol.* 2002;186:1076.
 20. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000;96:162–166.
 21. Battaglia C, Artini PG, Ballestri M, Bonucchi D, Galli PA, Bencini S, et al. Hemodynamic, hematological and hemorrheological evaluation of post-term pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 1995;74:336–340.
 22. Tüzün A, Keskin O, Yakut M, Kalkan C, Soykan I, et al. The predictive value of mean platelet volume, plateletcrit and red cell distribution width in the differentiation of autoimmune gastritis patients with and without type I gastric carcinoid tumors. *Platelets.* 2014;25:363–366.



Comparative evaluation of dural venous sinuses and cerebral veins using contrast-enhanced spoiled gradient recalled echo and time-of-flight magnetic resonance venography

Dural venöz sinüsler ve serebral venlerin kontrastlı spoiled gradient recalled echo ve time-of-flight manyetik rezonans venografiler ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Çağlar Deniz,¹ Erkan Gökçe,² Berat Acu,³ Yunus Emre Kuyucu⁴

¹Department of Radiology, VM Kocaeli Medicalpark Hospital Kocaeli, Turkey

²Department of Radiology, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Tokat, Turkey

³Department of Radiology, Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

⁴Department of Biostatistics, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey

Abstract

Introduction: In the present study, dural venous sinuses and cerebral veins were examined using contrast-enhanced spoiled gradient recalled echo (3D SPGR MRV) and time-of-flight magnetic resonance venography (2D TOF MRV). These methods were compared in terms of detectability of venous structures and their diameters.

Methods: A total of 110 patients (66 female and 44 male) who had contrast-enhanced 3D SPGR MRV and 2D TOF MRV examinations using a 1.5 T MRI machine in May 2008-June 2011 period were included in the present study. Diameters of dural venous sinuses and veins were measured at three different planes at a position 1 cm distal to the site they drained into, and average values were used. Both MRV methods were compared to reveal whether the diameters calculated were different in age groups and between genders.

Results: Superior sagittal sinus (SSS), bilateral transverse sinuses (TS), right sigmoid sinus, Galen vein and bilateral internal cerebral veins (ICV) all could be determined using 3D SPGR MRV. Not all dural venous sinuses and veins (excluded right sigmoid sinus) could be visualized in all patients on 2D TOF MRV. There were significant differences between the two examinations for SSS and inferior sagittal sinus, bilateral TS and sigmoid sinuses, straight sinus, bilateral Labbe and ICV and Galen vein diameters ($p<0.05$). Diameters of dural venous sinuses and cortical veins were generally measured larger by 3D SPGR MRV compared to 2D TOF MRV.

Discussion and Conclusion: In conclusion, differences could be observed between the two MRV examinations for detectability and diameters of intracranial venous structures. Evaluation of intracranial venous structures should not be carried out using only 2D TOF MRV.

Keywords: Cerebral veins; contrast-enhanced angiography; dural venous sinuses; magnetic resonance venography; time-of-flight angiography.

Özet

Amaç: Bu çalışmada dural venöz sinüsler ve serebral venler kontrastlı spoiled gradient recalled echo (3B SPGR MRV) ve time-of-flight manyetik rezonans venografi (2B TOF MRV) ile incelenerek tetkikler arasında venöz yapıların saptanabilirliği ve çapları açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mayıs 2008–Haziran 2011 tarihleri arasında 1.5 T MRI cihazı ile kontrastlı 3B SPGR MRV ve 2B TOF MRV tetkiki yapılan 110 (66 female, 44 male) hasta dahil edildi. Dural venöz sinüsler ve venlerin çapları drene oldukları bölgeden 1 cm distalde üç farklı planda ölçülerek ortalama çapları alındı. Her iki MRV tetkiki arasında çap farklılığı ile yaş ve cinsiyete göre değişkenlik olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Süperior sagittal sinüsler (SSS), bilateral transvers sinüsler (TS), sağ sigmoid sinüs, Galen veni ve bilateral internal serebral venler (İSV)'in hepsi 3B SPGR MRV'de saptanabildi. 2B TOF MRV ile sağ sigmoid sinüs haricindeki dural venöz sinüs ve venlerin hepsi hastaların tümünde vizüalize edilemedi. SSS ve inferior sagittal sinüsler, bilateral TS ve sigmoid sinüsler, straight sinüsler, bilateral Labbe ve İSV ile Galen venlerinin çaplarında, iki tetkik arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Dural venöz sinüs ve kortikal venlerin çapları çoğunlukla 3B SPGR MRV'de 2B TOF MRV'ye göre daha geniş bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak her iki MRV tetkiki ile yapılan incelemelerde intrakraniyal venöz yapıların saptanabilirliğinde ve çaplarında farklılık görülebilmektedir. Bu nedenle intrakraniyal venöz yapıların değerlendirilmesinde sadece 2B TOF MRV ile yetinilmemeli mümkünse 3B SPGR MRV gibi kontrastlı MRV sekansları uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Serebral venler; kontrastlı anjiyografi; dural venöz sinüsler; manyetik rezonans venografi; time-of-flight anjiyografisi.



Intracranial venous system consists of two major constituents: dural venous sinuses and cerebral veins.^[1,2] In many intracranial pathologies, especially ones involving increased intracranial pressure, changes could arise in the sizes of venous structures.^[1-4] Computed tomography venography (CTV) and magnetic resonance venography (MRV) are the methods of choice for the radiological visualization of intracranial venous system.^[2,5,6] Cerebral venous system could be non-invasively visualized using MR angiography methods such as time-of-flight (TOF) and phase-contrast angiography without using contrast agent and taking radiation risk. In addition, it could also be examined using any of magnetic resonance venography (MRV) methods with contrast agent.^[7,8] Since TOF MRV is prone to artifacts due to some technical reasons, it could give misleading findings in radiological evaluations.^[8-10]

The aims of the present study were to compare three-dimensional Spoiled Gradient Recalled Echo (3D SPGR) MRV and two-dimensional (2D) TOF MRV techniques for detectability of dural venous sinuses and cerebral veins and for measuring their diameters.

Materials and Method

The present study included 110 patients (66 females and 44 males) who had contrast-enhanced 3D SPGR MRV and 2D TOF MRV examinations using a 1.5 T MRI machine due to neurological complaints in May 2008-June 2011 period. Only patients who did not have any pathologies that could suppress or expand the venous structures in these examinations were included. Five patients (arteriovenous malformation, mass, dural venous thrombosis, etc.) were excluded from the study.

The study was carried out retrospectively using images in PACS system of our department after acquiring the approval of the local ethics committee (B.30.2.GÖ.0.01.00.00/67).

The MRI examinations were carried out on a 1.5 T machine (Signa excite HD; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA, 2005) using an 8-channel neuro-vascular coil. 3D SPGR sequence parameters were: TR/TE, 6.88/2.48 ms; matrix, 288-160; field of view, 22 cm; slice thickness, 4 mm; slice spacing, 2 mm. 3D SPGR MRV images were taken in axial, coronal and/or sagittal planes.

Contrast agent was administered into antecubital vein through an automatic injector (Nemoto Sonic Shot 50, Tokyo-Japan) with 22g cannula at a dose of 0.1 mmol/kg and 1.5 ml/s rate. As contrast agent, gadobenat dimeglumin (Multi-hance R-0.5 mol/L; Bracco, Milan, Italy) or gadodiamid (Omniscan 0.5 mol/L; GE Healthcare Bio-Sciences) was used.

2D TOF MRV parameters were: TR/TE, 23.7/8.8 ms; matrix, 256-224; field of view, 24 cm; slice thickness, 2 mm; slice spacing, 2 mm. 2D TOF MRV images were obtained in coronal plane. Inferior saturation band was used to eliminate signals from arterial structures.

Source images in 3D SPGR sequences, 2D TOF MRV and 3D images created by maximum intensity projection algorithms were obtained and evaluated using "Volume Viewer" software of "GE Advantage Windows Workstation 4.2".

MRV images of the patients were randomly selected and evaluated. MRV images (3D SPGR and 2D TOF MRV) of the same patient were evaluated consecutively. Diameters of superior sagittal sinus (SSS), transverse (TS) and straight sinuses (SS) were measured 1-2 cm distal to torcular Herophili

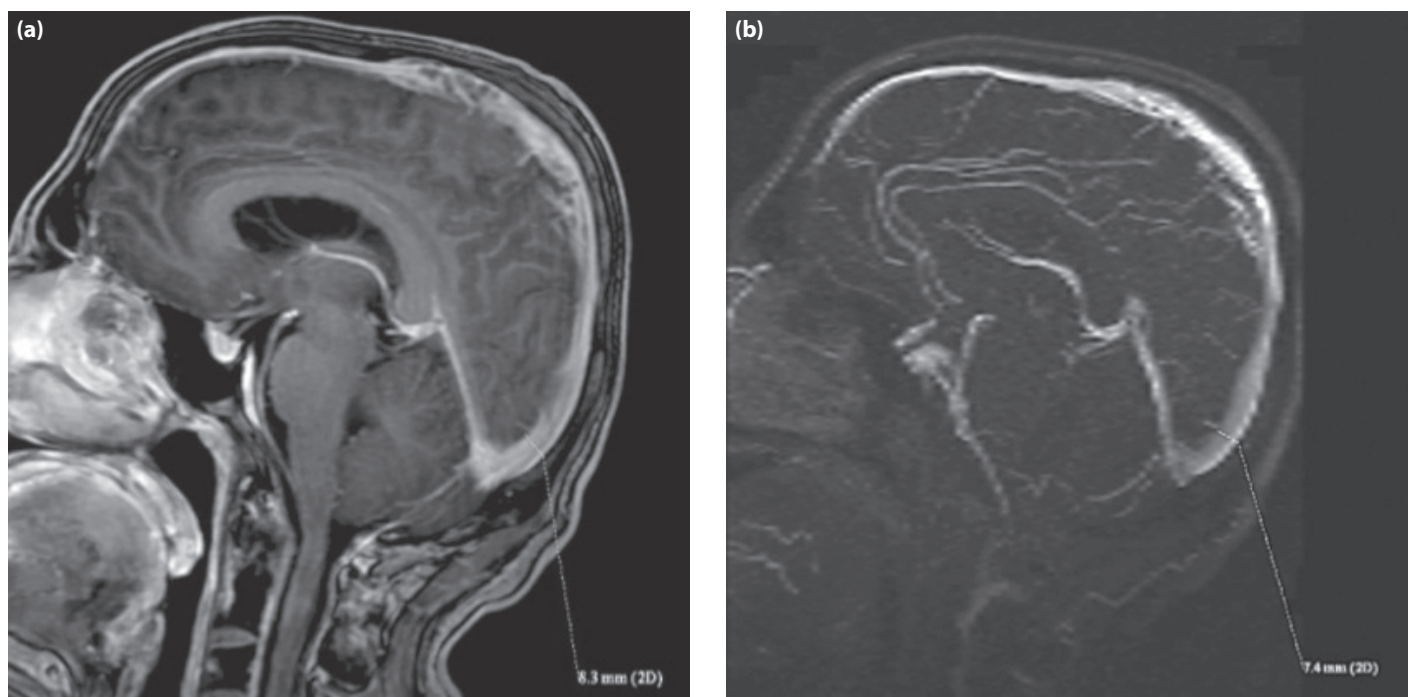


Figure 1. Measuring the diameter of superior sagittal sinus in sagittal plane in the same patient. (a) 3D SPGR MRV image. (b) 2D TOF MRV image.

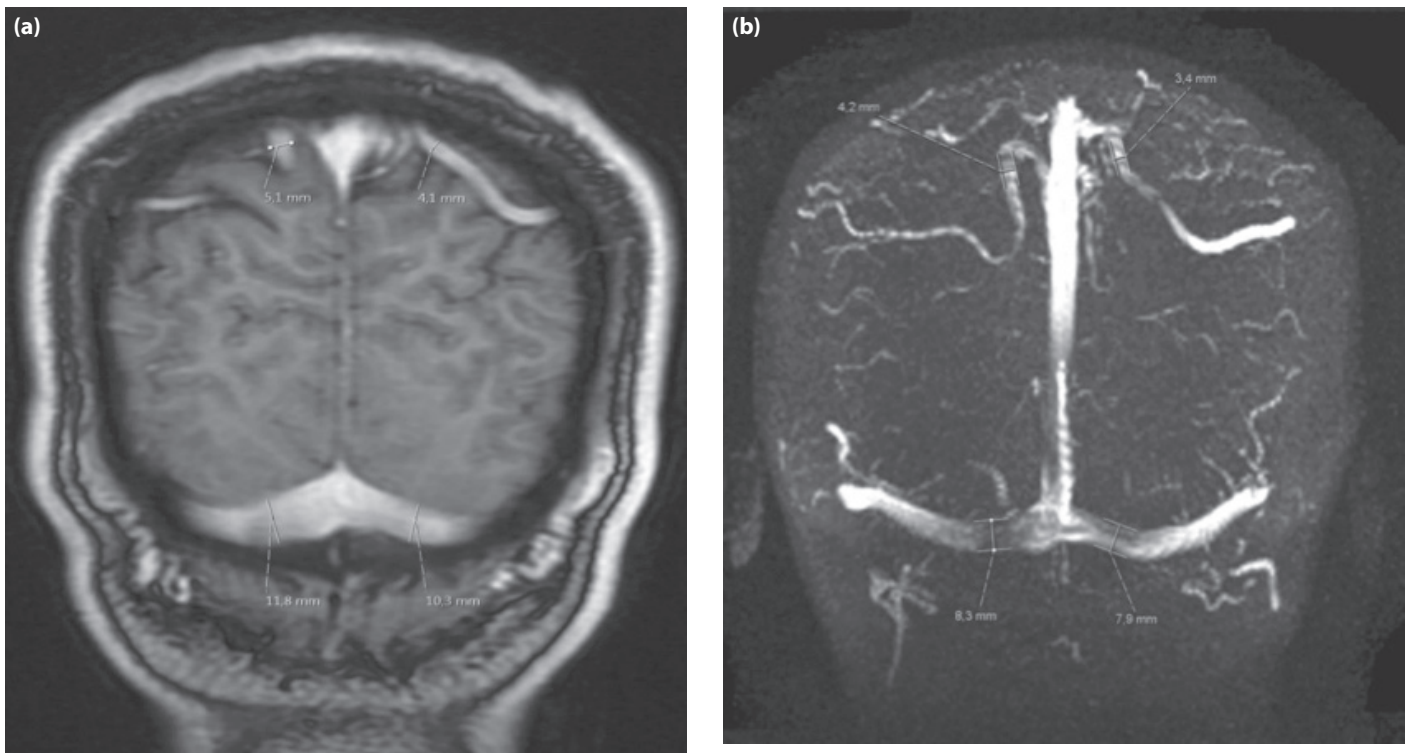


Figure 2. Measuring the diameters of bilateral trolard veins and transverse sinuses in coronal plane in the same patient. **(a)** 3D SPGR MRV image. **(b)** 2D TOF MRV image.

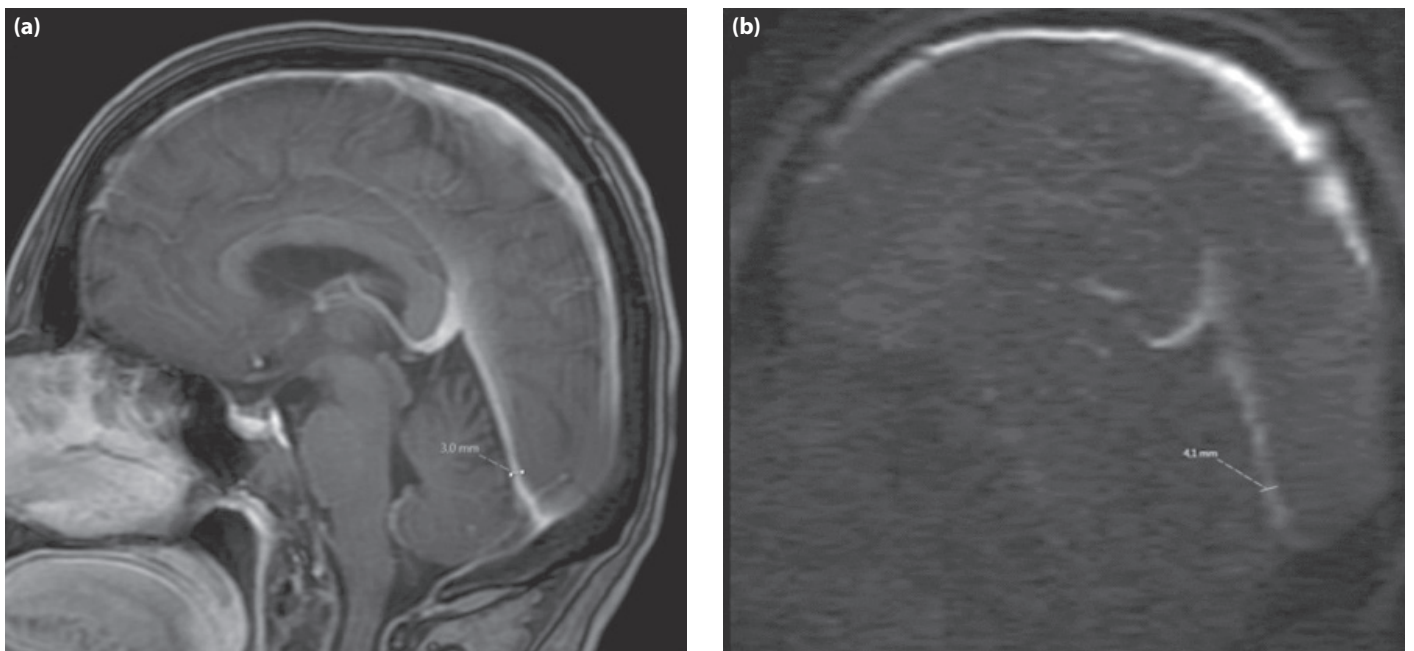


Figure 3. Measuring the diameters of straight sinus in sagittal plane in the same patient. **(a)** 3D SPGR MRV image. **(b)** 2D TOF MRV image.

while cortical vein diameters were measured about 1 cm distal to sinus into which they drain in places where no focal ectasia or narrowness was present. The diameters of dural venous sinuses and cerebral veins were measured by measuring the outermost boundaries of the contrast medium filling the lumen. Diameters of internal cerebral veins (ISV)

and basal veins of Rosenthal (BVR), on the other hand, were measured in rostral area at least 1 cm distal to Galen vein. ISS diameters were measured at SS junction, whereas sigmoid sinus diameters were measured 1 cm distal to TS junction (Figures 1–3).

Dural venous sinuses and cerebral vein diameters were mea-

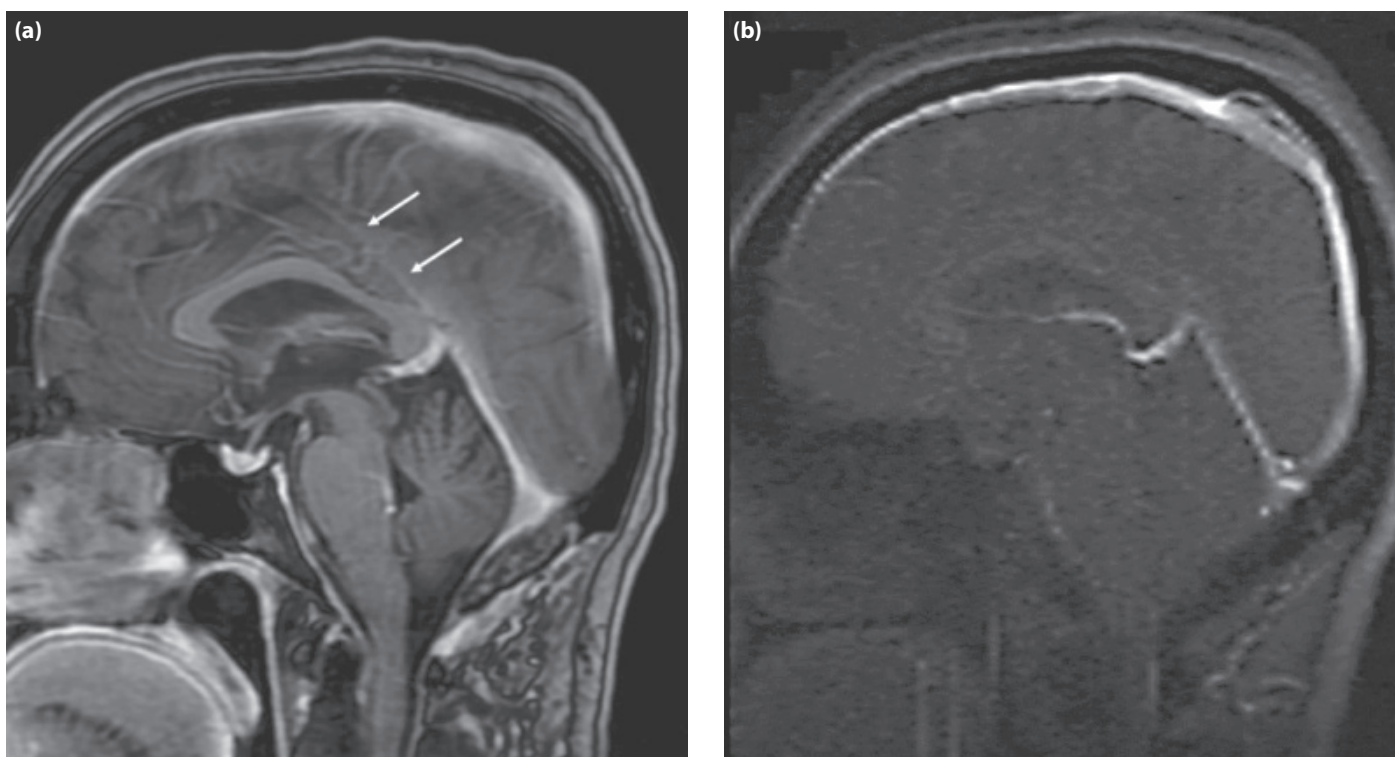


Figure 4. In 53 years old woman patient (a) inferior sagittal sinus is visualized by 3D SPGR MRV. (b) Inferior sagittal sinus cannot be visualized by 2D TOF MRV.

sured with both techniques in axial, sagittal and/or coronal planes on reformat images. Evaluations were made simultaneously by two radiologists (Ç.D. and E.G.). Age- and gender-based differences between 3D SPGR MRV and 2D TOF MRV for diameter measurements of dural venous sinuses and cerebral veins were investigated.

The patients were divided into ≤19, 20-39, 40-59 and ≥60 age groups. Chi-square tests were used to evaluate categorical variables. Continuous variables were expressed as arithmetic mean (mean) and standard deviation (SD) while categorical variables were given as numbers (n) and percentages (%). p values less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were carried out using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics 19, SPSS Inc. an IBM Co, Somers, NY).

Results

Age of the patients varied from 7 to 81 (average 42.57±17.81). Only right sigmoid sinus could be detected in all patients (100%) by both MRV examinations. SSS, bilateral TS, Galen vein and bilateral ISV could be observed in all patients (100%) on 3D SPGR MRV. Observability of dural venous sinuses and veins except for right sigmoid sinus with 2B TOF MRV varied from 38.19 to 99.09%. In all sinuses and veins except for right sigmoid sinus, detectability of venous structures with 2D TOF MRV was lower compared to 3D SPGR MRV (Figure 4). Number and frequency of dural venous sinuses which can be detected by the two MRV sequences were given in Table 1.

Table 1. Detectability of dural venous sinuses and cerebral veins with 3D SPGR MRV and 2D TOF MRV sequences

Dural venous sinuses or veins	3D SPGR MRV		2D TOF MRV	
	n	%	n	%
Superior sagittal sinus	110	100	109	99.09
Inferior sagittal sinus	82	74.55	63	57.27
Right transverse sinus	110	100	109	99.09
Left transverse sinus	110	100	103	93.64
Right sigmoid sinus	110	100	110	100
Left sigmoid sinus	109	99.09	108	98.18
Straight sinus	110	100	108	98.18
Galen vein	110	100	108	98.18
Right internal cerebral vein	110	100	109	99.09
Left internal cerebral vein	110	100	109	99.09
Right basal veins of rosenthal	108	98.18	99	90.00
Left basal veins of rosenthal	106	96.36	99	90.00
Right trolard vein	44	40.00	42	38.18
Left trolard vein	45	40.91	42	38.18
Right labbe vein	106	96.36	104	94.55
Left labbe vein	107	97.27	106	96.36

SPGR: Spoiled gradient recalled; MRV: Magnetic resonance venography; TOF: time-of-flight.

There were significant differences between the two imaging methods for the diameters of SSS and ISS, bilateral TS and

Table 2. Diameters of dural venous sinuses and veins detected by 3B SPGR MRV and 2B TOF MRV

Dural venous sinuses or veins	Sinus diameters (mm)±SD		p
	3D SPGR MRV	2D TOF MRV	
SSS	7.75±1.19	7.10±1.34	<0.001
ISS	1.60±1.16	1.05±0.99	<0.001
SS	3.76±1.09	4.04±0.64	0.003
R Transverse S	6.81±1.59	6.61±1.63	0.062
L Transverse S	5.97±2.10	5.52±2.25	<0.001
R Sigmoid S	7.47±1.55	7.10±1.84	0.001
L Sigmoid S	6.65±1.75	6.10±1.71	<0.001
R Trolard	1.18±1.59	1.16±1.58	0.909
L Trolard	1.19±1.59	1.22±1.64	0.367
R Labbe	2.12±0.57	1.98±0.69	0.005
L Labbe	2.26±0.51	2.05±0.57	<0.001
R BVR	1.58±0.37	1.51±0.62	0.584
L BVR	1.56±0.42	1.64±1.17	0.584
R ICV	2.13±0.30	2.00±0.34	0.003
L ICV	2.14±0.40	2.00±0.33	0.004
Galen Vein	4.39±0.80	4.04±0.86	<0.001

SPGR: Spoiled gradient recalled; MRV: Magnetic resonance venography; TOF: time-of-flight; SD: Standard deviation; SSS: Superior sagittal sinus; ISS: Inferior sagittal sinus; SS: Straight sinus; BVR: Basal veins of Rosenthal; ICV: Internal cerebral vein.

sigmoid sinuses, SS, bilateral Labbe and ISV and Galen veins ($p<0.05$). Diameters of dural venous sinuses and cortical veins except for straight sinus were larger in 3D SPGR MRV measurements compared to those of 2D TOF MRV. There was no significant difference between the two MRV imaging methods for diameter of right TS. Diameter measurements of venous sinuses and cerebral veins by the two MRV methods and statistical information regarding the diameter differences were given in Table 2.

Gender difference was statistically significant for the diameters of SSS, bilateral internal cerebral veins and Galen vein measured by 3D SPGR MRV ($p<0.05$) (Table 3). On the other hand, SSS and right Labbe vein diameters measurements by 2D TOF MRV were significantly different among age groups ($p<0.05$) (Table 4).

Discussion

Cerebral venous system could be visualized using digital subtraction angiography (DSA), CTV and MRV, DSA still being reference modality for visualization of intracranial venous system.^[2,5,6] Considering DSA as the gold standard, Liang et al.^[11] compared 2D TOF and 3D magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) MRV, a contrast-enhanced MRV sequence, for detection of normal venous anatomy and venous diseases, and concluded that 3D MP-RAGE MRV is superior to 2D TOF MRV and conventional spin echo sequences. Lee et

Table 3. Association of gender with diameters of superior sagittal sinus, internal cerebral veins and Galen vein measured by 3D SPGR MRV

3D SPGR MRV	n	Sinus diameter (mm)±SD	p
SSS			
Female	66	7.45±1.01	0.001
Male	44	8.20±1.30	
R Internal cerebral vein			
Female	66	2.08±0.27	0.018
Male	44	2.20±0.33	
L Internal cerebral vein			
Female	66	2.12±0.45	0.028
Male	44	2.18±0.29	
Galen vein			
Female	66	4.22±0.78	0.009
Men	44	4.63±0.78	

SPGR: Spoiled gradient recalled; MRV: Magnetic resonance venography; SD: Standard deviation; SSS: Superior sagittal sinus.

Table 4. Association of age with diameters of SSS and right Labbe vein measured with 2D TOF MRV

2D TOF MRV	n	Sinus diameter (mm)±SD	p
SSS age groups			
≤19	11	7.72±0.95	0.045
20–39	40	7.40±1.41	
40–59	40	6.71±1.46	
≥60	19	6.93±0.84	
Right labbe vein groups			
≤19	11	2.40±0.62	0.021
20–39	40	2.09±0.61	
40–59	40	1.91±0.63	
≥60	19	1.65±0.87	

TOF: time-of-flight; MRV: Magnetic resonance venography; SD: Standard deviation; SSS: Superior sagittal sinus.

al.^[12] carried out 3D contrast-enhancement (CE) MRV for 40 patients, 2D TOF MRV for 25 patients and DSA for 10 patients. They compared these examinations in terms of detection of dural venous sinuses and cerebral veins and concluded that 3D CE MRV was superior to 2D TOF MRV.^[12] Lee et al.^[12] reported that contrast-enhanced 3D SPGR MRV could be useful in preoperative evaluation of sinus occlusion and cortical drainage veins. The investigators found detectability rates of ISS, basal vein of Rosenthal and superficial cortical veins as 92.5, 90 and 100% with 3D CE MRV, respectively, which were 40, 48 and 0% with 2D TOF MRV, respectively.^[12] Detectability rates of all other dural venous sinuses were 100% with both examinations. Detectability rates of ISS, BVR and superficial cortical veins were found higher in the present study com-

pared to those reported by Lee et al.^[12] These differences could be due to examination parameters and study population. In their studies with 10 cadavers and 10 patients, Kiliç et al.^[13] found that detectability rates of basal veins of Rosenthal were 100, 90 and 60% with DSA and 2D TOF MRV, while they were 100, 100 and 90% for internal cerebral veins. Ahmed et al.^[14] evaluated cerebral venous system of 204 patients with 2D TOF MRV, and found that SSS was detected in 100% of the patients while ISS was detected only in 86.05%. Using 2D TOF MRV, Ayanzen et al.^[10] were able to detect SSS and SS in all patients, but ISS was visualized in only 52% of the patients. In the present study, 3D SPGR MRV could visualize ISS in 74.54% of the patients. On the other hand, similar to what was reported by Ayanzen et al.,^[10] 2D TOF MRV was able to detect ISS only in 57.2%. In parallel with the previous findings in literature, our results showed the superiority of contrast-enhanced MRV sequences over 2D TOF MRV for the detectability of dural venous sinuses and cerebral veins.

Caliber and hemodynamics of dural venous sinuses could vary based on orthostatic or supine position and on many intracranial and neurological events (e.g. intracranial hypertension or hypotension, arteriovenous malformations, dural venous sinus or vein thrombosis, intracranial masses, hemorrhages, etc.).^[4,15] Diameters in cerebral venous drainage have regional differences.^[16] Veins drained into SSS enlarge especially in posterior frontal and parietal regions and increase in number. In addition, lacunary morphologies become prominent and SSS becomes enlarged here.^[2,16] It was revealed that in brain centers involving motion, feeling, danger protection, hearing, speaking and reproduction, number and diameters of veins could increase.^[16,17] Using axial T2 weighted MR images of 24 patients (17 with intracranial hypertension and 7 healthy controls), Rohr et al.^[3] measured SSS sectional area at a 1 cm distance to torcular Herophili at the initial examinations and found that sectional area was $34.7 \pm 5.9 \text{ mm}^2$ in hypertensive patients and $34.3 \pm 4.6 \text{ mm}^2$ in healthy control group. Post-treatment follow-up examinations showed that SSS sectional area increased in patients with intracranial hypertension (mean: $40.7 \pm 5.5 \text{ mm}^2$). Diameters of intracranial venous structures are considerably affected by drainage pattern. Diameters of transverse sinus and jugular veins are directly associated with drainage pattern of SSS. Diameters of TS and IJV are larger at the side into which SSS is dominantly drained.^[18] Right TS and left TS dominance percentages were reported to be 33-59 and 8-36%, while reported codominance varied from 8 to 49%.^[5,10,19-23] Similar to many studies in the literature, TS diameters determined by 3D SPGR MRV were dominant on the right in 42.72% of the cases, on the left in 19.09% and codominant in 38.18% of the cases in the present study. Diameter differences in transverse sinuses could lead to difficulties and even to misdiagnoses in intracranial pathologies especially in dural venous sinus thrombosis.^[24] In studies dealing with SSS drainage pattern in the torcular Herophili, it was shown that individual differences could be observed. It was also difficult to distinguish normal blood flow from thrombosis or occlusion when

the images pointed a thin flow. It is important to note in dural venous sinuses diseases such as sinus thrombosis that each sinus has a certain tendency for drainage pattern, which is not the same in different patients.^[18] Therefore, for the evaluation of venous system dimensions in various pathologies, average diameters of venous system in normal population should be known. Sayhan et al.^[25] measured SSS diameters in six cadavers before lambdoid, coronal suture and confluence sinuum drainage areas and reported diameters of 13.1, 14.4 and 12.2 mm. SSS measured in the 1-2 cm segment before confluence of sinus drainage and average diameter was 7.75 mm with 3D SPGR MRV and 7.10 mm with 2D TOF MRV. The diameter differences between the study by Sayhan et al.^[25] and in the present study could be due to different measuring sites and measuring techniques employed (measuring from wall to wall or measuring just the lumen width) and due to the fact that they used cadavers while we used living individuals.

Significant differences were found in the present study between sinus diameter measurements using 3D SPGR MRV and 2D TOF MRV of right TS, SSS, ISS, SS, left SS, right SigS, left SigS, right Labbe, left Labbe, right ISV, left ISV and Galen veins. Measurements with the two examination methods were not different for other sinuses. In their studies, Gökçe et al.^[26] also mentioned that ISS had less caliber in 2D TOF MRV measurements and could be visualized more weakly compared to 3D SPGR MRV. In the present study, gender differences for diameters of SSS, right ISV, left ISV and Galen vein were significant in 3D SPGR MRV measurements. These sinuses and veins were larger in men. SSS and right Labbe diameters measured by 2D TOF MRV were significantly different in different age intervals. SSS and Labbe vein diameters were narrower in older age groups. Diameters of dural venous sinuses and venous structures except for straight sinus and left BVR were of less caliber in 2D TOF MRV measurements compared to 3D SPGR MRV measurements. Larger diameter measurements observed in straight sinus and left BVR by 2D TOF MRV could be due to imaging parameters of 2D TOF MRV and causes associated with the method itself. 2D TOF MRV has some limitations due to the artifacts arising from slow blood flow, mostly saturated in-plane flows and turbulent and/or pulsatile flows. Vessel calibers could be misinterpreted and stenosis or thrombosis misdiagnoses could be made due to the saturation of slow flows. In addition, calcification, stents, or other metallic medical devices could also lead to artifacts which need to be taken into account during the diagnosis.^[8,10]

In their studies on bridging veins and cortical cerebral veins of 30 adult cadavers and 76 living patients, Han et al.^[6] found that average diameter of Labbe veins at their entrance to TS was 2.8 mm in cadaveric measurements using DSA, CTV and 2D TOF MRV. In the present study, on the other hand, average Labbe vein diameter was 1.98-2.26 mm based on MRV examinations. Slightly narrow calibers of Labbe veins observed in the present study compared to those reported by Han et al.^[6] could be a result of the fact that measurements in the present study were performed about 1 cm distal to sinuses where

veins drained into.

In terms of the limitations of the present study, single point measurements for diameters of dural venous sinuses and veins could constitute a limitation. Venous structures enlarge from distal to proximal direction. Since veins and sinuses could exhibit focal enlargement in opening localizations in places where they drain into, we decided to perform measurements at a 1 cm distal point. In addition, because of apparent sensitivity of venous structures to hemodynamic changes, vein calibers could have instant changes. Therefore, measurements give approximate rather than absolute values. Another limitation was that although patients with pathologies that could compress or expand venous structures were radiologically excluded from the study, other diseases that could affect venous system in the included patients could not be exactly eliminated.

In conclusion, detectability and diameters of intracranial venous structures by the two MRV examinations could be different. Therefore, evaluation of intracranial venous structures should not be carried out using only 2D TOF MRV, and contrast-enhanced MRV sequences such as 3D SPGR MRV should also be employed when possible. Since there has been no study in the literature comparing the two MRV techniques for the measurement of venous sinuses and vein diameters, the present study could be extended with additional studies to larger series.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

- Osborn AG. Venous anatomy and occlusions. In: Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy. 1st ed. Manitoba, Canada: Amirsys; 2013. pp. 215.
- Cure JK, Van Tassel P, Smith MT. Normal and variant anatomy of the dural venous sinuses. *Semin Ultrasound CT MR* 1994;15:499–519.
- Rohr A, Bindeballe J, Riedel C, van Baalen A, Bartsch T, Doerner L, Jansen O. The entire dural sinus tree is compressed in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal, volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*. 2012;54(1):25–33. doi: 10.1007/s00234-011-0850-6.
- Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Med*. 2013;31(11):142. doi: 10.1186/1741-7015-11-142.
- Widjaja E, Griffiths PD. Intracranial MR venography in children: normal anatomy and variations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1557–1562.
- Han H, Yao Z, Wang H, Deng X, Yu Fong AH, Zhang M. Dural entrance of the bridging vein into the transverse sinus provides a reliable measure for preoperative planning: an anatomic comparison between cadavers and neuroimages. *Neurosurgery*. 2008;62 (5 Suppl2): ONS289-95;discussion ONS295-6. doi: 10.1227/01.neu.0000326009.46197.ab.
- MacDonald ME, Frayne R. Cerebrovascular MRI: a review of state-of-the-art approaches, methods and techniques. *NMR Biomed*. 2015;28(7):767–91. doi: 10.1002/nbm.3322.
- Paoletti M, Germani G, De Icco R, Asteggiano C, Zamboni P, Bastianello S. Intra- and Extracranial MR Venography: Technical Notes, Clinical Application, and Imaging Development. *Behav Neurol*. 2016;2016:2694504. doi: 10.1155/2016/2694504.
- Widjaja E, Shroff M, Blaser S, Laughlin S, Raybaud C. 2D time-of-flight MR venography in neonates: anatomy and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(9):1913–8.
- Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR, Heiserman JE. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(1):74–8.
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Onomichi M, Shigematsu Y, Yang D, Kitajima M, Hiai Y, Takahashi M. Evaluation of the intracranial dural sinuses with a 3D contrast-enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(3):481–92.
- Lee JM, Jung S, Moon KS, Seo JJ, Kim IY, Jung TY, Lee JK, Kang SS. Preoperative evaluation of venous systems with 3-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance venography in brain tumors: comparison with time-of-flight magnetic resonance venography and digital subtraction angiography. *Surg Neurol*. 2005;64(2):128–33; discussion 133–4.
- Kiliç T, Ozduman K, Cavdar S, Ozek MM, Pamir MN. The galenic venous system: surgical anatomy and its angiographic and magnetic resonance venographic correlations. *Eur J Radiol*. 2005;56(2):212–9.
- Ahmed MS, Imtiaz S, Shazlee MK, Ali M, Iqbal J, Usman R. Normal variations in cerebral venous anatomy and their potential pitfalls on 2D TOF MRV examination: Results from a private tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(7):1009–1013.
- Prada F, Del Bene M, Mauri G, Lamperti M, Vailati D, Richetta C, Saini M, Santuari D, Kalani MYS, DiMeco F. Dynamic assessment of venous anatomy and function in neurosurgery with real-time intraoperative multimodal ultrasound: technical note. *Neurosurg Focus*. 2018 Jul; 45(1):E6. doi: 10.3171/2018.4.FOCUS18101.
- Rhoton AL Jr. The cerebral veins. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S159–205.
- Hua J, Liu P, Kim T, Donahue M, Rane S, Chen JJ, Qin Q, Kim SG. MRI techniques to measure arterial and venous cerebral blood volume. *Neuroimage*. 2018;16. pii: S1053-8119(18)30115-0. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.027
- Saiki K, Tsurumoto T, Okamoto K, Wakebe T. Relation between bilateral differences in internal jugular vein caliber and flow patterns of dural venous sinuses. *AnatSci Int*. 2013;88(3):141–50. doi: 10.1007/s12565-013-0176-z.
- Kaplan HA, Browder J, Knightly JJ, Rush BF, Jr. Browder A. Variations of the cerebral dural sinuses at the torcular Herophili. Importance in radical neck dissection. *Am J Surg*. 1972;124 (4), 456–461.
- Durgun B, Ilgit ET, Cizmeli MO, Atasever A. Evaluation by angiography of the lateral dominance of the drainage of the dural venous sinuses. *SurgRadiol Anat*. 1993;15(2):125–30.
- Singh M, Nagashima M, Inoue Y. Anatomical variations of occipital bone impressions for dural venous sinuses around the torcular Herophili, with special reference to the consideration of clinical significance. *SurgRadiol Anat*. 2004;26(6):480–7.
- Alper F, Kantarci M, Dane S, Gumustekin K, Onbas O, Durur I. Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):236–9.
- Kopuz C, Aydin ME, Kale A, Demir MT, Corumlu U, Kaya AH. The termination of superior sagittal sinus and drainage patterns of

- the lateral, occipital at confluenssinuum in newborns: clinical and embryological implications. *SurgRadiol Anat.* 2010;32(9):827–33. doi: 10.1007/s00276-010-0628-2.
24. Provenzale JM, Kranz PG. Dural sinus thrombosis: sources of error in image interpretation. *AJR* 2011;196:23–31.
25. Sayhan S, Guvencer M, Ozer E, Arda MN. Morphometric evaluation of parasagittal venous anatomy for intracranial approaches: a cadaveric study. *Turk Neurosurg.* 2012;22(5):540–6. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.4086-11.3.
26. Gökçe E, Pınarbaşı T, Acu B, Fırat MM, Erkorkmaz Ü. TorcularHerophili classification and evaluation of dural venous sinus variations using digital subtraction angiography and magnetic resonance venographies. *SurgRadiol Anat.* 2014;36(6):527–36. doi: 10.1007/s00276-013-1223-0.



The evaluation of the effects of passive smoking on children's health with detection of urine cotinine levels

İdrar kotinin düzeylerinin tespiti ile pasif sigara maruziyetinin çocuk sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi

Dilek Kahvecioğlu,¹ İlknur Bostancı,² Medine Aysin Taşar,¹ Nermin Dindar Badem,³ Yıldız Bilge Dallar¹

¹Department of Pediatrics, Health Sciences University Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Pediatric Allergy and Immunology, Health Sciences University Dr Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

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

Abstract

Introduction: Passive smoking exposure is an important public health problem that causes pneumonia, bronchiolitis, bronchopneumonia, asthma formation and exacerbation, middle ear inflammation, tooth decay, growth retardation and development in children. In this study, it was aimed to evaluate passive smokers objectively by cotinine level in urine.

Methods: Eighty children with at least one active smoker at home and 80 children who were not active smoker at home were admitted to the Ankara Education and Research Hospital. Parents were asked a questionnaire to the sociodemographic characteristics of their children and their families, the habits of smoking and the illnesses they had in a year. To assess passive smoking exposures, the first urine of children was collected and the level of cotinine, the main metabolite of nicotine in the urine, was measured using the solid phase competitive chemiluminescence immunoassay method on the Immulite 2000 Analyzer. A cut-off value of 10 ng/ml was obtained for diagnosis of passive smoking. Patients with cotinine levels above this value were assessed as "exposed to passive smoking".

Results: In passive smoking exposures, the number of illnesses and wheezing has increased in the last year. The preterm birth and wheezing frequency of the smokers were significantly higher in the pregnant women ($p<0.05$). Median cotinine level was found to be 10 ng/ml in the passive smoking group but median cotinine level was found to be 20.8 ng/ml in the cigarette group ($p<0.01$). The group with only mother smokers had significantly increased incidence of tooth decay compared with other groups ($p<0.05$). No relationship was found between birth weight of infant and smoking behaviour

Özet

Amaç: Pasif sigaraya maruz kalma, zatürree, bronşiyolit, bronkopnömoni, astım oluşumu ve alevlenmesi, orta kulak iltihabı, diş çürümesi, büyüme geriliği ve çocuklarda gelişime neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada pasif içicilerin idrarda kotinin düzeyi ile objektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Evde en az bir sigara içicisi olan 80 çocuk ve evde sigara içmeyen 80 çocuk Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniğine kabul edildi. Ebeveynlere çocuklarının ve ailelerinin sosyodemografik özelliklerine, sigara içme alışkanlıklarına ve bir yıl içinde sahip oldukları hastalıklara ilişkin bir anket sorulmuştur. Pasif sigara maruziyetlerini değerlendirmek için, çocukların ilk idrarı toplandı ve idrardaki nikotinin ana metaboliti olan kotinin düzeyi, 2000 Analyzer kemilüminesans immünoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü. Pasif içiciliğin teşhisi için 10 ng/ml'lik bir kesme değeri elde edildi. Bu değer üzerinde kotinin düzeyine sahip hastalar "pasif sigara içmeye maruz" olarak değerlendirildi.

Bulgular: Pasif sigara içim maruz kalma durumunda, hastalık ve hırıltı sayısı geçen yıl artmıştı. Erken doğum ve hışıltı sıklığı annesi gebeliğinde sigara içenlerde anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Pasif sigara grubunda medyan kotinin seviyesi 10 ng/ml, sigara grubunda medyan kotinin seviyesi 20,8 ng/ml olarak bulundu ($p<0,01$). Sadece anne sigara içicisi olan grupta, diğer gruplara göre diş çürüğü insidansı fazla idi ($p<0,05$). Bebeğin doğum ağırlığı ile hamilelikte sigara içme davranışı arasında ilişki bulunmadı ($p=0,53$), ancak prematürite sıklığı daha yüksek bulundu ($p=0,03$). Pasif sigara içme grubundaki hastaların %68,7'sinin ve kontrol

Corresponding (İletişim): İlknur Bostancı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Turkey

E-mail (E-posta): ilknurbbostanci@gmail.com

Received (Geliş Tarihi): 19.03.2019 **Accepted (Kabul Tarihi):** 26.08.2019



during pregnancy ($p=0.53$), however the frequency of prematurity was found to be higher ($p=0.03$). The cotinine level of 68.7% of patients in the passive smoking group and 25% of the control group was above the threshold value of 10 ng/ml. The most sensitive and specific threshold level of cotinine was found as 14.75 ng/ml.

Discussion and Conclusion: Our study showed that 25% of children who do not smoke at home are exposed to passive smoking. This finding suggests that families are biased towards reporting smoking cessation alongside their sick children and those children are also exposed to cigarette smoke in out-of-home settings.

Keywords: Child; passive smoking exposure; tobacco products; urine cotinine level.

grubunun %25'inin kotinin seviyesi eşik değerinin 10 ng/ml'nin üzerindeydi. En hassas ve spesifik kotinin eşik düzeyi 14,75 ng/ml olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamız evde sigara içilmediği beyan edilen çocukların %25'inin pasif sigara içmeye maruz kaldığını göstermiştir. Bu bulgu, ailelerin hasta çocukları ile birlikte sigarayı bırakmalarını bildirme konusunda taraflı olduklarını ve bu çocukların da ev dışı ortamlarda sigara dumanına maruz kaldıklarını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; pasif sigara maruziyeti; tütün ürünleri; idrar kotinin düzeyi.

According to data from the World Health Organisation, approximately half of the world's children are affected by cigarette smoke and the majority of exposure is in the home.^[1] The frequency of passive smoking in children in studies conducted in Turkey have been reported at rates ranging from 53%–81%.^[2,3] In developed countries like USA as maternal level of education increases smoking prevalence nearby children decreases, however studies conducted in Turkey showed that as maternal level of education increases smoking prevalence nearby children increases and prevalence of passive smoking exposure increases too. Studies conducted in Kahramanmaraş and Kocaeli pointed out that the frequency of maternal smoking increases as the education level of mother increases.^[3–9] Passive cigarette smoke shows its effect mostly on the upper and lower respiratory tract. Passive smoking exposure in both intrauterine and postnatal period increases the frequency of respiratory diseases and causes impairment in lung capacity in children.^[6–8]

We aimed to assess the passive smoking with the level of cotinine in the urine objectively.

Materials and Method

Patient characteristics

A total number of 160 children aged between 2–16 years who admitted Ankara Training and Research Hospital, Children's Outpatient Clinic, were included to study. 80 subjects who are passive smokers (Group I) (at least one active smoker in the house) and 80 subjects (Group II, control) who do not have active smokers at home were enrolled. Parents of children who agreed to participate in the study were applied a questionnaire. The sociodemographic characteristics of children and families, the smoking habit, diseases within the last year were recorded according to the notices of parents. Patients who have had eight or over illness in the last one year were defined as "often sick".^[4,5] History of chronic cough (lasting over 6 weeks), wheezing, upper airway infections, pneumonia, asthma and otitis media were recorded. Also tooth decay is recorded.

Data collection and statistical analysis

First morning urine was collected from all subjects. For the measurement of cotinine levels, at least 5 cc of urine was col-

lected in containers that did not contain any preservatives and was taken to +4°C in the refrigerator without delay and no later than one hour were kept frozen at -20°C. Cotinine level was measured by the method of solid-phase competitive immunoassay kemoluminesans with Nicotine Metabolite Immulite 2000 Analyzer (PIL2KNM-10) (DPC, USA) device. The "cut-off" value of cotinine was recognized as 10 ng/ml for the diagnosis of passive smoking. Subjects with cotinine levels above this value were considered as "those who are exposed to passive cigarette smoke".

Exclusion criteria

Patients with congenital heart disease, immun deficiency and history of atopy in family were excluded.

Data analysis was performed using SPSS for Windows 11.5 package program. Shapiro Wilk test was used to assess the distribution of continuous variables. In determining the cases whether exposed to smoking or not by urinary cotinine measurements was assessed by calculating the area under the ROC curve smoke. If there is an important area under the curve, the best cut-off point for urinary cotinine was determined by using the Youden index. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total number of 160 patients aged between 2–15 (7.7 ± 3.2) years were enrolled in the study. Children were divided into two groups as 80 patients with passive smoke exposure group and 80 patients in the control group. There was no statistically significant difference in terms of children's age, sex, mother's educational status, father's educational status, income level, and the house type ($p>0.05$). 55% of cases exposed to cigarette smoke because of parents' behaviour of smoking where the children exist. When two groups were compared (passive smoke exposed and control) according to exposure of indoor smoking, there was a statistically significantly increased incidence of wheezing in the passive smoking exposure group ($p<0.001$) (Table 1).

Tooth decay incidence was 70.0% in passive smoking exposure group and 63.7% in the control group. The group with only mother smokers had significantly increased incidence of

Table 1. Distribution of diseases and complaints in exposed and non-smokers

	Passive smoking (+) (%)	Passive smoking (-) (%)	p
Number of diseases			
≤8	77.5	82.5	0.429*
<8	22.5	17.5	
Tooth decay			
No	30.0	36.3	0.401*
Yes	70.0	63.7	
Inflammation of the middle ear			
No	67.5	76.3	0.218*
Yes	32.5	23.7	
Cough			
No	10.0	21.3	0.050*
Yes	90.0	78.7	
Wheezing			
No	48.8	75.0	<0.001*
Yes	51.2	25.0	
Upper respiratory disease			
No	3.8	1.3	0.620**
Yes	96.3	98.8	
Pneumonia			
No	93.8	97.5	0.443**
Yes	6.2	2.5	
Asthma			
No	95.0	92.5	0.514**
Yes	5.0	7.5	

*Pearson's chi-square test; **Fisher's exact test.

tooth decay compared with other groups ($p < 0.05$). 11.2% of cases' mothers ($n = 18$) were included in the study had smoked during pregnancy. Wheezing was more frequent at the group exposed to tobacco than not –exposed group ($p = 0.03$).

No relationship was found between birth weight of infant and smoking behaviour during pregnancy ($p = 0.53$), however the frequency of prematurity was found to be higher ($p = 0.03$).

The level of cotinine was over 10 ng/ml in 68.7% of the passive smoking exposure group.

The median cotinine level was 10 ng/ml (10–169) in the the non-exposure group while in passive smoking exposure group was 20.8 ng/ml, respectively ($p < 0.01$).

The level of cotinine in urine was significantly increased according to exposure to tobacco, near-by cigarette smoking, the number of cigarettes smoked, household type and the number of people who smoked at home ($p < 0.05$).

The best "cut-off" value of cotinine for distinguishing groups exposed to smoke or not was 14.75 ng/ml. Groups were evaluated in terms of disease within a year, an average number of disease was 5/years in smoke-exposed group and 4/years

in non exposed group. This difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Data of the patients were examined with multivariate regression analysis. The number of people who smoke in the family had the maximum effect on change in the level of cotinine, than the number of cigarettes and near-by smoking and at least exposure to smoke.

Discussion

In our study, the educational status of the mothers in the both groups showed that 63% of mothers had primary-level education status. We could not found a relationship between maternal education and smoking prevalence due to the small number of mothers who graduated from high school or university. Jun et al.,^[10] reported that low socioeconomic level and being divorced increases maternal cigarette smoking significantly. Whitlock et al.^[11] conducted a study with non-smoking 7725 adults reported being in low socio-economic level increases the exposure to passive smoking and exposure of smoking contributes to increase the rate of several diseases and death which have been already seen more frequently in low socio-economic status.^[11] In our study 91.3% of the non-smoking group and 86.3% of the smoking group was in low socio-economic status. We believe that families with low socioeconomic level were under more stress than the other families which increases the frequency of cigarette smoking.

Paternal smoking was seen in 81.4% of the cases and maternal smoking in 26.3%. Bildik et al.,^[12] reported 24% maternal, 56.6% paternal smoking in their study. Karakoç et al.,^[13] reported 25% maternal, 42% paternal smoking in their study. WHO reported the frequency of smoking among females was 20.3% in Turkey in 2008.^[14] The data from our study supports the other studies.

Parents' smoking behaviour was nearby smoking in the 55% of the cases. Bildik et al.,^[12] reported the most common smoking places were balcony and kitchen or even in the living room or children's room. Due to preschool children spend a large part of their time at home, therefore indoor smoking negatively influence children's health.

Lux et al.,^[15] monitored the babies for the first 6 months whose mothers smoked during pregnancy and found that the respiratory function tests were significantly decreased. Gilliland et al.^[16] reported that children exposed to smoke during pregnancy, the frequency of wheezing, persistent wheezing, wheezing requiring medication were significantly increased at any time. In our study 11.2% of the mothers smoked during pregnancy. The frequency of illness in the first year of life in children whose mother smoked during pregnancy was 6 and 4 in the non-smoked group. A statistically significantly increased incidence of wheezing was found in the group whose mother smoked during pregnancy in our study ($p = 0.033$).

In our study, cigarette smoking during pregnancy had no effect on birth weight, whereas there was a significant increase in the risk of prematurity. Ward et al.^[17] suggested that to-

bacco smoke exposure lowered adjusted mean birth weights by 36 g and caused increases for low birth weight and prematurity in 18297 children (odds ratio: 1.21). Horta et al.^[18] conducted a study with 5166 pregnant women and reported that the infants of mothers who smoked during pregnancy weighed an average of 142 g less at birth than those of non-smokers. There was no association between preterm delivery and maternal smoking. Maternal smoking during pregnancy causes augmentation in plasental vasculer resistance. Blood flow in uterine artery decreases, oksijen delivery foorm the uterus to the placenta decreases causing chronic hipoxia and increases in hematocrit levels. This changes are among the reasons for intrauterine growth retardation.^[19,20] Fenercioğlu et al.^[21] compared infants of mothers who were active smoker or non-smoker or pasive smoker for birth weight, height and head circumference. All three parameters were influenced for infants whose mothers were active or passive smoker. Birth weights of infants whose mothers smoked during pregnancy had 246 g lower than the others and 66 g lower in infants whose mothers were passive smoker than non-smoking mothers' infants.^[21] Keskinöglu et al.^[22] showed the frequency of lower respiratory tract infections (LRTI) increased in the last 2 years in infants with passive smoking. Haberg et al.^[23] reported that passive smoking either prenatally, postnatally, or continuously before and after birth increased the risk of experiencing LRTI and wheeze. Prenatal exposure to maternal smoking resulted in higher relative risks than postnatal exposure. The effects of prenatal exposure on the respiratory system had occurred most often around 18 months. Arvas et al.^[24] reported that smoking at home especially by the mother increased the frequency of LRTI significantly. Consistent with literature we found a statistically significant difference for the mean number of illness in the last year in the exposure group. Furthermore the frequency of cough and wheezing increased significantly too. Passive cigarette exposure decreases the mucociliary clearance and increases the goblet cell hypertrophy causing chronic cough.^[25] Pattenden et al.^[26] reported nocturnal cough raised by 12% for passive smoking exposure. Continuous smoking and exposure to tobacco smoking during the first two years of life were the most important factors increasing the frequency of wheezing. Uyan et al.^[27] suggested a raise in the prevelance of recurrent respiratory symptoms in children exposed to smoking. Furthermore they reported breastfeeding protected baby from respiratory illnesses but in babies exposed to smoking this protective effect disappeared.

The incidence of tooth decay was statistically significantly increased in the "only mother smoked group" compared with other groups. Williams et al.^[28] reported that only mother smoking increased the prevelance of caries.

Recurrent otitis media was seen more frquently in children of mothers who smoke more than 20 cigarettes day but there was no relationship for acute otitis media.^[29] Ilıcalı et al.^[30] showed increased frequency of both acute and recurrent otitis media in children with passive smoking. We found no relation-

ship between exposure to passive smoking and the frequency of acute otitis media in the last year. This may be the results of parents not been questioned about recurrent otitis media, the measurement based on verbal notifications and the ear examination has not been done.

The level of cotinine was over 10 ng/ml showing tobacco exposure in 68.7% of the study group and 25% in the control group. Arvas et al.,^[24] showed 95.8% of the study group and 92.7% of the control group were exposed to smoking according to the threshold level of 30ng/mg in their study.

25% of children who had no cigarette smoker in their home were shown to had been exposed to passive cigarette smoke. This finding suggests that families were biased in reporting smoking frequency and children were exposed to smoking in places outside the home.

The most sensitive and specific threshold level of cotinine was found as 14.75 ng/ml. The median cotinine value was 20 ng/ml in passive smoking exposure group. Boyacı et al.^[3] reported the median level of cotinine as 58 ng/ml and in Arvas's study as 37.5 ng/ml.^[24]

The cotinine levels were found to be higher in those who live in slum than those who live in apartment. The concentration of cigarette smoke inside the room changes according to the amount of cigarettes smoked, the volume of room and ventilation of the house.^[13] For this reason, those individuals who live in slum houses with small size household and not well-ventilated, was expected to have higher amounts of urine cotinine.

The number of smokers in the house had the greatest impact on the alteration of urinary cotinine levels in our study. Other factors were near-bye smoking and exposure to smoking. Halterman et al.^[31] reported that to have an active smoker in the house, to have a primary caregiver who smoked and to have smoking ban in the house were the factors that influenced the cotinine levels. A study from Turkey showed that as the number of persons who smoked in the house and the number of ciagrettes smoked increases, the level of cotinine level increases too.^[22]

This study examined the effects of passive smoke exposure on children's health and found that urinary cotinine levels were significantly higher in the group with at least one smoker in the house than the control group. In our study, the incidence of wheezing and childhood illness increased in children whose mother smoked during pregnancy. Frequency of caries was found to be increased. As passive smoking exposure begins during pregnancy and is a significant threat for child's health, the community should be educated about the harmful effects of smoking by school-age period and we think that decisive continuation of the legal regulations in the recent period are needed.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

- Boztaş G, Aslan D, Bilir N. Çevresel Sigara Dumanından Etkilenim ve Çocuklar. *Sted* 2006;5:75-78.
- Ersu R, Arman A, Save D. Prevalence of snoring and symptoms of sleep disordered breathing in primary school children in İstanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
- Boyacı H, Duman C, Başyigit İ. İlkokul çocuklarında çevresel sigara dumanına maruziyetin idrar kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks* 2004;52:231-236.
- Akşit S. Akut solunum yolu enfeksiyonları. *Sted* 2002;11:132-135.
- Ününvar E. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuğun değerlendirilmesi. *Journal Of Pediatric Infection* 2007;1: 43-45.
- Ayata A, Çetin H, Öktem F. Pasif sigara içiminin çocuklarda solunum fonksiyonlarına etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2: 13-15.
- Hawamdeh A, Kasasbech F A, Ahmad A M. Effects of passive smoking on children's health. *East Meditern Health J* 2003; 9: 441-447.
- Türktaş İ. Çocukluktan Erişkinliğe Akciğer Hastalıkları. *Türk Toraks Dergisi* 2004; 5: 25-30.
- Ekerbiçer H C, Çelik M, Güler E. Evaluating environmental tobacco smoke in a group of Turkish primary school students and developing intervention methods for prevention. *BMC Public Health* 2007; 7: 1-6.
- Jun H, Acevedo-Garcia D. The effect of single motherhood on smoking by socioeconomic status and race/ethnicity. *Social Science And Medicine* 2007; 65: 653-666.
- Withlock G, Macmahon S, Vander H, Davis P, Jackson R, Norton R. Association of environmental tobacco smoke exposure with socioeconomic status in a population of 7725 New Zealanders. *Tob. Control* 1998; 7: 276-280.
- Bildik H N, Bilgin E, Demirdöğen E, Yıldız E, Aslan D, Yalçın S. Çocuklar sigara dumanından pasif etkilenim açısından risk altında mı? bir ilköğretim okulu deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 147-152.
- Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda pasif sigara maruziyetinin serum kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1998; 7: 77-82.
- WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2008, sayfa 274, <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html> (Son erişim tarihi: 6 Mart 2010).
- Lux A L, Handerson A J, Pocock S J. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure. a prospective longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 307-312.
- Gilliland F D, Li Y F, Peters J M, Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Res Critic Care Med* 2001;163:429.
- Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using millennium cohort. *BMC Public Health* 2007; 7:81.
- Horta B L, Victora C G, Menezes A M, Halpern R, Barros F C. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997; 11: 140.
- Difranza J, Aligne A C, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 4: 1007-1015.
- Bush P G, Mayhew T M, Abramovich D R, Aggett P J, Burke M D, Page K R. Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta* 2000; 8: 824-833.
- Fenercioglu A K, Tamer I, Karatekin G, Nuhoglu A. Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking. *Tohoku J. Exp. Med* 2009; 3: 221-228.
- Keskinoğlu P, Cimrin D, Aksakoğlu G. The impact of passive smoking on the development of lower respiratory tract infections. *Journal Of Tropical Pediatrics* 2007; 53: 319 - 324.
- Haberg E, Stigum H. Effects of pre and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *American journal of epidemiology* 2007; 166: 679-686.
- Arvas A, Baş V, Gür E. Süt çocukluğu döneminde edilgen sigara içiminin alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimine etkisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2009; 47: 12-17.
- Cook D, Strachan D. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax.* 1999; 54: 357-366.
- Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control.* 2006; 15: 294-301.
- Uyan A P, Baskın E, Özyürek H. Anne sütü alımı ve sigara dumanına maruz kalmanın respiratuvar semptomlara etkisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 29-32
- Williams S A, Kwan S Y, Parsons S. Parental smoking practices and caries experience in pre-school children. *Caries Res.*2000; 34:117-122.
- Ey J L, Holberg C J, Aldous M, Wright A L, Martinez F D, Taussig L M. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Pediatrics* 1995; 95: 670-677.
- İlcalı Ö C, Keleş N, Değer K. Relationship of passive cigarette smoking to otitis media. *Arch Otolaryngolgyhead Neck Surgery* 1999; 125: 758-762.
- Halterman J S, Borrelli B, Tremblay P, Conn K M, Fagnano M, Montes G. Screening for environmental tobacco smoke exposure among inner city children with asthma. *Pediatrics* 2008; 122: 1277-1283.



Association between ABO blood group with Parkinson's disease

ABO kan grubunun Parkinson hastalığı ile ilişkisi

© Oktay Bulur,¹ © Osman Korucu²

¹Department of Internal Medicine, Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Neurology, Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease that seen in adulthood. Most prevalent symptoms are resting tremor, rigidity, bradykinesia, gait disturbance, and postural abnormalities. Disorders related with ABO blood group are infectious disease (cholera, *Helicobacter pylori*, and *Echerichia coli*), cardiovascular disease, malignancies and allergic status. We objected to elucidate the association between ABO blood group and Parkinson's disease.

Methods: We investigated retrospectively the files of 264 adult patients who were diagnosed with Parkinson's disease and had blood type between January 2008 and December 2018 in neurology outpatient clinics included in the study.

Results: Distribution of blood groups in patients as follows: ARh(+): 94 (35.6%), ARh(-): 15 (5.7%), BRh(+): 44 (16.7%), BRh(-): 8 (3%), ABRh(+): 18 (6.8%), ABRh(-): 4 (1.5%), ORh(+): 71 (26.9%), ORh(-): 10 (3.8%).

Discussion and Conclusion: When we consider the pathogenesis of Parkinson's disease, we think of the antigenic structure of blood groups may be effective in this process.

Keywords: ABO; blood group; Parkinson's disease.

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder that seen in adulthood. Most prevalent symptoms are resting tremor, rigidity, bradykinesia, gait disturbance, and postural abnormalities. The pathogenesis of Parkinson's disease cannot be clearly elucidated. Its proposed that deterioration of dopaminergic neural cells is a multifactorial process. At the present time intracellular-mitochondrial, extracellular and inflammatory/cytokine-related mechanisms are accused of the occurrence of this disease.^[1,2]

Blood groups first identified in 1900s. Currently there are 36

Özet

Amaç: Parkinson hastalığı, erişkinlikte görülen yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. En sık görülen semptomlar, tremor, rijidite, bradikinezi, denge bozukluğu ve postural anormalliklerdir. ABO kan grubuyla ilgili hastalıklar; bulaşıcı hastalıklar (kolera, *Helicobacter pylori*, *Echerichia coli*), kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve alerjik durumlardır. Çalışmamızda ABO kan grubu ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2008–Aralık 2018 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvurup Parkinson hastalığı tanısı alan ve kan grubu bakılmış 264 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak hastane bilgi sisteminden tarandı.

Bulgular: Hastalarda kan gruplarının dağılımı şöyle idi: ARh(+): 94 (%35,6), ARh(-): 15 (%5,7), BRh(+): 44 (%16,7), BRh(-): 8 (%3), ABRh(+): 18 (%6,8), ABRh(-): 4 (%1,5), ORh (+): 71 (%26,9), ORh(-): 10 (%3,8).

Sonuç: Parkinson Hastalığının patogenezini göz önüne aldığımızda, kan gruplarının antijenik yapısının bu süreçte etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: ABO; kan grubu; Parkinson hastalığı.

known blood group systems. Most clinically important are ABO and Rh. Blood group antigens are found on red blood cells, platelets, leukocytes, plasma proteins, certain tissues, and various cell surface enzymes, and also exist in soluble form in body secretions such as breast milk, seminal fluid, saliva, sweat, gastric secretions, urine, and amniotic fluid.^[3] ABO blood groups were suggested to be related with several diseases. Disorders related with ABO blood group are infectious disease (cholera, *Helicobacter pylori*, and *Echerichia coli*), cardiovascular disease, malignancies and allergic status.^[4-6]



Table 1. Distribution of Patients' blood groups according to gender

Gender	Blood group														Total		
	ARh+		ARh-		BRh+		BRh-		ORh+		ORh-		ABRh+			ABRh-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Female	48	39	7	5.7	16	13	4	3.3	34	27.6	4	3.3	8	3.03	2	0.75	123
Male	46	32.6	8	5.7	28	19.9	4	2.8	37	26.2	6	4.3	10	3.78	2	0.75	141

Table 2. ABO blood group comparison according to gender

Gender	ABO	Results		Control study		p
		n	%	n	%	
Female	A	55	44.7	493	35.9	0.052
	O	38	30.9	505	36.8	0.192
	B	20	16.3	273	19.9	0.865
	AB	10	8.1	100	7.3	0.745
	Total	123	100.0	1.373	100.0	
Male	A	54	38.3	52.445	38.9	0.884
	O	43	30.5	49.914	37.1	0.105
	B	32	22.7	22.822	16.9	0.066
	AB	12	8.5	9.304	6.9	0.063
	Total	141	100.0	134.665	100.0	

Table 3. Rh groups comparison according to gender

Gender	Rh	Results		Control study		p
		n	%	n	%	
Female	Rh positive	106	86.2	1196	87.20	0.751
	Rh negative	17	13.8	175	12.80	0.751
	Total	123	100.0	1371	100.0	
Male	Rh positive	121	85.8	120.902	89.90	0.106
	Rh negative	20	14.2	13.583	10.10	0.106
	Total	141	100.0	134.485	100.0	

Factors that play role in making relation between ABO blood group and disease are cell adhesion molecules: carbohydrates, glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, and transmembrane proteins, carbohydrate-based antigens,^[4,7] which stimulate the inflammatory process.

There is no enough research to show the relation of ABO blood group and Parkinson's disease. We aimed to explore the link of ABO blood group type with Parkinson's disease.

Materials and Method

We retrospectively searched 264 adult patients' file who were diagnosed with Parkinson's disease and had blood type between January 2008 and December 2018 in neurology outpatient clinics. The age, gender, and blood group of the patients scanned and recorded retrospectively from the hospital data system. There were no missing data. Yıldız's study results used as a control study.^[8]

Our study is a descriptive study and there were no exclusion criteria. Blood groups of cases assessed by the INVITROGEL test system, MTC, Germany.

This study accepted by local ethics committee with the number: 022019/1829.

Normality of the distribution of the continuous variables was determined by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean±SD. Variables with skew distribution were expressed as median (minimum-maximum), and categorical variables

were expressed as percentage. We performed a chi-squared test for the comparison of two proportions (from independent samples), expressed as a percentage. Statistical analysis was performed with MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) and SPSS 15.0 for Windows. P value <0.05 was accepted as statistically significant.

Results

We analysed 264 adult patients (Age: median 78.5, minimum 35, maximum 90 years old), 123 of whom were female (46.6%), and 141 of whom were male (53.4%). Distribution of blood groups in patients as follows: ARh(+): 94 (35.6%), ARh(-): 15 (5.7%), BRh(+): 44 (16.7%), BRh(-): 8 (3%), ABRh(+): 18 (6.8%), ABRh(-): 4 (1.5%), ORh(+): 71 (26.9%), ORh(-): 10 (3.8%) (Table 1). When we compare ABO blood groups and Rh groups according to gender there was not statistically significance between our study results and control study results (Tables 2, 3). Comparison of total numbers in ABO groups and Rh status, 0 blood group and Rh status ratio was lower than the control study ($p < 0.032$, $p < 0.036$) (Tables 4, 5).

Discussion

We found that in our study ARh(+) blood group was most prevalent blood group in Parkinson's disease patients. Although the relation between ABO blood groups and different diseases was investigated in several animal and human studies, there are very few and conflicting studies about the

Tablo 4. Comparison of total numbers in ABO groups

ABO group	Results		Control study		p
	n	%	n	%	
A	109	41.3	52918	38.90	0.424
O	81	30.7	50606	37.10	0.032*
B	52	19.7	23127	17	0.242
AB	22	8.3	9387	6.9	0.370
Total	264	100.0	136.038	100	

Tablo 5. Comparison of total numbers in Rh status

Rh	Results		Control study		p
	n	%	n	%	
0 Rh positive	227	86.0	122.298	89.90	0.036*
Rh negative	37	14.0	13.740	10.10	0.036*
Total	264	100.0	136.038	100.0	

relation between ABO blood groups with Parkinson's disease and neurodegenerative disease. As shown in cardiovascular disease pathogenesis, high levels of von Willebrand factor (vWF), coagulation factor VIII (FVIII) are also associated with neurodegenerative disease pathogenesis.^[9-11] Non -O blood groups have high VWF and FVIII levels than O-blood group.^[12] Thus it can be said that the O-blood group has a protective effect from ischemic events and therefore neurodegeneration.^[13] In our study O-blood group ratio was lower than the control study ($p < 0.032$). Most large scaled study about Blood group and neurodegenerative disease is conducted by Senthil K Vasan et al. showed no link between blood type and neurodegenerative disease.^[14] Renvoize and colleagues reached same conclusion on a study in patients with Alzheimer's disease.^[15] However Alexander et al.'s cohort study concluded there is statistically significant relation between blood group AB and cognitive disorders.^[16] Chia et al. from Taiwan showed B type blood group is linked with Parkinson's disease.^[17] In our study ARh(+) blood group was common in Parkinson's disease. The higher incidence of A type blood group in Turkish community may be associated with more prevalence in patients with Parkinson's disease.

We think that to show a confident relation between Parkinson's disease and blood group type there is a need for large scaled, immunological and genetically based studies in the future.

Conclusion

When we consider the pathogenesis of Parkinson's disease, we think of the antigenic structure of blood groups may be effective in this process.

Compliance with Ethical Standards: The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by

local ethics committee with the number: 022019/1829. This study was not funded by any person or company or institution. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article. Our research designed as a retrospective file review and it is not involving human participants and/or animals.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

Financial Disclosure: This study was not funded by any person or company or institution.

References

- Etienne C. Hirsch PJ, Serge Przedborsk. Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2012;1-7.
- Caggiu E, Arru G, Hosseini S, Niegowska M, Sechi G, Zarbo IR, et al. Inflammation, Infectious Triggers, and Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*. 2019;10:122.
- Green C. The ABO, Lewis and related blood group antigens; a review of structure and biosynthesis. *FEMS microbiology immunology*. 1989;1(6-7):321-30.
- Heggelund JE, Varrot A, Imberty A, Kregel U. Histo-blood group antigens as mediators of infections. *Current opinion in structural biology*. 2017;44:190-200.
- Liu F, Li C, Zhu J, Ren L, Qi X. ABO blood type and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(9):927-33.
- Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2012;49(4):137-49.
- Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine*. 2016;8(6):517-35.
- Yildiz ŞM. Distribution of ABO and Rh blood group systems in Cukurova region. *Cukurova Med J* 2016;41(4):658-63.
- Jaremo P, Milovanovic M, Buller C, Nilsson S, Winblad B. P-selectin paradox and dementia of the Alzheimer type: circulating P-selectin is increased but platelet-bound P-selectin after agonist provocation is compromised. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013;73(2):170-4.
- Hagnelius NO, Boman K, Nilsson TK. Fibrinolysis and von Willebrand factor in Alzheimer's disease and vascular dementia--a case-referent study. *Thrombosis research*. 2010;126(1):35-8.
- Quinn TJ GJ, Deary IJ, Lowe GD, Fenton C., DJ S. Association between circulating hemostatic measures and dementia or cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *Thromb Haemost*. 2011;9:1475-82.
- Franchini M, Makris M. Non-O blood group: an important genetic risk factor for venous thromboembolism. *Blood Transfus*. 2013;11(2):164-5.
- De Marco M VA. 'O' blood type is associated with larger grey-matter volumes in the cerebellum. *Brain Res Bull*. 2015;116:1-6.
- Vasan SK, Rostgaard K, Ullum H, Melbye M, Hjalgrim H, Edgren G. ABO Blood Group and Dementia Risk--A Scandinavian Record-Linkage Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129115.
- Renvoize EB. ABO and Rhesus blood groups in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1985;14(1):43-5.
- Alexander KS, Zakai NA, Gillett S, McClure LA, Wadley V, Unverzagt F, et al. ABO blood type, factor VIII, and incident cognitive impairment in the REGARDS cohort. *Neurology*. 2014;83(14):1271-6.
- Chia LG, Liu LH. Parkinson's disease in Taiwan: an analysis of 215 patients. *Neuroepidemiology*. 1992;11(3):113-20.



Skin prick test results in patients with chronic allergic rhinitis: Housewives are risky occupational group for the development of allergic rhinitis due to house dust mites

Kronik alerjik rinitli hastalarda cilt prick test sonuçları: Ev hanımları ev tozu akarlarına bağlı alerjik rinit gelişimi için riskli meslek grubundadır

Tarkan Özdemir,¹ Benan Kasapoğlu,² Mustafa Hamidullah Türkkani,³
 Çiğdem Özdelecan,¹ Fuat Erel⁴

¹Department of Pulmonology, University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Internal Medicine, University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Pulmonology, Sincan Dr. Nafiz Körez State Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department of Pulmonology, Balıkesir University Faculty of Medicine, Balıkesir, Turkey

Abstract

Introduction: Allergic Rhinitis (AR) is a common disorder that negatively effects the quality of life with symptoms due to the inflammation of nasal epithelium. Objective of this study is to determine the general demographical and clinical features of patients with AR, who had positive skin prick test (SPT) results.

Methods: Patients diagnosed as AR with positive SPT results were analyzed. The allergens tested were: grasses, cereals+grasses, trees 1 (early flowering), trees 2 (late flowering), house-dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF), *Tyrophagus putrescentiae* (TP), *Lepidoglyphus destructor* (LD) and *acarus siro* (AS).

Results: Of the total 202 patients, 145 female (with a mean age of 32.42±12.81 years) and 57 male (with a mean age of 28.44±11.5 years) were included in the study. The most common allergens determined were; DF, DP, cereals+grasses and grasses. *Tyrophagus* significantly was more common in females ($p=0.04$). Nasal discharge, dyspnea, itching and weakness-tiredness were reported to be more common in females compared with males. DF, DP, TP and LD were statistically significantly more common in housewives ($p<0.05$). Dyspnea, wheezing and itching were statistically significantly more common in housewives ($p<0.05$).

Discussion and Conclusion: Housewives are risky occupational group for the development of allergic rhinitis due to house dust mites.

Keywords: Allergic rhinitis; housewives; occupational disease; skin prick test.

Özet

Amaç: Alerjik rinit (AR), nazal epitelyum inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomlarla karakterize sık görülen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, cilt prick testi pozitif olan alerjik rinitli hastaların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Pozitif cilt prick testi olan alerjik rinitli hastalar analiz edildi. Test edilen alerjenler: Çayır, tahıl + çayır, ağaçlar 1 (erken çiçeklenenler), ağaçlar 2 (geç çiçeklenenler), ev tozu akarlarıdır (*Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF), *Tyrophagus putrescentiae* (TP), *Lepidoglyphus destructor* (LD) ve *Acarus siro* (AS).

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 145'i kadın (ortalama yaş 32.42±12.81) ve 57'si erkekti (ortalama yaş 28.44±11.5). En sık tespit edilen alerjenler; DF, DP, çayır, tahıl + çayır grubuydu. Cilt prick testinin *Tyrophagus* için pozitifliği istatistiksel olarak kadınlarda anlamlıydı ($p=0.04$). Nazal akıntı, dispne, kaşıntı, halsizlik, yorgunluk semptomları kadınlarda erkeklere oranla daha fazla bildirildi. DF, DP, TP and LD grubu alerjen duyarlılığı ev hanımlarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Dispne, hişiltılı solunum ve kaşıntı ev hanımlarında istatistiksel olarak daha sık bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Ev hanımları, ev tozu akarlarına bağlı alerjik rinit gelişimi için riskli meslek grubundadır.

Anahtar Sözcükler: Alerjik rinit; ev hanımları; mesleki hastalık; cilt prick testi.



The prevalence of allergic diseases is known to be increasing in all over the world each year.^[1] Allergic rhinitis (AR), defined as the presence of at least one or more of the symptoms of sneezing, nasal congestion, rhinorrhea and obstruction, is one of the major forms of allergy affecting approximately 20% of population.^[2,3] The diagnosis of AR generally depends on the clinical characteristics of the disease, laboratory tests such as prick tests and response to pharmacotherapy.^[4] The symptoms of AR may deteriorate the life quality of patients and create an economical burden.

Skin prick test (SPT) is a simple, inexpensive, and quick test that is usually preferred to confirm atopy and to identify allergens in patients with IgE-mediated hypersensitivity.^[5,6] In this study we aimed to determine the general demographical and clinical features of patients with AR having positive SPT results. We believe that defining clinical features is important to determine etiological contributors and prophylactic measures.

Materials and Method

Study design and Patient selection

This study was performed in Corum Chest Diseases Department of State Hospital between December 2011 and December 2012. Patients diagnosed with AR and having SPT recorded results were analyzed retrospectively.

Skin prick test (SPT) and interpretation

Skin prick test was performed by a single physician and evaluated by the same person. SPT was performed to 9 allergens that were most commonly defined in society using the SPT (Allergopharma, Merck, Reinbek, Germany) with positive control (histamine) and a negative control (distilled water).

Positive and negative control solutions and solutions containing allergen were added drop wise to the patient's forearm flexor surface and the patient was soaked in the middle of each of the drops with a lancet (Abello, Denmark). Approximately 15 minutes later, the reaction occurring on the patient's arm was evaluated by a specialist using the following criteria:^[7]

Largest size of the wheal diameter with at least 3 mm was regarded as positive, if the control solutions showed expected result (wheal size at least 3 mm for the positive control, histaminedihydrochloride 10 mg/mL, and less than 3 mm for the negative control, allergen solvent). Patient was excluded if the responses to control solutions were not adequate.

The allergens tested were: grasses (velvet grass, fruit grass, crazy grass, meadow timothy grass tail, forest grass, tea leaf), cereal grasses (in addition to grasses, barley, oats, rye, wheat), trees 1 mix (early flowering: alder, elm, hazelnut, willow, poplar), trees 2 mix (late flowering: birch, beech, oak, plane), house-dust mites [HDM: Dermatophagoides pteronyssinus (DP), Dermatophagoides farinae (DF)], tyrophagus putrescen-

tiae (TP), lepidoglyphus destructor (LD) and acarus siro (AS). AC, LD and TP are also known as storage mites.

Among 600 patients having AR examined with SPT; totally 202 patients (33.67%) were reported to have at least one positivity. The demographic features and general characteristics of those 202 patients (145 female and 57 male) were recorded. The patients were asked for the symptoms, smoking history and occupation.

Inclusion criteria: Patients with endurance reaction of at least 3 mm against any allergen were included in the study. Systemic corticosteroids (4 weeks), intranasal corticosteroids (2 weeks), oral antihistamine (1 week), and topical nasal decongestant (1 day prior) were ensured to be discontinued prior to the application of skin prick test.

Exclusion criteria: Patients having positive results with negative control were also excluded from the study. Uncontrolled asthma by predicted peak expiratory flow rate (PEF <70%), recent history of respiratory tract infection within the previous weeks and pregnancy, lactation were the other factors for the exclusion criteria.

Ethical consideration

The study was approved by the local ethics committee (decision number: 2018-04/45) and written informed consent was obtained from the participants.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using the statistical package for the social sciences (SPSS) version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Comparison of quantitative variables between the study groups was performed using one-way analysis of variance for comparing three groups when normally distributed and Kruskal Wallis (when indicated). For comparing categorical data, Chi-square (χ^2) test was performed and Fisher's exact test was used when appropriate. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation and categorical data were presented as a number or frequencies when appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Totally 202 patients, 145 female (with a mean age of 32.42 ± 12.81 years) and 57 male (with a mean age of 28.44 ± 11.5 years), with AR and positive SPT were included in the study. Among study participants 177 were non-smoker and 25 were ex-smoker. The mean age of the study participants was 31.00 ± 12.63 years (range: 18–67 years).

Out of 202 patients, 78 were housewives, 57 were students, and 67 were having other jobs (teacher, farmer, policeman, coiffeur, cook and repairman). Distribution of allergen agents among genders are summarized in Table 1. The most common allergens determined were; DF, DP, creals+ grasses and grasses (Table 1). There was statistically significant difference between genders in only tyrophagus which was more com-

Table 1. Allergenic sensitivity determined among genders

	Number of patients with positive results	Female (n=145)	Male (n=57)	p
Grasses	104	69	35	0.09
Cereals + grasses	106	71	35	0.12
Trees 1	15	9	6	0.37
Trees 2	12	6	6	0.10
Der. farinae	112	86	26	0.09
Der. pteronyssinus	117	89	28	0.11
Tyrophagus putrescentiae	68	55	13	0.04
Lepidoglyphus destructor	68	53	15	0.18
Acarus siro	23	17	6	1.00

Table 2. Symptoms among genders

	Total	Female (n=145)	Male (n=57)	p
Nasal stiffness	141	102	39	0.86
Nasal discharge	150	101	49	0.02
Nasal itching	155	107	48	0.14
Sneezing	177	124	53	0.23
Postnasal drip	111	86	25	0.058
Postnasal itching	107	79	28	0.53
Burning in eyes	147	107	40	0.60
Dyspnea	79	62	17	0.011
Wheezing	83	59	24	1.0
Cough	110	84	26	0.11
Skin rash	28	22	6	0.50
Itching	55	47	8	0.008
Weakness-tiredness	96	79	17	0.002
Itching on ear	82	65	17	0.07

mon in females ($p=0.04$). All other allergens were determined to be similar between 2 genders. The symptoms are summarized in Table 2. The most common symptoms were sneezing, nasal itching, nasal discharge, burning in eyes and nasal stiffness. When symptoms were compared among genders, nasal discharge, dyspnea, itching and weakness-tiredness were reported to be more common in females (Table 2).

Among study participants, 78 were housewives and they were compared with women attached to other occupations (non-housewives) ($n=67$) regarding the symptoms and allergenic sensitivity (Tables 3 and 4). Grasses and cereals + grasses were statistically significantly less common while DF, DP, TP and LD were significantly more common in housewives ($p<0.005$). Dyspnea, wheezing and itching were significantly more common in housewives compared with the non-housewives ($p<0.005$).

Table 3. Comparison of allergenic sensitivity between housewives and non-housewives

	Housewife (n=78)	Non-housewife (n=67)	p
Grasses	32	38	0.03
Cereals grasses	33	39	0.03
Trees 1	3	6	0.30
Trees 2	3	3	1
Der. farinae	54	32	0.02
Der. ptero	56	33	0.02
Tyrophagus putrescentiae	35	20	0.09
Lepidoglyphus destructor	35	18	0.04
Acarus siro	11	6	0.44

Table 4. Comparison of symptoms between housewives and non-housewives

	Housewife (n=78)	Other women (n=67)	p
Nasal stiffness	53	50	0.20
Nasal discharge	52	50	0.17
Nasal itching	60	48	0.85
Sneezing	67	58	0.49
Postnasal drip	49	37	0.49
Postnasal itching	45	35	0.87
Burning in eyes	59	49	1.00
Dyspnea	44	19	0.003
Wheezing	40	20	0.02
Cough	47	37	0.86
Skin rash	13	9	0.82
Itching	32	15	0.03
Weakness-tiredness	47	30	0.22
Itching on ear	38	28	1.00

Discussion

In this study we evaluated the SPT results among patients with AR and we determined that the most common allergen agents among patients with AR were HDM and cereals+grasses pollens. There was not a gender difference regarding allergenic sensitivity except TP which was more common in females. Pollen allergies were reported to be seasonal more commonly, but mite allergies were perennial as expected. When the presence of symptoms were compared; nasal discharge, dyspnea, itching and weakness-tiredness were more common in females than males. We also determined that DF, DP, TP and LD were statistically significantly more common in housewives compared with non.

In previous studies, the distribution of allergens among patients with respiratory allergies was investigated. In a meta-analysis, SPT was defined as accurate in discriminating subjects with or without AR.^[8] In a recent multicenter study in

Korea on 28954 patients with suspected respiratory allergies, DF and DP were reported as the most commonly sensitized allergens. In that study 53% of the participants were female and 45.3% of study participants had at least one positivity in their skin prick tests.^[9] In another study from our country, among 7492 patients with clinical symptoms of asthma and/or AR and tested for 7 allergens with SPT, the atopy prevalence was 32.2% and Phleum pratense, DP and Artemisia vulgaris were the most common 3 allergens that were enough to identify at least 95% of the sensitized subjects.^[10] In our study, 202/600 (33.6%) of patients were having positive SPT results. We performed the test with 9 allergens but 70% were detectable with the test having 4 determinants while 92% were detectable with the test having 6 allergens.

In our study, we determined that house dust mites and pollens were the most common allergens in patients with AR. Similar with our results Holopainen et al.^[11] reported that house dusts and pollens were the most common allergens that were present in about 40% of patients with allergic rhinitis. Lou et al. also reported that house dust mites were the most common allergens determined in patients with AR.^[12]

Wang et al. reported that there was not any gender difference concerning the allergen sensitivity determined with SPT in 340 cases with AR.^[13] We also did not determine any differences between genders regarding the allergen agents except TP which was more common in females. Khazaei et al.^[14] reported that smoking did not affect the SPT reactivity to pollen and weeds aeroallergens. Since most of our patients were non-smoker we could not analyze the effects of smoking on SPT results.

Although not studied before obviously, we believe that housewives are also in an increased risk for occupational diseases since they work in wet places frequently, they are exposed to chemicals in cleaners, and they do not use protective equipments in general. Housewives work at indoor conditions and human activities are influenced by the differential sensitization to house dust mites and storage mites. The data about the allergens in housewives is limited. DP and DF were suggested to be more closely associated with house dust mites which may be the main reason of our results determining these allergens more commonly in housewives.^[15,16] The housewives spent most of their time at home and they are exposed to the mites more commonly. Moreover, detergents used at home may also facilitate the allergic reactions with their irritant effects. Tee et al. also defined that DP and LD were among the most commonly determined skin allergens in 279 United Kingdom bakery workers.^[17] Since one of the main working places of housewives are kitchens, these results are also supporting our findings.

TP was shown to induce allergic pulmonary response in a murine model.^[18] Even though we did not analyze the presence of asthma in those patients, we determined that TP was more common in housewives and dyspnea was also more common in that group of patients supporting this data indi-

rectly. Moreover, dyspnea was present in all patients having positive results for TP. In a study in Turkey, in Kutahya, the prevalence of domestic mites was found to be 18.05%, while *T. putrescentiae* was found higher with a rate of 43.96%.^[19] The other mites were found as *D. pteronyssinus* with a rate of 31.03%, *A. siro* with a rate of 13.79%, and *L. destructor*, *G. domesticus* and *Cheyletus* species with a rate of approximately 2%. Regarding this data, it may be suggested that, TP should be added to the prick test panel.

The strength of our study is that it contains a relatively high number of symptoms asked and skin allergens investigated. However there are still several limitations. Socio-cultural level, or monthly incomes were not asked to the patients that may also affect the atopic conditions, and response. Secondly, although skin prick test performed in this study is commonly used in allergy practice, it also has some disadvantages such as its reliability depends largely on the allergists performing the test and good compliance of the subjects.

In conclusion; we determined the most common allergens, and the most common symptoms in patients with allergic rhinitis. In SPT, the most common allergens should be taken into account for the correct diagnosis and cost-effectivity. We showed that mite allergies were more common in housewives. Moreover these allergies were reported to be more commonly associated with asthma. Larger, prospective studies are warranted to define the role of skin prick test in atopic patients with different job groups.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Linneberg A. The increase in allergy and extended challenges. *Allergy*. 2011; 66 (Suppl): 95. 1–3.
2. Prasad R, Verma SK, Dua R, Kant S, Kushwaha RA, Agarwal SP. A study of skin sensitivity to various allergens by skin prick test in patients of nasobronchial allergy. *Lung India*. 2009; 26: 70–73.
3. Khazaei HA, Moulaei NA, Tabatabaei SNA, Khazaei A, Khosravi A. The Effect of Smoke Cigarette on Immune Responses of AR Patients. *Biosc Biotech Res Asia*. 2014; 11(2): 925–30
4. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015; 29; 372(5): 456–63.
5. Liu Y, Peng J, Zhou Y, Cui Y. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2017 Nov 29; 7: 41.
6. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. In vivo methods for the study and diagnosis of allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE Jr, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. pp. 1119–1132.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FE, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindeslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakiene R, Durham

- SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, Nazamova-Baranova L, O'Hehir RE, Ohta K, Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A, Valenta R, Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18-24.
8. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Apr 27; 12:20.
 9. Kang MG, Kim MY, Song WJ, Kim S, Jo EJ, Lee SE, Kwon JW, Lee SM, Park CS, Park HK, Park HW, Chang YS, Lee J, Lee YM, Jee YK, Lee JM, Choi IS, Cho SH. Patterns of Inhalant Allergen Sensitization and Geographical Variation in Korean Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Nov; 9(6): 499-508
 10. Comert S, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Minimum prick test panel for adult patients with asthma and rhinitis in Ankara, Turkey. *J Asthma*. 2014 May; 51(4): 417-22.
 11. Holopainen E, Salo OP, Tarkiainen E, Malmberg H. The most important allergens in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 1979; 360: 16-8.
 12. Lou H, Ma S, Zhao Y, Cao F, He F, Liu Z, Bousquet J, Wang C, Zhang L, Bachert C. Sensitization patterns and minimum screening panels for aeroallergens in self-reported AR in China. *Sci Rep*. 2017 Aug 24; 7(1): 9286.
 13. Wang Z, Gao Y, Zheng Y. Analysis on allergens in patients with AR in Urumqi Xinjiang. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Aug;29(15):1328-31.
 14. Khazaei HA, Khazaei B, Dashtizadeh GA, Mohammadi M. Cigarette Smoking and Skin Prick Test in Patients With Allergic Rhinitis. *Int J High Risk Behav Addict*. 2015 Sep 1;4(3):e23483.
 15. Thomas WR, Smith WA, Hales BJ. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med J*. 2004;27: 563-569.
 16. Cui Y, Zhou P, Peng J, Peng M, Zhou Y, Lin Y, Liu L. Cloning, sequence analysis, and expression of cDNA coding for the major house dust mite allergen, Der f 1, in *Escherichia coli*. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(5): 380-388.
 17. Tee RD, Gordon DJ, Gordon S, Crook B, Nunn AJ, Musk AW, Venables KM, Taylor AJ. Immune response to flour and dust mites in a United Kingdom bakery. *Br J Ind Med*. 1992 Aug;49(8):581-7.
 18. Nuñez NK, da Cunha AA, Dos Santos Dutra M, Barbosa GL, Morasutti AL, de Souza RG, Vargas MH, Antunes GL, Silveira JS, da Silva GL, Pitrez PM. Acute and chronic exposure to *Tyrophagus putrescentiae* induces allergic pulmonary response in a murine model. *Asia Pac Allergy*. 2016 Jan; 6(1): 48-55.
 19. Akdemir C, Gurdal H. House dust mite in Kutahya, Turkey. [Turkish] *Turkiye Parazitoloj Derg* 2005;29(2):110-115.



The effect of duloxetine on ECoG activity of absence-epilepsy model in WAG/Rij rats

Absans epilepsi modeli olan WAG/Rij sıçanlarda duloksetinin ECoG aktivitesi üzerine etkisi

Hatice Aygün

Department of Physiology, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey

Abstract

Introduction: Many epidemiological studies have found a high incidence of depression and anxiety in people with epilepsy. Duloxetine is a selective inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake (SNRI) and commonly prescribed in a patient with major depressive disorder. The aim of this study was to investigate the effect of duloxetine on the WAG/Rij rat in an experimental rat model of absence-epilepsy.

Methods: WAG/Rij rats were randomly assigned into 5 groups with 7 animals in each group. Tripolar electrodes were placed on the skull to perform electrocorticography (ECoG) evaluation. Then, following the recovery period, ECoGs were recorded at 09:00 am for 3 hours every day. Subsequently, duloxetine (1, 5, 10 and 30 mg/kg) was injected intraperitoneally (i.p). After the treatment program, ECoG recordings were taken for 3 hours. And then all animal anxiety-like behavior by using the behavioral test, open field test (OFT) was performed after duloxetine (1,5,10 and 30 mg/kg) treatment. The total number and the total duration of the spike-wave discharges (SWDs) were calculated offline. The number of squares crossed (locomotor activity) and the duration of grooming episodes were analyzed in OFT.

Results: The doses of duloxetine (1 mg/kg) did not alter ECoG and OFT parameters. The 5, 10 and 30 mg/kg doses of duloxetine decreased the total number and the total duration of SWDs, ($p<0.05$) and increased the number of squares crossed when compared to with control group ($p<0.05$) without changing duration of grooming episodes ($p>0.05$). Intraperitoneal administering of 1 mg/kg duloxetine did not show any statistically significant change in regard to the number and duration of SWDs.

Discussion and Conclusion: In the present study, duloxetine reduce dose-dependent absences-like seizures and anxiety-like behavior.

Keywords: Absence epilepsy; duloxetine; ECoG; open field test; WAG/Rij rat.

Özet

Amaç: Birçok epidemiyolojik çalışma epilepsili hastalarda yüksek depresyon ve anksiyete insidansı olduğunu bulmuştur. Duloksetin, serotonin ve norepinefrin geri alımının seçici bir inhibitörüdür (SNRI) ve genellikle majör depresif bozukluğu olan hastalara reçete edilir. Bu çalışmanın amacı, absans-epilepsinin deneysel bir hayvan modeli olan WAG/Rij sıçanlarda epileptiform aktive üzerine duloksetinin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: WAG/Rij sıçanlar her grupta 7 hayvan bulunan 5 gruba rasgele ayrıldı. Elektrokortikografi (ECoG) değerlendirmesi yapabilmek için kafataslarına tripolar elektrotlar yerleştirildi. Daha sonra, iyileşme periyodunu takiben, her sabah saat 09:00'da üç saat bazal ECoG kayıtları alındı. Sonrasında, duloksetin (1, 5, 10 ve 30 mg/kg) intraperitoneal (i.p) enjekte edildi. Tedavi programı sonrası, ECoG kaydı 3 saat boyunca alındı. Daha sonra tüm hayvanların anksiyete benzeri davranışları davranışsal test olan açık alan testi (AAT) ile test edildi. Diken dalga değarjlarının (DDD) toplam sayısı ve toplam süresi hesaplandı. Geçilen karelerin sayısı (lokomotor aktivite) ve grooming bölümlerinin süresi AAT'de analiz edildi.

Bulgular: Duloksetin (1 mg/kg) dozları ECoG ve AAT parametrelerini değiştirmemi. İntraperitoneal 1 mg/kg duloksetin uygulaması, DDD'lerin sayısı ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi. 5, 10 ve 30 mg/kg duloksetin dozları kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman DDD'lerin toplam sayısını ve süresini azalttı, ($p<0.05$) ve grooming süresini değiştirmeksizin geçilen karelerin sayısını arttırdı.

Sonuç: Sunulan çalışmada, duloksetinin, doza bağımlı olarak absans benzeri nöbetleri ve anksiyete benzeri davranışları azalttığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Absans epilepsi; açık alan testi; duloksetin; ECoG; WAG/Rij sıçan.



Epilepsy is a complex and common neurological disorder that affects about 50 million epilepsy patients in the World, which constitutes 2-3% of all World population.^[1] Depression is also considered one of the most important causes of poor quality of life in people with epilepsy.^[2] Comorbid depression and anxiety disorders in a patient with epilepsy are common. Previous studies demonstrated that 11-25% suffered from anxiety and 9-37% of patient with epilepsy suffered from depression.^[3,4] A lot of studies showed that depression has been associated with an increased risk of seizures in a patient with epilepsy.^[5] Previous clinical and experimental studies suggest that seizures severity associated with the choice of antidepressant drugs and dose prescribed in a patient.^[6,7] Furthermore, older antidepressants such as imipramine, amitriptyline, and bupropion were reported to decrease the seizure threshold in a patient with epilepsy.^[5] Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) are commonly the prescribed antidepressants in a patient with depression and epilepsy to treat depression, because of their less risk of seizure.^[5]

Duloxetine is a potent SNRI and is used in the treatment of female stress urinary incontinence, peripheral diabetic neuropathic pain, fibromyalgia, generalized anxiety disorder and major depression. A lot studies demonstrated the proconvulsant and anticonvulsant effect of duloxetine in various experimental study.^[6-8]

Rats of the Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats (WAG/Rij) strain display spontaneous SWDs morphologically similar to human absence seizures.^[9] Also, many experimental studies demonstrated that WAG/Rij rats exhibit depression-like behavioral symptoms.^[10]

The aim of this study was to investigate the relationship between dose-like seizure and anxiety-depression in WAG/Rij rats.

Materials and Method

Animals

Six-month-old male 35 WAG/Rij rats were used in this study. All animals were under kept in controlled environmental conditions (50±8% humidity, 21±1°C; a 12-hour/12-hour light/dark cycle; lights on at 06:00–18:00 hour) and a sound attenuated room. Rats were allowed free access to food (standard laboratory chow) and water until the time of experiments. The experimental protocol was approved by the Ethical Committee of Tokat Gaziosmanpaşa University and procedures involving animals and their care was conducted in accordance with the European Union Directive 2010/63/EU.

Experimental design

WAG/Rij rats were assigned into 5 groups with 7 animals in each group randomly.

(Group 1); WAG/Rij rats received saline (4 ml/kg/i.p).

(Group 2); WAG/Rij rats received duloxetine (1 mg/kg/i.p).

(Group 3); WAG/Rij rats received duloxetine (5 mg/kg/i.p).

(Group 4); WAG/Rij rats received duloxetine (10 mg/kg/i.p).

(Group 5); WAG/Rij rats received duloxetine (30 mg/kg/i.p).

Drugs and drug administration

Ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride were purchased from Sigma Chemical Co and duloxetine taken from the local pharmacy. Duloxetine was dissolved in sterile physiologic saline. The doses of the drugs were determined in accordance with previous studies.^[6,7]

Experimental absences epilepsy model in WAG/Rij rats

Implantation of the electrode for ECoG recording

Rats were fasted 1 day before the operation. Stereotactic surgery was performed under intraperitoneal (i.p.) ketamine and xylazine (90 and 10 mg/kg, respectively) anesthesia. The membrane on the bone tissue was cleared and the detected reference point (bregma). Tripolar electrodes were placement in rat skull for ECoG recording. Tripolar electrodes were placement in the coordinates described as follows; positive electrode in the frontal cortex (AP 2 mm; L 3.5 mm), negative electrode in the parietal area (somatosensory cortex, AP-6 mm; L 4 mm) and reference electrode over the cerebellum. Electrodes were permanently fixed to the skull with cold dental acrylic together with additional two stainless steel screws.^[11,12] After the surgery, animals housed in individual cages and kept alone in order to prevent damages of the electrode. All animals were allowed to recover seven days before ECoG recording (Fig. 1).

Electroencephalogram recording

After 7 days of healing, rats were habituated to the in a registration cage (26×18×42 cm) and the electrode fixed to the rat skull was connected to the recording apparatus with a cable. Basal ECoG recordings were taken for 3 hours (between 09:00 and 12:00 AM) performed using the acknowledge software (version 3.8) and the MP150 multi-channel physiological analysis system (BioPac Systems Inc.; USA) from freely moving animals in a noise-isolated room. Duloxetine was administered (i.p.) in different doses at 1, 5, 10 and 30 mg/kg rate separately and then ECoG recordings were taken for 3 hours (between 09:00 and 12:00 AM). The number, duration, and amplitude of spike-wave discharges (SWDs) in the recordings were used for evaluating the seizures (Fig. 2).

Evaluation of anxiety- depression-like behaviors in WAG/Rij rats

Open field test

After the duloxetine injection and 180 min ECoG recording, the beginning of the open field test. The test was performed in a white Plexiglas square field (100×100 cm square arena divided into 64 equal segments) with 30 cm high walls. Rats were habituated to the test room for seven days. The WAG/Rij rat was initially put in the center of the open field and its



Figure 1. (A) Animals were fixed in the stereotaxic instrument; then micro-drilling of the skull, the electrodes, and stainless screw were inserted on skull. (B) Cold acrylic screws and electrodes were fixed and the scalp was sutured.

activity was video recorded for 5 min with a video camera. The following parameters were analyzed: the number of squares crossed (locomotor activity) and the duration of grooming episodes. At the start of each test, the apparatus was cleared with 90% alcohol. Each animal was tested only once. Decreased locomotor activity, a number of rearings and duration of grooming were considered as an indicator of anxiety-like behavior.

Statistical analysis

All data were analyzed using GraphPad Prism 7 (Software, Inc., La Jolla, CA) and SPSS Version 22.0 (IBM Corp). Paired-Samples T-test was applied between two dependent groups in comparison with baseline records of the WAG/Rij groups. All groups were compared by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc test Tukey. Data were expressed as mean±standard error of the mean (SEM) for every group's data. For all comparisons, the accepted criterion for the level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

The total number and duration of SWDs in ECoG recordings were calculated. The total numbers of SWD's for a 3-h epoch were 129 ± 19 and 120 ± 14 with a total duration of 878 ± 22 and 840 ± 18 sec; in the control and sham groups, respectively. There was no statistically significant change between the control and sham groups ($p > 0.05$).

Intraperitoneal administering of 1 mg/kg duloxetine did not display statistically important change both the number and duration of SWDs. As shown in Figure 3, number and duration of SWDs in ECoG were 129 ± 19 and 104 ± 9 and 878 ± 22 and 792 ± 55 sec in control group (WAG/Rij rat) and 1 mg/kg duloxetine group, respectively. Intraperitoneal administering of 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine significantly decreased both the number and duration of SWDs. As shown in Figure 3, the number and duration of SWDs in ECoG were 129 ± 19 ; 84 ± 8 ; 72 ± 9 and 878 ± 22 ; 672 ± 67 ; 531 ± 57 in control group (WAG/Rij rat), at doses of 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine group, respectively.

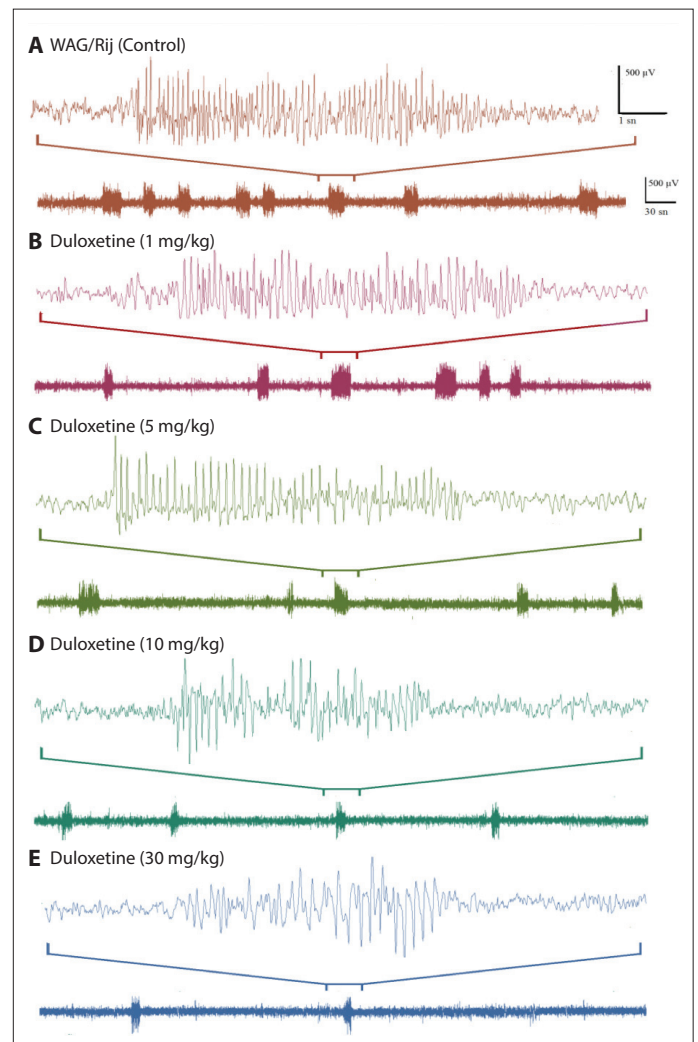


Figure 2. Representative ECoG recordings for all groups with; (A) WAG/Rij (Control); (B) Duloxetine (1 mg/kg), (C) Duloxetine (5 mg/kg), (D) Duloxetine (10 mg/kg), (E) Duloxetine (30 mg/kg). The 1 mg/kg dose of duloxetine did not show statistically important change both the number and duration of SWDs. 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine significantly reduced both the number and duration of SWDs.

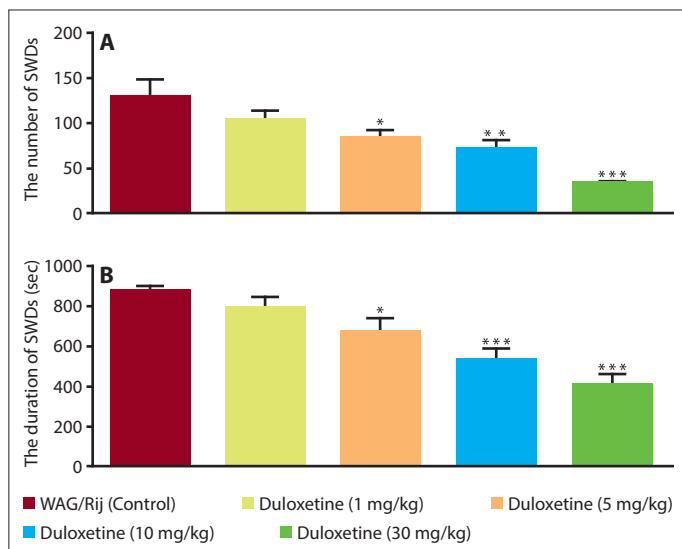


Figure 3. The effects of different doses of duloxetine (1, 5, 10 and 30 mg/kg) on the total number and total duration of SWDs in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. 1 mg/kg (i.p.) duloxetine did not change the total number and duration of SWDs in WAG/Rij rats compared to the control group ($p > 0.05$). The 5, 10 and 30 mg/kg group duloxetine significantly reduced the total number and duration of SWDs compared to control group (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$). The total number and duration of SWDs for 3-h epoch was significantly lower in at a dose of 30 mg/kg duloxetine group compared to the other duloxetine treatment groups.

30 mg/kg duloxetine was the most effective dose to decrease both the number and duration of SWDs.

Duloxetine effects in anxiety-like behavior paradigms

Open Field Test

Results obtained in the open field test, the number of squares crossed were 45 ± 2 ; 40 ± 2 and with the total duration of grooming 11.8 ± 1.33 and 9 ± 2.30 sec; in the control and sham groups, respectively. There was no statistically important change between the control and sham groups ($p > 0.05$).

Intraperitoneal administering of 1 mg/kg duloxetine did not show statistically important change both the number of squares crossed and duration of grooming in OFT. As shown in Figure 4, the number of squares crossed and duration of grooming in OFT were 45 ± 2 and 47 ± 4 and 11.8 ± 1.33 and 10.77 ± 1.25 sec in control group (WAG/Rij rat) and 1 mg/kg duloxetine group, respectively. Intraperitoneal administering of 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine significantly decreased the number of squares crossed; however, there was no statistically important change in the duration of grooming in OFT. As shown in Figure 4, number of squares crossed and duration of grooming were 45 ± 2 ; 62 ± 4 ; 66 ± 9 ; 72 ± 8 ; and 11.8 ± 1.33 ; 12.00 ± 1.73 ; 11.50 ± 2.10 ; 13.38 ± 1.57 in control group (WAG/Rij rat), at doses of 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine group, respectively. 30 mg/kg duloxetine was the most effective dose to moderate anxiolytic properties in OFT.

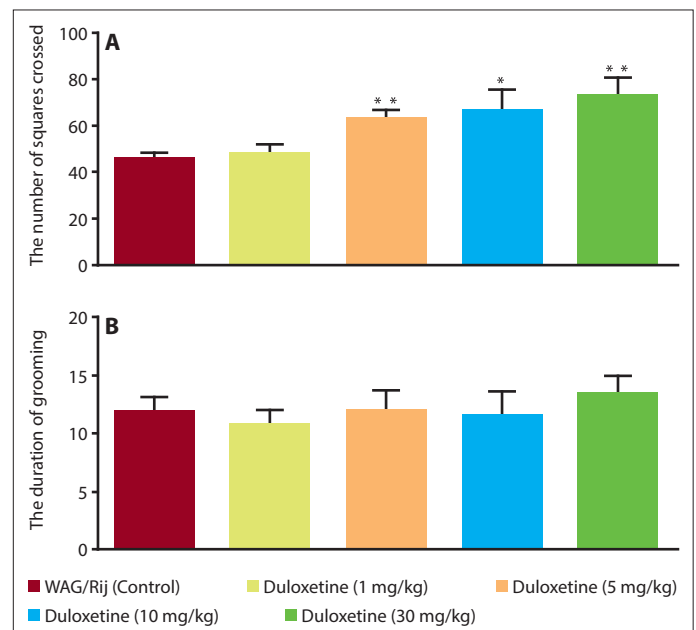


Figure 4. The effects of different doses of duloxetine (1, 5, 10 and 30 mg/kg) on the open field test measures in absence-epileptic WAG/Rij rat. (A) The number of squares crossed (locomotor activity). (B) The duration of grooming 1 mg/kg (i.p.) duloxetine did not change the number of squares crossed ($p > 0.05$), but 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine importantly reduced number of squares crossed when compared to the control group (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$). All doses of duloxetine did not alter the duration of grooming compared to the control group ($p > 0.05$).

Discussion

In this study, the 5, 10 and 30 mg/kg injection of duloxetine dose-dependently reduced the number and duration of SWDs, also increased the number of squares crossed (locomotor activity) in OFT but did not change the duration of grooming compared to control group. The 1 mg/kg duloxetine did not significantly alter all parameters in ECoG recording and OFT test. The results of the present study indicate that duloxetine exerts a considerable antiepileptic and anxiolytic-like effect on absence-like seizures in WAG/Rij rats.

Many studies reported that the use of antidepressants in an epileptic patient is controversial because of increase in seizure severity, especially with older generations of drug.^[5,13] Interestingly, a lot of studies reported that some of the newer antidepressants, such as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) exhibit anticonvulsant effect.^[5,13] On the other hand, the possible antiepileptic effect of SNRIs has been scarcely studied. Venlafaxine (SNRI drug), showed anti-epileptic action, whereas high doses of venlafaxine exhibits an increased epileptiform activity, but high doses of venlafaxine (75 mg/kg or more) showed a proconvulsant effect.^[14-16] The preliminary results in our study have indicated a possible role for the duloxetine in convulsive seizures. In this study, we showed that acute treatment of duloxetine injection of 1, 5, 10 and 30 mg/

kg increased epileptiform activity in penicillin-induced seizure model in the rat.^[7] Recently a study reported that seizure-induced respiratory arrest and death was decreased in WT mice with duloxetine treatment in maximal electroshock-induced seizures in adult in mice.^[17] Citraro et al. (2015) demonstrated that chronic treatment of duloxetine (10 and 30 mg/kg) decreased both number and duration of SWDs in adult WAG/Rij rats.^[6] In this study, both of the number and duration of SWDs parameters were significantly decreased in 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine treatment groups compared to control. However, both the number and duration of SWDs parameters did not alter in 1 mg/kg duloxetine treatment. The duloxetine (30 mg/kg) was found the most effective considering both the number and duration of SWD parameters of absence epilepsy.

Zomkowski et al. (2012) demonstrated that a dose range of 1–30 mg/kg duloxetine did not alter locomotor activity in OFT, but decreased immobility time in the forced swim test.^[18] 30 mg/kg for duloxetine did not significantly change locomotion in the mouse formalin pain model.^[19] On the other hand, Grégoire showed that 10 mg/kg duloxetine decreased anxiety-like behavior by increased locomotor activity in a model of neuropathic pain in rats.^[20] Also, another study showed that duloxetine (5 mg/kg) increased center arena activity in OFT.^[21] In this study, 5, 10 and 30 mg/kg duloxetine injection significantly increased locomotor activity, but 1 mg/kg duloxetine did not alter the number of squares crossed.

A new study demonstrated that 3.0 mg/kg duloxetine injection significantly elevated the extracellular concentration of dopamine prefrontal cortex and exhibits dopamine 1 receptor (D1)-like effect.^[22] Sarkisova et al. reported that D1-like dopamine receptors were very lower in WAG/Rij rats compared with control rats.^[23] In their study, they found a significant relationship between increased seizure and anxiety-depression-like behaviors. In the meantime, they observed an increase in seizure severity and anxiety-like behaviors in rats with low D1 levels. It was shown that hypofunction of the dopaminergic brain system responsible for depression-like behavior in WAG/Rij rats.^[23] Many study demonstrated that dopamine antagonists increased number and duration of SWDs in WAG/Rij rats, while cocaine, apomorphine, and amphetamine (dopamine agonist drug) reduce the number and duration of SWDs.^[24–27] When the literature is considered, the dose-dependent antiepileptic and anxiolytic effect of duloxetine treatment may be mediated by the dopamine-enhancing effect.

Conclusion

Depression is one of the most commonly only psychiatric disorder in people with epilepsy. Antidepressant drugs are the third class of drugs commonly used by patients with epilepsy.^[28] The same antidepressant drug has different effects on different types of epilepsy. The present study was the first to investigate the effect of duloxetine on drug dose effect and anxiety-like behaviors in absence epilepsy in WAG/Rij rats. Although it is an animal study, it may be useful to use in patients with absence epilepsy.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract*. 2009;23(6):589-596.
2. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13(Suppl. 1): S1–29.
3. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-2344.
4. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006;129(Pt 3):617-624.
5. Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ, Jones NC. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder?. *British J Pharmacol* 2013;168(7):1531-1554.
6. Citraro R, Leo A, De Fazio P, et al. Antidepressants but not antipsychotics have antiepileptogenic effects with limited effects on comorbid depressive-like behavior in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Br J Pharmacol* 2015;172(12):3177-3188.
7. Esen M, Aygün H. The effect of duloxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurological Res* 2019;41(4):298-305.
8. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, et al. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacol* 1993;8(1):23–33.
9. van Luijtelaaar G, Zobeiri M. Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr Med Chem* 2014;21:704–721.
10. Sarkisova K, van Luijtelaaar G. (2011) The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* In press.
11. Aygün H, Aydin D, Inanir S, Ekici F, Ayyıldız M, Agar E. The effects of agomelatine and melatonin on ECoG activity of absence epilepsy model in WAG/Rij rats. *Turkish J Biology* 2015;39: 904-910.
12. Aygün H, Ayyıldız M, Agar E. Swimming exercise decreases the absence-like epileptic activity in WAG/Rij rats. *Behav Brain Res* 2019;363:145-148.
13. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav* 2005;7(4):602e619
14. Santos Jr JG, do Monte FH, Russi M, et al. Proconvulsant effects of high doses of venlafaxine in pentylenetetrazole-convulsive rats. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(4):469-472.
15. Borowicz KK, Gołyska D, Luszczki JJ, et al. Effect of acutely and chronically administered venlafaxine on the anticonvulsant action of classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock model. *European J Pharmacol* 2011;670(1):114-120
16. Ahern TH, Javors MA, Eagles DA, et al. The effects of chronic norepinephrine transporter inactivation on seizure susceptibility in mice. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:730–738.
17. Kruse SW, Dayton KG, Purnell BS, et al. Effect of monoamine reuptake inhibition and α 1 blockade on respiratory arrest and death following electroshock-induced seizures in mice. *Epilepsia* 2019;60(3):495-507.
18. Zomkowski AD, Engel D, Cunha MP, Gabilan NH, Rodrigues ALS. The role of the NMDA receptors and L-arginine–nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like

- effect of duloxetine in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;103(2):408-417.
19. Sun YH, Dong YL, Wang YT, et al. Synergistic analgesia of duloxetine and celecoxib in the mouse formalin test: a combination analysis. *PLoS one* 2013;8(10):e76603.
 20. Grégoire S, Michaud V, Chapuy E, et al. (2012). Study of emotional and cognitive impairments in mononeuropathic rats: effect of duloxetine and gabapentin. *Pain* 2012;153(8):1657-1663.
 21. Cui R, Wang L, Liu L, Ruan H, Li X. Effects of noradrenergic and serotonergic systems on risk-based decision-making and center arena activity in open field in rats. *Eur J Pharmacol* 2018;841:57-66.
 22. Sasamori H, Ohmura Y, Yoshida T, Yoshioka M. Noradrenaline reuptake inhibition increases control of impulsive action by activating D1-like receptors in the infralimbic cortex. *Eur J Pharmacol* 2019;844:17-25.
 23. Sarkisova K, Kulikov MA, Kudrin VS, et al. Neurochemical mechanisms of depression-like behavior in WAG/Rij rats. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 2013;63(3):303-315.
 24. Midzyanovskaya IS, Kuznetsova GD, Coenen AM, et al. Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res* 2001;91:62-70.
 25. Sarkisova KYu, Midzyanovskaya IS, Kuznetsova GD, van Luijtelaaar G. The involvement of the brain dopaminergic system in the pathogenesis of absence seizures and depressive-like behavioral alterations in WAG/Rij rats. *FENS Abstr* 2006;3:A024-29.
 26. Sarkisova KYu, Kulikov MA, Midzyanovskaya IS, Folomkina AA. Dopamine-dependent character of depressive-like behavior in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Zh Vyssh Nerv Dejat* 2007;57:91-102.
 27. Depaulis A, van Luijtelaaar G. Genetic models of absence epilepsy in the rat. In: Pitkanen A, Schwartzkroin P, Moshe S, editors. *Animal models of seizures and epilepsy*. San Diego: Elsevier Inc; 2006. p. 233-248.
 28. Wilner AN, Sharma BK, Thompson A, et al. Diagnoses, procedures, drug utilization, comorbidities, and cost of health care for people with epilepsy in 2012. *Epilepsy & Behav*. 2014;41:83e90.



Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen üst solunum yolu patolojilerinin incelenmesi

Investigation of upper respiratory tract pathologies in neonatal intensive care unit

Murat Konak,¹ Ömer Erdur,² Muhammed Yaşar Kılıncı,¹ Hanifi Soylu¹

¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde solunum yolu hastalıklarına çok sık rastlanır ancak bunların çoğunluğu alt solunum yolu patolojileri olan respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi ve mekonyum aspirasyon sendromu gibi patolojilerdir. Neonatoloji biliminde izlenen gelişmeler sonrasında daha fazla bebeğin yaşatılması ve daha uzun süre solunum desteği alması bu bebeklerde olası üst solunum yolu patolojilerine yol açmaktadır. Ayrıca akraba evliliklerinin hala çok sık olduğu ülkemizde konjenital anomali sık görülmesi nedeniyle de bir çok üst solunum yoluna ait konjenital patoloji görülmektedir. Biz bu çalışmada konjenital ve akkiz nedenlerle takip edilen üst solunum yolu patolojilerini sunmak ve bazen gözden kaçan bu tehlikeli hastalıkların farkındalığını arttırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma da 2016–2019 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Bu dönemde yaklaşık 1800 bebek takip edilmişti. Bu bebeklerden 340'ına üst solunum yolu patolojisi ön tanısıyla Kulak Burun Boğaz hastalıkları konsültasyonu istendi. Yapılan değerlendirme sonucunda 6 olguda koanal atrezi, 20 olguda vokal kord paralizisi, 2 olguda subglottik stenoz, 14 olguda laringomalazi tespit edildi.

Sonuç: YYBÜ'lerinde yaşanan gelişmeler ışığında daha fazla prematüre bebek yaşamakta ve ağır hasta konjenital anomalili özellikle konjenital kalp hastalığı olan bebeklere sık cerrahi işlem uygulanmaktadır. Bu durumların sonucunda hastaların izleminde ya da post operatif dönemde üst solunum yolu patolojisi olabileceği öngörülerek KBB konsültasyonu istenmesi ve gerekli durumlarda patolojinin tedavisi ya da trakeostomi açısından değerlendirilmesi hastaların uzun dönem prognozuna katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Koanal atrezi, laringomalazi; subglottik stenoz; üst solunum yolu patolojisi; vokal kord paralizisi.

Abstract

Introduction: Respiratory diseases are very common in neonatal intensive care units, but most of them are respiratory distress syndrome with lower respiratory pathologies, transient tachypnea of newborn and meconium aspiration syndrome. Following the advances in neonatology science, the survival of more babies and taking respiratory support for a longer period of time leads to possible upper respiratory tract pathologies in these babies. In addition, congenital anomalies are common in our country, where consanguineous marriages are still very common. In this study, we aimed to present the upper respiratory tract pathologies followed by congenital and acquired causes and to raise awareness of these dangerous diseases which are sometimes overlooked.

Methods: In this study, files of patients hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Selçuk University Medical Faculty between 2016–2019 were reviewed retrospectively.

Results: During this period, approximately 1800 babies were followed. 340 of these infants were asked to consult from Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery with a preliminary diagnosis of upper respiratory tract pathology. Coanal atresia in 6 cases, vocal cord paralysis in 20 cases, subglottic stenosis in 2 cases and laryngomalacia in 14 cases were detected.

Discussion and Conclusion: In the light of the developments in NICUs, more premature babies live and infants with severe congenital anomalies, especially congenital heart disease, are frequently undergone surgical procedures. As a result of these conditions, it is thought that upper respiratory tract pathology should be considered in the follow-up of the patients or in the post-operative period.

Keywords: Coanal atresia; laryngomalacia; subglottic stenosis; upper respiratory tract pathology; vocal cord paralysis.

Corresponding (İletişim): Murat Konak, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

E-mail (E-posta): drmkonak@hotmail.com

Received (Geliş Tarihi): 19.08.2019 **Accepted (Kabul Tarihi):** 11.09.2019



Konjenital koanal atrezi; bukkonazal membranın intrauterin kaybolmamasından kaynaklanan gelişimsel bir anomalidir.^[1,2] Görülme sıklığı 10000 canlı doğumda 2–4'tür. Olguların yaklaşık yarısında ilave baş ve boyun anomalileri bulunur.^[3] Klinik olarak özellikle bilateral olduğunda doğumdan hemen sonra ortaya çıkan ve emme ile daha da artan, çocuk ağladığında ağızdan solunum devreye girerek azalan solunum sıkıntısı ve siyanoz mevcuttur. Atrezi bilateral, unilateral, kemik, membranöz ya da miks (kemik ve membranöz) tipte olabilir. Yenidoğanlar zorunlu burun solunumu yaptıkları için özellikle bilateral olduğunda önemli bir pediatrik acildir.^[1]

Konjenital vokal kord paralizisi (VKP); ikinci en sıklıkta izlenen (yaklaşık %10) konjenital larinks anomalisi ve stridor sebebidir. Tek ya da çift taraflı olabilir. Genelde tek taraflı paralizinin sebebi periferik, çift taraflı paralizinin sebebi santral orjinlidir.^[4] %50'ye yakını idiopatikdir. Arnold Chiari malformasyonları, hidrosefali, neonatal hipotoni, miyastenia Gravis, doğum travması, kardiak anomaliler ve toraksın açılması gereken cerrahi girişimlerde postoperatif dönemde rekürren larengeal sinirin hasarına bağlı görülebilir. En sık semptom stridor, İneffektif öksürük, aspirasyon, rekürren pnömoni, beslenme bozuklukları görülür. Bilateral paralizide ses ve ağlama normal olabilir ancak unilateral paralizide ses kısıklığı, disfoni siktir. Bilateral tutulum cerrahi müdahale gerektirir. Hastaların %50'sinde trakeotomi gerekir. Unilateral tutulumda genellikle takip yeterlidir.^[5]

Laringomalazi: En sık rastlanan konjenital larinks anomalisidir (%75). Larinksin embriyolojik olarak immatür kalması sonucunu oluşturur. Erkek çocuklarda daha siktir. Doğumdan hemen sonra veya bazen 2–3 hafta sonra stridor ortaya çıkar. Siyanoz yoktur, varsa eşlik eden başka konjenital anomaliler akla gelmelidir (%10 olguda başka anomaliler vardır). Teşhis fleksibl laringoskopi ile konulur.^[4]

Konjenital subglottik stenoz: Larinksin üçüncü sıklıkta izlenen konjenital anomalisidir. Embriyolojik gelişim sırasında laringeal rekanalizasyonun yetersiz olması yol açar. Solunum sıkıntısı ve inspiratuvar stridor ile karakterize bir hastalıktır. Teşhis larinksin direkt muayenesi ile konur. Endotrakeal entübasyon ya da akkiz stenozuza yol açabilecek bir sebep bulunamazsa konjenital kabul edilir. Konjenital subglottik stenoz edinsel olana göre genellikle daha iyi seyirlidir. Hastaların yalnızca yarısında (şiddetli stenozlar) trakeotomi gerekir. 3–4 yaşına kadar periyodik takibi sonrasında dekanulasyon yapılabilir.^[4]

Biz çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılabilen ve bazen sık karşılaşılmadığı için tanısı gecikebilen üst solunum yolu patolojilerinin özelliklerini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2016–2019 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak takip edilen hastalarda yatışımda ya da takibinde tespit edilen üst solunum yolu patolojisi olan hastaların özelliklerini incelemek amacıyla dosyalarının retros-

pektif olarak taranması ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, yatış tanıları, takiplerinde tespit edilen patolojiler, eşlik eden anomalileri ve yapılan tedavilerin özellikleri belirlendi. Hastaların üst solunum yolu patolojileri KBB tarafından direkt muayene ve pediatrik fiberoptik nazofaringolarinoskopi ile değerlendirilme sonucunda tespit edildi.

Bulgular

Hastaların incelendiği 3 yıllık periyotta YBÜ'e yaklaşık 1800 hasta yatışı oldu. Bu olguların %63'ü 37 hafta altında doğan preterm bebeklerdi. Bu süre zarfında üst solunum yolu patolojisi şüphesi nedeniyle KBB konsültasyonu istenen 340 olgu mevcuttu. Yapılan değerlendirme sonucunda 6 olguda koanal atrezi, 20 olguda vokal kord paralizisi, 2 olguda subglottik stenoz, 14 olguda laringomalazi tespit edildi. Toplam üst solunum yolu patolojisi yılda tüm yenidoğan yatışlarının %1'i olarak tespit edilmiştir.

Koanal atrezi olgularının 2'si tek taraflı, 4'ü bilateral atrezi idi ve cinsiyet açısından fark yoktu (E/K oranı 1 idi). Olguların tek taraflı atrezisi olan hastalardan biri Apert sendromu ve diğeri trizomi 18 tanısına sahipti. Bilateral koanal atreziye sahip olan olguların incelemesinde; 2 olguda izole koanal atrezi, birer olguya ise ensefalosel ve kompleks kardiyak hastalık eşlik ediyordu. Olguların Charge sendromu açısından taranmasında destekleyici bulgu elde edilmedi.

Vokal kord paralizisi olan olguların değerlendirilmesinde; 2 olguda bilateral paralizisi mevcuttu ve bu hastalar multiple konjenital anomaliye sahip hastalardı ve takipleri esnasında kaybedildi. Tek taraflı paralizisi olan hastaların tamamında lezyon sol vokal kordda idi ve tüm hastalar postoperatif cerrahi hastalardı. Bir hasta özefagus atrezisi operasyonu sonrasında 19 olgu ise kardiyak cerrahi sonrasında tespit edildi. Klinik olarak kötü ve entübe olan bu hastaların preoperatif dönem değerlendirilmesi yapılamadı. 3 olgu prematüre olup 25 patent duktus arteriozus operasyonu sonrasında, geri kalan olgular ise sağ ve sol ventrikül çıkış yolu patolojisi olanlar ile pulmoner aşırı kanlanmaya neden olan kalp hastalığına sahip hastalardı. Aort koarktasyonu cerrahisi yapılan 36 hastanın 6'sında (%16,6), pulmoner bantlama yapılan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) ve modifiye Blalock Taussing şantı yapılan 16 hastanın 8'inde (%50) sol vokal kord paralizisi saptandı. Şant yapılan olgulardan 4'ü operasyon sonrasında extübe edilemeyip post operatif dönemde kaybedildiği için paralizisi açısından değerlendirilemedi. Vokal kord paralizisi olan hastaların KBB tarafından değerlendirilmesinde müdahale gereksimi olmadığı belirtildi ve takip edildi. Paralizisi olan hastaların postoperatif dönemde ekstübasyon açısından değerlendirildiğinde ekstübasyon başarısızlığı, paralizisi olmayanlara göre daha fazlaydı. Kardiyak cerrahi sonrası VKP olan ile olmayan hastaların extübe edildikten sonra noninvaziv solunum desteği (CPAP) gereksinimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak VKP'ye sahip hastaların CPAP takiplerinde daha fazla aspirasyon gereksinimi olduğu tespit edildi. Yine aynı hastaların tam enteral beslenemeye geçiş süresi daha uzun sürmekteydi

(Tablo 1). Postoperatif dönemde VKP tespit edilen hastaların aspirasyon pnomonisi açısından değerlendirilmesinde paralizisi olan hastalarda daha sık gözlemlendiği görüldü.

Laringomalazisi olan 14 olgunun sadece ikisinin ağır olduğu tespit edildi ve solunum ve beslenme problemi yaşayan bir hastaya trakeostomi açıldı diğer hastaya ise arytenoid enjeksiyonu yapıldı. Olguların 10'u erkek 4'ü kız olarak tespit edildi. Eşlik eden ek anomalisi olmayan diğer laringomalazili hastalar takibe alındı.

Subglottik stenoz tespit edilen olguların ikisinde prematürite nedeniyle uzun süre mekanik ventilasyon desteği alan hastalardı. Mevcut bronkopulmoner displazi durumu kliniği daha belirgin solunum sıkıntısına neden olmaktadır ve akciğer parankimi düzelince dispne olmadan stridor ile takip edildi.

Tartışma

Toplam üst solunum yolu patolojisi yılda tüm yenidoğan yatışlarının %1'i olarak tespit edilmiştir. Bu oran yenidoğan cerrahisi uygulanmayan (özellikle kardiyovasküler cerrahi) merkezlerde daha düşük tespit edilebilir.

Koanal atrezi bazı kaynaklarda kızlarda daha sık olarak belirtilse de genel olarak cinsiyet baskınlığı izlenmez^[6] ve bilateral ile unilateral atrezi sıklığı eşit olarak vurgulanır. Ancak birçok uniletaral atrezi vakasının geç dönemde tanı konulduğu için sıklığın kesin olmadığı kabul edilir. Bizim çalışmamızda kız ve erkek eşit sayıda tespit edildi ancak bilateral olgular daha sık idi. Koanal atrezi olgularının %50 oranında konjenita anomalilere eşlik ettiği bildirilmiştir.^[6,7] bizim olgularımızda tespit edilen konjenital anomali sıklığı %66 olarak bulundu.

Konjenital stridorun %60 oranında en sık nedeni laringomalazi iken, 2. sıklıkta VKP ve daha az sıklıkta subglottik stenoz, trakeal hipoplazi ile trakeal web görüldüğü bilinmektedir.^[8,9] Yenidoğan döneminde VKP genellikle fiziksel doğum travması ile birlikte sıklıkla tek taraflı görülür. İki taraflı vokal kord paralizisi özellikle santral sinir sistemi anomalilerine eşlik edebilir.^[8,10] İdiopatik konjenital bilateral VKP ise yenidoğan döneminde stridorun en sık görülen ikinci nedeni olan vokal kord paralizileri içerisinde yer alır. Hastalığın görülme sıklığı bir milyonda 0,75 olarak tahmin edilmektedir.^[5,8,10] Bizim çalışmamızda santral sinir sistemi dahil multipl konjenital anomalisi olan iki hastada bilateral paralizisi tespit edildi. Geri kalan hastaların tamamı postoperatif cerrahi hastalarıydı ve paralizisi tek taraflı idi. Strychowsky ve ark. yaptıkları metaanaliz çalışmasında vokal kord paralizisi oranını tüm kardiyak cerrahiler açısından %9,3, Patent duktus cerrahisi açısından incelediklerinde %8,7 olarak rapor ettiler.^[11] Literatürde yapılan çalışmalarda kardiyak cerrahiler sonrasında gelişen paralizisi oranları farklılık göstermektedir. Rodney ve ark.'nın çalışmasında %22,^[12] García-Torres ve ark. ise %12,1 olarak rapor ettiler.^[13] Bizim çalışmamız da ise tüm hastalar açısından değerlendirildiğinde kardiyak cerrahi sonrasında tespit edilen VKP oranı %23 olarak bulundu. Hastalarımızın patent duktus cerrahisi sonrasında VKP açısından değerlendirilmesinde ise %12 postoperatif VKP tespit edildi. Literatürde patent duktus arteriozus cerrahisi sonrasında

Tablo 1. Vokal kord paralizisi tespit edilen hastaların özellikleri

	Vokal kord paralizisi	
	Var (n=20)	Yok (n=67)
Cinsiyet (E/K)	1.3	1.1
Doğum ağırlığı (gr)	2700 (620–3300)	2800 (750–3445)
Aspirasyon pnomonisi	9/20 (%45)	13/67 (%19.4)
Extubasyon başarısızlığı	6/20 (%30)	9/67 (%13.4)

bildirilen VKP oranı %0,7 ile 67 arasında değişmektedir.^[14–17] Kovesi ve ark. çalışmalarında 105 özefagus atrezisi olgusunda post operatif dönemde %5,7 oranında VKP tespit ettiklerini belirtirler.^[18] Bizim çalışmamızda incelenen dönemde 15 olgu özefagus atrezisi nedeniyle opere edilmişti ve sadece bir olguda VKP tespit edildi (%6) ve bu rakam literatür ile uyumlu idi. Irace ve ark. unilateral VKP olan hastalarında %57 oranında sessiz aspirasyon tespit ettiklerini belirttiler. Bu hastaların %92,9'unda disfaji vardı. Bu amaçla yapılan değerlendirmede aspirasyon tespit edilmişti.^[19] Aynı şekilde bizim hastalarımızda aspirasyon pnomonisi sıklığı VKP olan olgularda %45 iken anı hasta grubunda paralizisi olmayanlarda %19 oranında tespit edildi. VKP olan olgularda extubasyon başarısızlığının da fazla olması hastaların bu açıdan dikkatli takip edilmesini gerektirmektedir.

Laringomalazi yenidoğan döneminde en sık rastlanılan üst solunum yolu patolojisidir. Erkeklerde daha sık görülür. Bizim hastalarımızın da %71'i erkek olguları ve istatistiksel olarak anlamlı oranda bu cinsiyette daha sık tespit edildi ($p<0,05$). Sıklıkla beslenme problemleri ve büyüme geriliğine neden olan hastalıkta %10 oranında solunum sıkıntısı nedeniyle cerrahi müdahale gerektirir.^[20] Bizim çalışmamızda %14 oranında (n=2) cerrahi gerektiren hasta izlendi ve olgulardan birine trakeostomi açılırken diğerine arytenoid enjeksiyonu yapıldı ve şikayetlerinin gerilediği görüldü.

Subglottik stenoz yenidoğan bakımındaki ilerlemeler doğrultusunda daha fazla küçük prematüre bebeklerin yaşatılması sonucunda nispeten sık görülen bir larenks patolojidir. Stenozun değerlendirilmesinde Myer-Cotton skalası kullanılır. Buna göre grade 1 <%50 lümen obstiksiyonu, grade 4 ise total lümen obstiksiyonu olarak sınıflandırılır. Grade 1–2 stenoz vakaları genellikle operasyona gerek kalmadan takip edilebilir.^[21,22] Bizim iki olgumuz da stenoz derecesi sırasıyla %35, %45 oranında tespit edildi ve cerrahi müdahale düşünülmedi.

Sonuç olarak yenidoğan ünitelerinde daha fazla küçük prematüre bebek ve postoperatif hasta takip edildiği günümüzde bu hastalarla ilgili yoğun bakım süreçlerinde ciddi problemler ve komplikasyon ihtimali de artmaktadır. Bu komplikasyonlardan biri olan üst solunum yolu patolojileri hastaların yoğun bakım sürecini etkilemekte ve akılda tutulmadığı durumlarda hayati tehlikelere neden olabilmektedir. Çalışmamız yenidoğan ünitelerinde yatan olguların çoğunluğunun alt solunum yolu hastalıkları nedeniyle takip edilirken üst solunum yolu patolojilerinin akılda tutulması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Ancak bu hastalıkların gerçek insidans, şiddeti ve yönetiminin belirlenmesi amacıyla daha fazla ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Ekşioğlu AS, Çınar HG, Şenel S. Konjenital Koanal Atrezide Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;7(4), 183-187.
- Petkovska L, Petkovska I, Ramadan S, Aslam MO. CT evaluation of congenital choanal atresia: Our experience and review of the literature. *Australas Radiol* 2007;51:236-9.
- Ovalı F, Solunum sistemi anomalileri. In: Tunçer M, Özek E (eds) *Neonatolojinin temel ilkeleri ve acilleri*, 1.baskı, Günes Tıp Kitabevi, Ankara 2007:202-5.
- Bakır, S. (2015). KBB notları. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık.
- Bülbül A, Taşdemir M, Okan F, ark. Yenidoğan döneminde idiopatik konjenital bilateral vokal kord paralizi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2008;42(4), 1-4.
- Slovis TL, Egli DF. Congenital anomalies and acquired lesions. In: Jerald P Kuhn; Thomas L. Slovis, Jack O. Haller, (editors). *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging, Volume 1*. 10th ed. USA: Elsevier 2004;22-28.
- Rejjal A, Alaiyan S, Coates R, Abuzeid M. The prevalence and spectrum of brain abnormalities in congenital choanal atresia. *Neuropediatrics* 1994;25:85-8.
- Berkowitz RG. Natural history of tracheostomy-dependent idiopathic congenital bilateral vocal fold paralysis 2007;136:649-652.
- Daniel SJ. The upper airway: congenital malformations. *Paediatr Respir Rev* 2006;7: 260-263.
- Miyamoto RC, Parikh SR, Gellad W, Licameli GR. Bilateral congenital vocal cord paralysis: a 16-year institutional review 2005;133: 241-245.
- Strychowsky JE, Rukholm G, Gupta MK, Reid D. Unilateral vocal fold paralysis after congenital cardiothoracic surgery: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(6), e1708-e1723.
- Rodney JP, Thompson JL, Anderson MP, Burkhart HM. Neonatal vocal fold motion impairment after complex aortic arch reconstruction: What should parents expect after diagnosis?. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2019;120, 40-43.
- García-Torres E, Antón-Pacheco JL, Luna-Paredes M, et al. Vocal cord paralysis after cardiovascular surgery in children: incidence, risk factors and diagnostic options. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019.
- Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit. Heart Dis.* 2009; 4: 34-7.
- Pereira KD, Webb BD, Blakely ML, Cox CS Jr, Lally KP. Sequelae of recurrent laryngeal nerve injury after patent ductus arteriosus ligation. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006;70:1609-12.
- Rukholm G, Farrokhyar F, Reid D. Vocal cord paralysis post patent ductus arteriosus ligation surgery: Risks and co-morbidities. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012;76:1637-41.
- Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Cote JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birthweight infants. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;134:28-33.
- Kovesi T, Porcaro F, Petreschi F, Trozzi M, Bottero S, Cutrera R. Vocal cord paralysis appears to be an acquired lesion in children with repaired esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2018;112, 45-47.
- Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, et al. Aspiration in children with unilateral vocal fold paralysis. *The Laryngoscope* 2019;129(3), 569-573.
- Bedwell J, Zalzal G. Laryngomalacia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016;25(3), 119-122.
- Jefferson ND, Cohen AP, Rutter MJ. Subglottic stenosis. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016;25(3), 138-143.
- Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103: 319-323.



Bicarbonate may alters bacterial susceptibility to antibiotics by targeting *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*

Bikarbonat, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibiyotiklerin duyarlılığını değiştirebilir

Sevgi Kesici,¹ Mehmet Demirci,² Uğur Kesici³

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, University of Health Science, Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Microbiology, Beykent University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of General Surgery, Beykent University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Abstract

Introduction: Acute acidemia is a common clinical condition in critical diseases. Acidemia is associated with poor prognosis in case of persistence. In the case of metabolic acidosis, it is beneficial to increase the pH by administering sodium bicarbonate (NaHCO₃) since cell functions are impaired. The aim of this study was to investigate the antibacterial efficacy of NaHCO₃ used in metabolic acidosis, especially in critically ill patients in intensive care units, and to reveal its contribution to antimicrobial therapy for possible concomitant sepsis.

Methods: *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922 strains were seeded into liquid Müller Hinton medium (Oxoid, UK) and the in-vitro effect of Group C (Control - 1 mL sterile saline) and Group B (Sodium Bicarbonate - NaHCO₃) on these bacteria following 24 hours of incubation at 37 degreesC was investigated. Following the use of Epoch spectrophotometer (BioTek Inst. Inc. Vermont, USA) for the 0. and 24. hours, the growth in wells was analyzed in CFU/mL and log₁₀ CFU/mL by comparison with the standard curve.

Results: From the start to the 24. hour, there was a significant decrease in bacterial colony numbers of *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922 strains in Group B when compared to the control group (p<0.01). The intra-group antibacterial efficacy comparison revealed a significant decrease in bacterial colony numbers in Group B between 0–24 hours (p<0.01). There was a significant increase in all bacterial colony numbers in the control group (p=0.04).

Özet

Amaç: Akut asidemi, kritik hastalıklarda sık görülen bir klinik durumdur. Asidemi dirençli olursa kötü prognoz ile ilişkilidir. Metabolik asidoz durumunda, hücre fonksiyonları bozulduğundan, sodyum bikarbonat (NaHCO₃) uygulayarak pH'ı arttırmak yararlıdır. Bu çalışmanın amacı, özellikle yoğun bakım ünitelerindeki kritik hasta hastalarda, metabolik asidozda kullanılan NaHCO₃'ün antibakteriyel etkinliğini araştırmak ve olası eşlik eden sepsis için antimikrobiyal tedaviye katkısını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 suşları, sıvı Müller Hinton ortamına (Oxoid, UK) ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübasyonun ardından bu bakteriler üzerinde Grup C'nin (Kontrol - 1 mL steril salin), B Grubu (Sodyum Bikarbonat - NaHCO₃) in vitro etkisi araştırıldı. Epoch spektrofotometresinin (BioTek Inst. Inc. Vermont, ABD) 0. ve 24. saat kullanımının ardından, kuyucuklardaki büyüme, standart eğri ile karşılaştırılarak CFU/mL ve log₁₀ CFU/mL'de analiz edildi.

Bulgular: Baştan 24. saate kadar, B grubundaki *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarının bakteri koloni sayısında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür (p<0.01). Grup içi antibakteriyel etkinlik karşılaştırması, B grubunda bakteriyel koloni sayısında 0–24 saat arasında anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi (p<0.01). Kontrol grubundaki tüm bakteri kolonisi sayısında anlamlı bir artış vtespit edildi (p=0,04).

Sonuç: Çalışmamızda NaHCO₃'ün *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *S. aureus*'a



Discussion and Conclusion: In our study, NaHCO_3 was found to show strong antibacterial efficacy against *P. aeruginosa*, *E. coli* and *S. aureus*. Taking these results into consideration, it should be kept in mind that the use of NaHCO_3 in the treatment of severe metabolic acidosis especially seen in septic patients in intensive care units will also contribute to sepsis treatment because of its antibacterial effect potential.

Keywords: Antibacterial; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*; sodium bicarbonate; *Staphylococcus aureus*.

karşı güçlü antibakteriyel etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis hastalarda görülen şiddetli metabolik asidoz tedavisinde NaHCO_3 kullanımının, antibakteriyel etki potansiyeli nedeniyle sepsis tedavisine de katkı sağlayacağı unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Antibakteriyel; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*; sodyum bikarbonat; *Staphylococcus aureus*.

Sepsis is a clinical condition that causes profound neuroendocrine and metabolic changes.^[1] Severe sepsis and septic shock are common conditions associated with high hospital mortality. Nosocomial infections play a major role in the development of sepsis.^[2] Acute acidemia is also a metabolic condition that is frequently seen in critical diseases. Its incidence varies between 14%–42%. Acidemia is associated with poor prognosis in case of persistence and may result in mortality at the rate of 57% if the pH value is below 7.20.^[3]

The aim of this study was to investigate the antibacterial efficacy of NaHCO_3 used in metabolic acidosis, especially in critically ill patients in intensive care units, and to reveal its contribution to antimicrobial therapy for possible concomitant sepsis.

Materials and Method

S. aureus ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922 strains were seeded into liquid Müller Hinton medium (Oxoid, UK) and the *in vitro* effect of Group C (Control - 1 mL sterile saline) and Group B (Sodium Bicarbonate - NaHCO_3) on these bacteria following 24 hours of incubation at 37°C was investigated. A 0.5 McFarland turbidity standard suspension (with final measurement concentration at 106 CFU/mL) was prepared in 2 different tubes for each strain. Group B and Group C were mixed with liquid Müller Hinton broth (Oxoid, UK) in a volume of 100 microliters. The growth in wells was analyzed in CFU/mL and log₁₀ CFU/mL by comparison with the standard curve, using OD600 (at the wavelength of 600 nm) Epoch spectrophotometer (BioTek Inst. Inc. Vermont, USA) for the 0. and 24. hours.

Statistical analysis

SPSS Statistics 23 (IBM) package software was used for the analysis of the data in the study. Central and prevalence

criteria such as number, percentage, minimum, maximum and median values were used to create descriptive statistics. The compatibility of numerical variables to normal distribution was tested visually (histogram) and analytically (Shapiro-Wilk), and Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests were used to determine the difference between independent variables that do not conform to normal distribution. The Wilcoxon test was used to determine the difference between dependent variables that do not conform to normal distribution. A value of $p < 0.05$ was accepted to be statistically significant in the study.

Results

Distribution of the amounts of *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. coli* strains against factors at 0. and 24. hour (CFU/mL) is shown in Table 1.

In the study, when the bacterial colony numbers of *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922 strains in the two groups were compared from the start to the 24. hour, a significant decrease was found in the colony numbers in Group B compared to the control group ($p < 0.01$). Table 2 shows the comparison of bacterial CFU differences between groups at the start and at the 24. hour.

The intra-group antibacterial activity comparison revealed a significant decrease in bacterial colony numbers in Group B between 0–24 hours ($p < 0.01$). Maximum reduction in antibacterial activity was found to be as *P. aeruginosa* ATCC 27853 > *E. coli* ATCC 25922 > *S. aureus* ATCC 29213, respectively. There was a significant increase in all bacterial colony numbers in the control group ($p = 0.04$). However, there was no statistically significant difference between the bacterial species ($p = 0.15$). Table 3 and Table 4 show the comparison of the intra-group antibacterial activity for the 0.–24. hours.

Table 1. Distribution of the amounts of *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. coli* strains against factors at 0. and 24. hour (CFU/mL)

CFU/mL	Group B (100 mM NaHCO_3)		Group C (Control)	
	0. hour	24. hour	0. hour	24. hour
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1078000	634340	1088000	2116000
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1166000	139200	1086000	2248000
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1128000	290800	1069600	2186000

Table 2. Comparison of bacterial CFU differences between groups at the start and at the 24. hour

0–24. hour (CFU difference)	Group		p*
	B	C	
	Med. (Min., Max.)	Med. (Min., Max.)	
<i>S. aureus</i>	426 (412, 498)	-1030 (-1180, -890)	<0.01
<i>P. aeruginosa</i>	1011 (969, 1075)	-1160 (-1240, -1070)	<0.01
<i>E. coli</i>	839 (770, 908)	-1090 (-1192, -1070)	<0.01

Median; Min.: Minimum; Max.: Maximum; *Mann-Whitney U test p value.

Discussion

Sepsis is the major cause of death in patients in the intensive care unit (ICU).^[4] Nosocomial infections play a major role in the development of sepsis.^[2] Early goal-directed therapy is the standard of care.^[5] Sepsis is a complex condition characterized by the simultaneous activation of inflammation and coagulation in response to microbial agents. Today, sepsis is a severe multisystem disease with difficult treatments. Various therapeutic agents have been used in addition to antibiotic therapy, but no satisfactory results have been obtained.^[6] Severe acidemia is another clinical condition frequently seen in

critically ill patients in intensive care units. NaHCO₃ is used to treat severe acidemia. Specific treatment, tissue perfusion and supportive therapy are the basis for the treatment of severe metabolic acidosis in critically ill patients. Since cell functions are impaired in the case of metabolic acidosis, it is beneficial to increase the pH by administering sodium bicarbonate (NaHCO₃).^[3] Mitochondrial dysfunction plays an important role in the pathophysiology of sepsis and metabolic resuscitation may emerge as a new cornerstone in the treatment of sepsis.^[4] Therefore, NaHCO₃, which is used especially in the treatment of metabolic acidosis, can have a significant contribution in terms of treatment efficacy and mortality due to its antibacterial efficacy as well as its role in metabolic resuscitation.

There are a limited number of studies on the antibacterial effect of NaHCO₃ in the literature.^[7] Although the antibacterial efficacy of NaHCO₃ has been known for many years, its mechanism of action is not clear.^[8] The study by Farha et al.^[8] showed that NaHCO₃ has strong antibacterial efficacy and may have a significant impact by assisting antibiotic therapy. Consistent with this study, in our study, too, NaHCO₃ was found to have a strong antibacterial effect. The study by Thompson et al.^[7] reported that NaHCO₃ enhances the efficacy of lidocaine. Furthermore, the study by Begec et al.^[9] found that, when alkalized with NaHCO₃, the antibacterial efficacy of lidocaine on *S. aureus* does not change while its antibacterial efficacy on *E. coli* and *P. aeruginosa* is enhanced. In our study, it was found to have antibacterial efficacy on *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* when in isolation, the weakest antibacterial efficacy being on

Table 3. Comparison of the intra-group antibacterial activity for the 0.-24. hours

Group	0–24. hour (CFU difference)			p*
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	
	Med. (Min., Max.)	Med. (Min., Max.)	Med. (Min., Max.)	
B	426 ^a (412, 498)	1011 ^b (969, 1075)	839 ^c (770, 908)	<0.01
C	1030 (-1180, -890)	-1160 (-1240, -1070)	-1090 (-1192, -1070)	0.15

Median; Min.: Minimum; Max.: Maximum; *Kruskal Wallis Test p value; a, b, c: The difference between the groups shown in different letters is significant; -: Bacterium increase.

Table 4. Comparison of the intra-group antibacterial activity for the 0.-24. hours

	0. hour CFU		24. hour CFU		p*
	Med.	Min./Max.	Med.	Min./Max.	
Group B (n=5)					
<i>S. aureus</i>	1070	1050/1140	638	612/656	0.04
<i>P. aeruginosa</i>	1170	1090/1220	135	121/164	0.04
<i>E. coli</i>	1120	1090/1180	310	241/320	0.04
Group C (n=5)					
<i>S. aureus</i>	1090	1040/1130	2120	2020/2220	0.04
<i>P. aeruginosa</i>	1080	1030/1150	2240	2220/2280	0.04
<i>E. coli</i>	1070	998/1120	2190	2160/2210	0.04

*Wilcoxon test; Med: Median; Min.: Minimum; Max.: Maximum.

S. aureus. According to a limited number of studies in the literature, NaHCO_3 shows different levels of antibacterial efficacy concerning whether it is in isolation or in combination with other agents. However, these studies do not clearly reveal the mechanism of antibacterial efficacy of NaHCO_3 . The results obtained in our study and the limited results in the literature are promising in terms of the utilization of the antibacterial effect potential of NaHCO_3 . In our study, NaHCO_3 was found to show strong antibacterial efficacy against *P. aeruginosa*, *E. coli* and *S. aureus*. Taking these results into consideration, it should be considered that the use of NaHCO_3 in the treatment of severe metabolic acidosis especially seen in septic patients in intensive care units will also can contribute to sepsis treatment because of its antibacterial impact potential.

Conflict of interest: I and all authors have no conflict of interest.

References

1. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Crit Care Clin* 2018;34:81-96.
2. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016;42:1980-9.
3. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, et al. BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018 7;392:31-40.
4. Reitsema VA, Star BS, de Jager VD, van Meurs M, et al. Metabolic Resuscitation Strategies to Prevent Organ Dysfunction in Sepsis. *Antioxid Redox Signal* 2019 10;31:134-52.
5. Vishnupriya K, Falade O, Workneh A, Chandolu S, et al. Does sepsis treatment differ between primary and overflow intensive care units? *J Hosp Med* 2012;7:600-5.
6. Polat G, Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med* 2017;49:53-8.
7. Thompson KD, Welykyj S, Massa MC. Antibacterial activity of lidocaine in combination with a bicarbonate buffer. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:216-20.
8. Farha MA, French S, Stokes JM, Brown ED. Bicarbonate Alters Bacterial Susceptibility to Antibiotics by Targeting the Proton Motive Force. *ACS Infect Dis* 2018 9;4:382-90.
9. Begec Z, Gulhas N, Toprak HI, Yetkin G, et al. Comparison of the antibacterial activity of lidocaine 1% versus alkalinized lidocaine *in vitro*. *Curr Ther Res Clin Exp* 2007;68:242-8.



Acil serviste bilgisayarlı tomografi görüntüleme istemleri ne kadar etkin?

How effective are the computerized tomography imaging prompts in the emergency department?

Özge Özkan Yıldız,¹ Suna Eraybar,¹ Halil Kaya,¹ Erol Armağan²

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa, Turkey

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Turkey

Özet

Amaç: Son yıllarda giderek gelişen radyolojik görüntüleme yöntemleri tanısız süreçte önemli bir araç haline gelmiştir. Kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle görüntüleme yöntemleri acil servislerde hasta değerlendirmede anamnez ve fizik muayenenin önüne geçmiş fakat uygun endikasyon konulmamış, gereksiz tetkik istemleri sayısında artışı beraberinde getirmiştir. Özellikle bilgisayarlı tomografinin fazla miktarda, endikasyon dışı istenmesi günümüzde sağlık harcamalarını giderek arttırmış, bu da bedel-etkinlik konusunu gündeme getirmiştir. Çalışmamızda amaç acil serviste bilgisayarlı tomografi istemi yapılan hastaların istem gerekçelerini ve saptanan mevcut patolojileri değerlendirerek, tetkiklerin uygunluğunu saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine altı aylık sürede başvuran ve tanısız test olarak Bilgisayarlı tomografi görüntüleme istenen 1700 hasta dahil edildi. Bu hastaların kayıtları hastane otomasyonu ve hasta dosyaları kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grupları, cinsiyeti, travma öyküsü, ön tanıları kaydedildi. Görüntüleme ile saptanan patolojiler kaydedilerek istem gerekçesindeki ön tanıları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı gruplarına göre sınıflandırılmasında; travma nedeniyle görüntülemeye başvuru alan hastaların oranı %42.9 olarak saptanırken travma nedeniyle maksillofasial BT çekilen olguların %81'inde omurga BT çekilen olguların %91'inde patoloji saptandı. Çocukluk yaş döneminde travma nedeniyle yapılan kranial görüntülemelerin %98.5'inde ise patoloji saptanmadı. Cinsiyete göre abdominopelvik BT sonuçları incelendiğinde erkeklerin %68.6'sının kadınların ise %63.9'unun acil patoloji saptanmadığı görüldü.

Sonuç: Görüntüleme sonuçları incelendiğinde normal görüntüleme sayısı oldukça yüksekti. Hastalarda tomografi istem gerekçeleri iyi irdelenmeli ve klinik karar verme kılavuzları eşliğinde doğru endikasyonlar ile görüntüleme yapılmalıdır. Bu sayede mevcut yüksek çekim oranları, maliyet ve hastaların radyasyon maruziyeti azaltılabilir.

Anahtar Sözcükler: Acil servis, bilgisayarlı tomografi, etkinlik maliyet.

Abstract

Introduction: In recent years, radiological imaging methods have become an important tool in the diagnostic process. Because of their easy accessible feature, imaging modalities has passed anamnesis and physical examination in patient evaluation in emergency departments, however, there was no appropriate indication and an increase in the number of unnecessary investigations present. In particular, the demand for out-of-indications for computed tomography has increased health spending, which has raised the issue of cost-effectiveness. The aim of our study was to evaluate the reasons for request of computed tomography in the emergency department and to determine the suitability of the investigations by evaluating the existing pathologies.

Methods: A total of 1700 patients who were admitted to the emergency department of the Yüksek İhtisas Training and Research Hospital during a six-month period and who were requested to perform a computed tomography imaging as a diagnostic test were included in the study. The records of these patients were retrospectively examined using hospital automation and patient files. Age groups, gender, history of trauma and preliminary diagnoses of the patients were recorded. The detected pathologies by imaging were recorded and compared with the preliminary diagnoses

Results: In the classification of patients included in the study according to diagnostic groups; 42.9% (n: 661) of the patients were referred for imaging due to trauma. 81% of patients who underwent maxillofacial CT and 91% of patients with spinal CT for trauma, emergent pathologies were detected. 98.5% of the cranial imaging performed for trauma during childhood did not reveal any pathology. According to abdominopelvic CT results in men 68.6% and in women 63.9% there was positive result.

Discussion and Conclusion: According to the imaging results, the number of normal imaging was really high. In patients, the rationale for tomography should be examined well and imaging should be performed with the right indications accompanied by clinical decision making guidelines. In this way, current high shots, cost and radiation exposure of patients can be reduced.

Keywords: Emergency department, computed tomography, efficacy cost.



Acil servisler oldukça geniş başvuru yelpazesine sahip, tanısal testlerin ve tedavi uygulamalarının eş zamanlı yürütüldüğü alanlardır. Hastaların değerlendirilmesinde yeterli öykü alınmalı, iyi bir fizik muayene yapılmalı ve ardından hastalarda gerekli tanısal testler uygulanmalıdır. Ancak yoğun acil servis şartlarında hastalardan ve hasta yakınlarından yeterli öykü almak her zaman mümkün olmamakta ve fizik muayene sadece etkilenen sistem ile sınırlı kalabilmektedir. Tanıya götürecekt uygun tetkiklerin belirlenmesi ve gerekli tanısal testlerin istenmesi zaman kaybını önlemenin yanı sıra, hastaların gereksiz radyasyon maruziyetini engelleyecek ve gereksiz tetkikler için ödenecek maliyeti düşürecektir.^[1,2]

Son yıllarda giderek gelişen radyolojik görüntüleme yöntemleri çoğu hasta ve hastalık için tanısal olarak önemli hale gelmiştir. Özellikle düz filmler ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme günümüz şartlarında hemen hemen her acilde ulaşılabilir olan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin kolay ulaşılabilir olması uygun endikasyon konulmamış, gereksiz radyolojik görüntüleme tetkik istemleri sayısında epeyce bir artış görülmüştür. Fazla miktarda, endikasyon dışı tetkik istenmesi günümüzde sağlık harcamalarını giderek arttırmış, bu da bedel-etkinlik konusunu gündeme getirmiştir.^[3]

Özellikle BT görüntüleme radyasyon dozu yüksek olan bir tetkiktir. Bu nedenle hastalardan tanısal amaçlı BT görüntüleme istenildiğinde bu istem tanısal olarak haklı gerekçelere dayanmalıdır ve uygun endikasyon olduğunda çekilmelidir. Çünkü alınan radyasyon dozunun azaltılmasında en önemli faktör gereksiz tetkik istemekten ve gereksiz yere tekrarlanan tetkiklerden kaçınmaktır.^[3,4]

Kafa travmalı olgular acil serviste görüntüleme yöntemlerine sık başvurulmuş önemli bir grubu oluşturmaktadırlar. Hızlı değerlendirme, yaygın kullanım alanı, kontrendikasyonlarının olmaması ve kesin tanı konabilmesi kafa travmalı hastalarda beyin BT'nin değerlendirmede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, göreceli olarak yüksek maliyetli BT inceleme yönteminin gereksiz veya fazla kullanımı sınırlı kaynakların israfına neden olmaktadır.^[5,6]

Çalışmamızda amaç acil serviste BT istemi yapılan hastaların istem gerekçelerini ve mevcut patolojileri değerlendirerek, tetkiklerin uygunluğunu saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine altı aylık sürede başvuran ve tanısal test olarak BT görüntüleme istenen 1700 hasta dâhil edildi. Bu hastaların kayıtları hastane otomasyonu ve hasta dosyaları kullanılarak geriye dönük olarak incelendi. Çalışma planlama aşamasında hastanemiz etik kurul yazılı izni alındı (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik Kurulu 66519339-900-01 sayılı karar). Çalışmada değerlendirilen BT görüntüleri hastanemizde bulunan Siemens Marka, Somatom Spirit Model,792BT70603 seri no'lu Bilgisayarlı Tomografi cihazı kullanılarak elde edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde hastanemiz radyoloji uzmanları tarafından raporlanan BT raporları kullanıldı. Dosyalarda ön tanısı olmayan hasta-

Tablo 1. Örneklem grubunun yaş ve cinsiyet verileri

	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Cinsiyet		
Kadın	724	47
Erkek	815	53
Yaş		
0-2 yaş	65	4.2
3-6 yaş	49	3.2
7-12 yaş	65	4.2
13-21 yaş	175	11.4
22-45 yaş	474	30.8
46-60 yaş	263	17.1
>61 yaş	448	29.1

Tablo 2. Örneklem grubunun travma maruziyet durumu ve diğer tanılar

	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Travma		
Yok	878	57.1
Var	661	42.9
Tanı dağılımı		
Travma	661	42.9
Nörolojik hastalıklar	719	46.7
Pulmoner hastalıklar	58	3.8
Hepatobilier sistem hastalıkları	14	0.9
Gastrointestinal sistem hastalıkları	77	5.0
Ürogenital sistem hastalıkları	10	0.7

lar, BT çekiminde uygun yol izlenmemiş, hareket artefaktı içeren BT görüntüsü olan ve BT görüntüleri radyoloji uzmanı tarafından raporlanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları incelenerek hastaların yaş grupları, cinsiyeti, travma öyküsü, ön tanıları, hangi BT görüntülemenin istendiği ve BT bulguları hasta veri formuna kaydedildi.

Hastalar yaş gruplarına göre (Ericson ve Piagen'a göre gelişim dönemleri) 0-2 yaş bebeklik, 3-6 yaş ilk çocukluk (okul öncesi), 7-12 yaş orta çocukluk (okul çağı), 13-21 yaş erinlik-ergenlik, 22-45 yaş genç yetişkin, 46-60 orta yaş 61 yaş ve üstü yaşlılık olarak sınıflandırıldı. Hastalardan istenilen BT görüntüleri; kranial, maksillofasyal, toraks, abdominopelvik, omurga ve ekstremiteler olarak altı gruba ayrıldı.

Hastalar değerlendirilirken; travma bulunup bulunmaması, hastaların ön tanıları, hangi tomografi görüntülemenin istendiği ve hastalardan çekilen tomografi görüntüleme sonuçlarında ön tanıya uygun patoloji saptanıp saptanmadığı değerlendirildi. Hastanemiz erişkin acil serviste 18 yaş altı hastalar sadece travma nedeniyle değerlendirilmektedir. Medikal aciller çocuk acil ünitesinde değerlendirilmektedir. Bu yaş grubunu içine alan tüm görüntüleme istemleri travma nedeniyle yapıldı. Ayrıca tomografi görüntüleme sonuçlarına göre ön

Tablo 3. Travmanın bilgisayarlı tomografi sonuçları ile ilişkisi

Vücut bölgesi	Patoloji	Travma			
		Yok		Var	
		Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Kranial	Yok	138	16.5	127	18.1
	Var	696	83.5	575	81.9
Maksillofasial	Yok	22	95.7	8	19.0
	Var	1	4.3	34	81.0
Toraks	Yok	17	21.0	9	10.8
	Var	64	79.0	74	89.2
Batın	Yok	21	22.8	8	15.1
	Var	71	77.2	45	84.9
Omurga	Yok	22	100.0	7	9.0
	Var	0	0.0	71	91.0
Ekstremiteler	Yok	22	75.7	8	12.7
	Var	1	4.3	55	87.3

Tablo 4. Travma nedeniyle yapılan görüntülemeler ve travmatik patoloji saptanma oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Bilgisayarlı tomografi bölgesi											
	Kranial BT Patoloji				Toraks BT Patoloji				Abdomen+pelvik Patoloji			
	Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok	
	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %	Olgu sayısı n	Olgu yüzdesi %
0-2	9	13.9	56	86.1								
3-6	3	6,1	46	93.9			1	100			1	100
7-12	1	1.5	64	98.5			4	100	1	20	4	80
13-21	6	4.9	121	95.1	2	11.7	15	88.3	6	35.2	11	64.3
22-45	3	1.5	201	98.5	11	16.6	55	83.4	3	5.0	57	95
46-60	4	5.7	65	94.3	1	3.1	31	96.9	1	4.3	22	95.7
>61	20	24.1	63	75.9	4	8.2	45	91.8	1	2.1	45	97.9

BT: Bilgisayarlı tomografi.

tanı ile uygunluk göstermeyen, hastalarda insidental olarak saptanan bulgular da kaydedildi. Hastaların taburculuk durumu, servis ve yoğun bakım yatışı kaydedildi.

Olgulardan elde edilen parametrik ve nonparametrik veriler bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 21.0 Windows paket programı kullanıldı. Hastaların cinsiyet ve yaşları Bağımsız t testi, diğer non parametrik veriler Ki-Kare Testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Yapılan çalışmada 1700 hasta dosyası geriye dönük olarak

incelendi. 85 adet BT hareket artefaktlı olduğu, 22 adet BT radyoloji uzmanı tarafından raporlanmadığı, 49 adet BT kontrast madde uygun verilmediği ve 5 adet BT asimetrik çekim olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 1539 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı gruplarına göre sınıflandırılmasında; travma nedeniyle görüntülemeye başvuran hastaların oranı %42.9 olarak saptanırken, travma dışı görüntülemelerin en sık nedeni %46.7'lik bir oranla nörolojik hastalıklar izlendi. Hastaların görüntüleme istem sınıflaması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Travma nedeniyle yapılan BT görüntüleme istemleri incelendi-

Tablo 5. Cinsiyete göre tanı ve tomografi sonucu saptanan patolojilerin dağılımı

Tanı grupları	Erkek		Kadın	
	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Tanı grupları				
Travma	397	48.7	254	36.5
Nörolojik hastalıklar	329	40.4	390	53.9
Pulmoner hastalıklar	36	4.4	22	3
Hepatobilier sistem hastalıkları	6	0.7	8	1.1
Gastrointestinal sistem hastalıkları	41	5	36	5
Ürolojik hastalıklar	6	0.7	4	0.6
Kranial BT				
Acil patoloji yok	750	92	677	93.5
Akut iskemik değişiklikler	26	3.2	24	3.3
Kanama	12	1.5	4	0.6
Parankimal kontüzyon	3	0.4	1	0.1
Lineer fraktür	8	1	7	1
Subdural efüzyon	8	1	3	0.4
İntrakranial kitle	8	1	8	2.1
Toraks BT				
Acil patoloji yok	70	70	48	75
Travmatik	8	8	3	4.7
Non travmatik	14	14	13	20.3
Pnömotoraks	8	8	0	0
Abdominopelvik BT				
Acil patoloji yok	59	68.6	39	63.9
Hepatobilier sistem hastalıkları	3	3.5	5	8.2
Gastrointestinal sistem	13	15.1	7	11.5
Solid organ yaralanmaları	6	7	3	4.9
Onkolojik hastalıklar	5	5.8	3	4.9
Jinekolojik hastalıklar	0	0	2	3.3
Diğer (metastatik kitle,aort disseksiyonu)	0	0	2	3.3
İnsidental				
Yok	11	14.9	16	26.7
Nörolojik patoloji	51	68.9	36	60
Pulmoner patoloji	9	12.2	3	5
Abdominal patoloji	2	2.7	4	6.7
Diğer	1	1.4	1	1.7

BT: Bilgisayarlı tomografi.

ğinde maksillofasial BT çekilen olguların %81'inde omurga BT çekilen olguların %91'inde patoloji saptandı (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen olguların 0-12 yaş grubu olguların tamamı acil serviste travma nedeniyle değerlendirildi ve görüntüleme yapıldı. 13-21 yaşları arası olanların %76.6'sında travma vardı. 22-45 yaş, 46-60 yaş ve 61 yaş üstü vakalarda ise travma nedeniyle görüntüleme sırasıyla; %47, %28 ve %21 olarak saptandı. Çocukluk yaş döneminde travma nedeniyle yapılan Kranial görüntülemelerin %98.5 inde patoloji saptanmadı. Travma nedeniyle yapılan görüntülemelerde patoloji saptanma oranları Tablo 4'te özetlendi.

Toraks BT sonuçları incelendiğinde erkeklerin %70'inin; kadın-

ların ise %75'inin acil patoloji olmadığı görüldü. Bununla birlikte erkeklerde nontravmatik tanısı konulma oranı %14 iken kadınlarda bu oran %20.3 olarak hesaplandı.

Cinsiyete göre abdominopelvik BT sonuçları incelendiğinde erkeklerin %68.6'sının kadınların ise %63.9'unun acil patoloji olmadığı görüldü. Bununla birlikte erkeklerde gastrointestinal sistem hastalıkları görülme oranı %15.1 iken kadınlarda bu oran %11.5 olarak hesaplandı (Tablo 5). Cinsiyete göre insidental gruplar incelendiğinde; erkeklerin %68.9'unun kadınların ise %60'ının nörolojik patoloji grubunda olduğu görüldü. Bununla birlikte erkeklerde pulmoner patoloji görülme oranı %12.2 iken bu oran kadınlarda %5 idi.

Tablo 6. Yaş gruplarına göre sonuç durumu

	0-2 yaş bebeklik		3-6 yaş ilk çocukluk (okul öncesi)		7-12 yaş orta çocukluk (okul çağı)		13-21 yaş erlilik ergenlik		22-45 yaş genç yetişkin		46-60 yaş orta yaş		61 yaş ve üstü yaşlılık	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sonuç														
Taburcu	65	100.0	48	98.0	62	95.4	160	91.4	436	92.0	225	85.6	313	69.9
Yatış	0	0.0	1	2.0	3	4.6	14	8.0	34	7.2	36	13.7	106	23.7
YBÜS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	4	0.8	2	0.8	29	6.5

YBÜS: Yoğun bakım ünitesine sevk.

Hastalarda saptanan patolojilerin hastane yatış gerekliliği incelendiğinde; hastaların ileri yaş grubunda daha fazla yatış gerekliliği olduğu saptandı. Yapılan ilişki analizi sonucuna göre yaş ile sonuç durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tartışma

Acil servisler acil bakım hizmetlerinin kesintisiz uygulandığı birimlerdir. Bu hizmetin hastalara en kısa sürede ve en hızlı şekilde sunulması temel hedef olarak düşünülmeli ve bu amaç doğrultusunda bakım hizmetleri planlanmalıdır.^[7,8] Acil servise önemli bir başvuru nedeni travmadır. Bu olgular sıklıkla izole kafa travması olarak ya da multitravmanın bir komponenti olan kafa travmaları olarak karşımıza çıkar. Sık karşılaşılabildiği ve yol açabileceği mortalite ve morbidite nedeniyle öncelikli ve detaylı değerlendirme gerektirir.^[9] Şiddetli kafa travmalarında mortalite oranı %10-40 oranında belirtilmektedir.^[9-12] Hafif kafa travmaları tüm kafa travmalarının yaklaşık %70-90'ını oluşturmaktadır.^[13] Sayıca çok fazla hasta olması nedeniyle, bu hastaların tümüne tomografi çekmek, ülke ekonomisine ciddi bir yük getirmektedir.^[14] Norveç'ten yapılan bir çalışmada ise, hafif kafa travmalı hastaların hepsine BT çekilir ve patoloji saptanmayan hastalar evine yollanırsa, bunun maliyetinin, hastaları müşahade altında tutmaktan daha ucuza geldiği hesaplanmıştır.^[15] Ancak, literatürde bu yönde fikir beyan eden başka bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Öte yandan, hasta sayısı bu kadar yüksek olmasına rağmen, bu hastaların sadece çok küçük bir grubunda intrakraniyal patoloji saptanmaktadır. Bu nedenle birçok çalışma, klinik parametrelerden yola çıkarak, daha yüksek risk arz eden alt grupları belirlemeye yönelmiştir.^[16] Bunun sonucu olarak birçok ülkeden, hafif kafa travmalı hastaların hangilerine BT çekmek gerektiği konusunda birçok araştırma yapılmış ve bir takım klinik karar verme kuralları geliştirilmiştir.^[17]

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çocukluk yaş grubunda kafa travması nedeniyle başvuran hastalara bilgisayarlı tomografi görüntüleme sıkça kullanıldığı görülmüştür. Buna rağmen %98.5 seviyelerine ulaşan normal görüntüleme sonuçları elde edilmiştir. Bu oranlar özellikle çocukluk yaş grubunda kafa travmaları olgularda kafa travması karar verme kurallarının ve

hasta takibinin daha ön planda kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu sayede mevcut yüksek çekim oranları ve hastaların radyasyon maruziyeti azaltılabilir.

Literatür incelenmesinde ekstremite yaralanmaları, kafa travmalarına eşlik eden diğer sistem patolojileri arasında ilk sırayı almaktadır. Masson ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında yalnızca kafa travması olguların %58.1'ini oluştururken, ekstremite yaralanmaları %32.7 oranıyla en sık eşlik eden patoloji olarak bildirilmiştir.^[18] Yaptığımız çalışmada travma nedeniyle etkilenen vücut bölgelerine göre kafa travması sonrasında vertebra yaralanmalarında en sık görüntülemeye başvurulduğu görülmüştür ekstremite yaralanmaları ikinci sıklıkta yer almıştır. Omurga BT çekilen olguların yaklaşık %71'ine patoloji saptanırken maksillofasial BT ve ekstremite BT de patoloji saptanma oranları sırasıyla %53.8 ve %65.1'dir. Özellikle etkilenen travma BT sine yönelik bu görüntülemelerde patoloji sıklığı artmıştır. Bu durum muayene odaklı görüntülemelerde çoklu travma hastalarında etkin görüntülemenin kullanılmasının önemini göstermiştir.

Gerekli olmayan hastalara, doğru endikasyon bulunmadan, aşırı miktarda tetkik istenildiği ile ilgili literatürde fazla miktarda çalışma bulunmaktadır.^[19] Bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç acil servis birimlerinde %30'dan fazla gereksiz tetkik istenmekte ve bu tetkiklerin olası yan etkileri nedeniyle dikkatli olunması gerektiği ve burada da asıl inisiyatifin hekim kontrolünde olduğu belirtilmektedir.^[20] Acil servislerde hastaların değerlendirilmesi sırasında oluşan mevcut ekonomik yükün %40'ını laboratuvar ve radyolojik yöntemler oluşturmaktadır.^[16] Bu tanısal testlerin acil serviste kullanılmasında önemli tanı ve klinik karar verme algoritmaları kullanılmadığıdır. Bu sayede gereksiz görüntüleme istemlerinin önüne geçilebilir.

Kafa travmaları olduğu kadar travma olgularında ek bilgisayarlı görüntüleme yöntemleri istemi de klinik bulgular ve muayene odaklı değerlendirilmelidir. Dağlar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ülkemiz şartlarında travmalı olgularda omurga ve pelvisin rutin BT taraması mali yükü çok ağır bir uygulama olduğunu; bu nedenle, ilk muayeneyi izleyen temel radyolojik incelemelerde düz filmler olması gerektiği, bu filmlerin yeterli kalitede olması gerektiğini ve yeterli değerlendirilmesi ile tekrar film ve ileri radyolojik görüntüleme gereksinimi azaltılmaya

çalışılması gerektiğini ifade etmişlerdir.^[6] Bu sayede dikkatli anamnez ve fizik muayene ve detaylı birincil ve ikincil bakı ile düşük kinetik enerjili bir travmada uygunsuz tomografi istemlerinden uzaklaşılabilir.

Sonuç

Görüntüleme yöntemleri, özellikle bilgisayarlı tomografi acil servislere sık başvuru alan tetkiklerdir. Doğru endikasyon ile kullanıldığında önemli bulgular elde edilmesi açısından altın standart olabildiği gibi, yanlış ve uygunsuz kullanıldığında hasta ve maliyet etkinliği açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Hastalarda istem gerekçeleri iyi irdelenmeli ve klinik karar verme kılavuzları eşliğinde doğru endikasyonlar ile görüntüleme yapılmalıdır. Bu sayede yüksek istem oranlarına karşılık çalışmamızda karşılaştığımız gibi patoloji saptanmayan görüntüleme yöntemlerine daha az rastlanabileceği kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Hendee WR, Becker GJ, Borgstede JP, Bosma J, Casarella WJ, Erickson BA, et al. Addressing overutilization in medical imaging. *Radiology*. 2010;257(1):240-5.
- Carnevale TJ, Meng D, Wang JJ, Littlewood M. Impact of an emergency medicine decision support and risk education system on computed tomography and magnetic resonance imaging use. *J Emerg Med*. 2015;48(1):53-7.
- Griffey RT, Jeffe DB, Bailey T. Emergency physicians' attitudes and preferences regarding computed tomography, radiation exposure, and imaging decision support. *Acad Emerg Med*. 2014;21(7):768-77.
- Erkoç MF, İmamoğlu H, Dostbil AB, Okur A. Is cranial CT really required in the emergency department for each patient with headache? *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2012;4(3):114-116
- Freid VM, Bernstein AB. Health care utilization among adults aged 55-64 years: how has it changed over the past 10 years? *NCHS data brief*. 2010(32):1-8.
- Dağlar B, Delialloğlu ÖM, Ceyhan E ve ark. Acil ortopedi ve travmatoloji polikliniğinde omurga ve pelvis değerlendirmesi için gereksiz bilgisayarlı tomografi kullanımı *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42(1):59-63
- Köse A, Köse B, Öncü MR, Tuğrul F. Bir devlet hastanesi acil servisine başvuran hastaların profili ve başvurunun uygunluğu *Gaziantep Tıp Derg* 2011;17(2): 57-62
- Aydın T, Akköse Aydın Ş, Köksal Ö, Özdemir F, Kulaç S, Bulut M. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Hastaların Özelliklerinin ve Acil Servis Çalışmalarının Değerlendirilmesi *JAEM* 2010: 163-8.
- Jennett B. Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr; 60(4): 362-369
- Cifu DX, Kreutzer JS, Kolakowsky-Hayner SA, et al. The relationship between therapy intensity and rehabilitative outcomes after traumatic brain injury: a multicenter analysis. *Arch phys Med Rehabil*. 2003; 84: 1441-1448.
- Eker C, Schalen W, Asgeirsson B, Grande PO, et al. Reduced mortality after severe head injury will increase the demands for rehabilitation services. *Brain Injury* 2000; 14: 605-619.
- Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJJ, et al Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg* 2003; 99:666-673.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Laupacis A, Brison R, Eisenhofer MA, Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 14-22
- Thomson R, Gray J, Madhok R, Mordue A, Mendelow AD. Effect of guidelines on management of head injury on record keeping and decision making in accident and emergency departments. *Qual Health Care*. 1994 Jun;3(2):86-91.
- Ingebrigsten T, Romner B. Routine early CT-scan is cost saving after minor head injury. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 207-210
- Ibanez J, Arkan F, Pedraza S, Sanchez E, Poca MA, Rodriguez D. Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. *J Neurosurg* 2004; 100: 825-83
- Haydel M.J, Preston C.A, Mills TJ, Luber S, Blaudeau BAE, Deblieux P.M.C. Indications For Computed Tomography in Patients With Minor Head Injury. *N Engl J Med*, 2000;343:100-105
- Masson F, Thicoipe M, Mokni T, et al. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Injury*. 2003; 17: 279-293.
- Hodgson L: Cost Containment in the Emergency Department. *CAL/ACEP 1993 Source Guide*, 1993:710
- Ergene Ü, Ergene O, Fowler J. Acil Tıptaki Tanı Testlerinde Belirli-Etkinlik, Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Yayın No:3, Mayıs 1999, İzmir.



Tıkayıcı uyku apne sendromlu olgularda uyku MRG ve uyku endoskopisi bulgularının karşılaştırılması

Comparison of sleep mri and sleep endoscopy findings in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Volkan Çağlayan,¹ Müge Özçelik Korkmaz,² Şenol Civelek³

¹Özel Medstar Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Turkey

²Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Sakarya, Turkey

³Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı tıkayıcı uyku apne sendrom (TUAS) lu hastalarda üst solunum yolunda ki tıkayıcı patolojilerin değerlendirilmesine yönelik olarak geliştirilmiş olan iki yöntemin; uyku endoskopisi (UE) ve uyku magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya TUAS tanısı olan (AHI>5) toplam 20 hasta dahil edildi. Hastaların uyku ve uyanıklık halinde MRG ile uvulopalatal bölge, retropalatal bölge ve dil kökü seviyesinde anteroposterior (A-P) çap ve yüzey alan ölçümleri yapıldı. Uyku ve uyanıklık halinde yapılan ölçüm ortalamaları karşılaştırıldı. Bu hastalara ayrıca ameliyathane şartlarında uyku endoskopisi (UE) uygulanarak uvulopalatal, lateral faringeal ve dil kökü bölgesinde tıkanıklık düzeyi yüzde üzerinden değerlendirildi. Elde edilen verilerin korelasyonu istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: Uyku MRG değerlendirilmesinde her üç bölgede de uyanık pozisyonda yapılan ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$). UE ile uvulopalatal ve dil kökü düzeyinde %50 ve üzeri tıkanıklık gözlenen hastaların, çap ve yüzey ölçüm alanları ortalaması %50'den az tıkanıklık saptanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.05$). Bu nedenle UE ve Uyku MRG yöntemlerinin verileri birbiri ile uyumlu olarak yorumlandı ($p<0.05$).

Sonuç: UE bulgularının daha objektif bir teknik olan Uyku MRG bulgulari ile uyumlu olması, UE'nin etkinliğini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte UE daha az ekipmanla uygulanabilmekte ve operasyon öncesi tıkanıklığa yol açan bölgenin direk görüntülenmesine imkan tanımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Horlama; MRG; polisomnografi; uyku apnesi; uyku endoskopisi.

Abstract

Introduction: this study we aimed to compare the findings of two methods which developed for the diagnosis of obstructive pathology in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS); sleep endoscopy and dynamic sleep magnetic resonance imaging (MRI).

Methods: A total of 20 patients with OSAS (AHI>5) were included in the study. Anteroposterior (A-P) diameter and surface area measurements of uvulopalatal region, retropalatal region and tongue root were performed by MRI in sleep and wakefulness. The mean measurement of sleep and wakefulness were compared. In these patients, sleep endoscopy (UE) was performed under operating room conditions. The correlation of the obtained data was evaluated by statistical methods.

Results: There was a statistically significant decrease in sleep MRI evaluation in all three regions compared to measurements in awake position ($p<0.001$). The mean diameter and surface area of the patients with UE occurred at 50% or more at the level of uvulopalatal and tongue root were statistically significantly lower than those with less than 50% obstruction ($p<0.05$). Therefore, UE and Sleep MRI data were interpreted as compatible with each other ($p<0.05$).

Discussion and Conclusion: Similarity of UE findings with sleep MRI findings, which is a more objective technique, is important in terms of showing the effectiveness of UE. In addition, the UE is more advantageous in that it can be applied with less equipment and allows direct visualization of the pre-operative occlusion site.

Keywords: Snoring; MRI; polisomnography; sleep apnea; sleep endoscopy.



Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS), uyku periyodu boyunca üst solunum yolu (ÜSY)'nda tıkanıklık epizodları ve oksijen desaturasyonları ile birlikte seyreden, buna bağlı olarak başta nörolojik ve kardiyovasküler olmak üzere pek çok ciddi komplikasyona yol açabilen bir durumdur.^[1] "Uyku apne sendromu" terimi ilk kez Guilleminault ve arkadaşları tarafından tıp literatüründe kullanılmış olup toplumdaki prevalansı %30–70 arasında değişmektedir.^[2,3] Polisomnografi; TUAS tanısı ve derecesinin belirlenmesinde kullanılan önemli bir tanı yöntemi olmakla birlikte obstruktif patolojiyi sağlamaya yönelik bilgi sağlamamaktadır.^[4] Ancak bu hastalarda obstruktif patolojinin saptanması gerek hastalığın prognozu gerekse uygun tedavinin planlanması bakımından son derece önemlidir. Bu amaçla TUAS'ın tanımlanmasından günümüze kadar pek çok yöntem geliştirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar uyku ve uyanıklık sırasında ÜSY'nun fizyolojik özelliklerinin farklı olduğunu göstermektedir.^[5] Bu amaçla 1991 yılında Pringle ve ark.'ları tarafından indüklenmiş uyku sırasında ÜSY'nun görüntülenmesine yönelik olarak uyku endoskopisi (UE) geliştirilmiştir.^[6] Preoperatif olarak da uygulanabilen bu teknik ile cerrahi başarı oranlarının arttığı vurgulanmaktadır.^[7] Bununla birlikte UE'nin etkinliği üzerine tartışmalar da mevcuttur. Bu konuda en önemli eleştiri noktaları değerlendirmenin fizyolojik uyku sırasında yapılmıyor olması ve objektif bir değerlendirme olmadığı yönündedir.^[8,9]

Radyolojik değerlendirme yöntemleri ise TUAS tanısı ve değerlendirilmesinde geçmişten beri kullanılmaktadır. Bu amaçla düz grafi değerlendirmelerinden floroskopiye kadar birçok farklı radyolojik teknik geliştirilmiştir.^[1] Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğindeki gelişmeler ışığında Barrera ve ark. tarafından TUAS hastalarında obstruktif patolojiyi saptamak üzere uyku MRG tekniği tanımlanmıştır.^[10] Bu yöntemin tıkayıcı patolojiyi saptama açısından direkt etkinliğini göstermeye yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte UE yöntemi ile karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; TUAS'lı hastalarda indüklenmiş uyku sırasında görülen tıkayıcı patolojilerin UE ve uyku MRG yöntemleriyle incelenmesi ve verilerin korelasyonunun değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

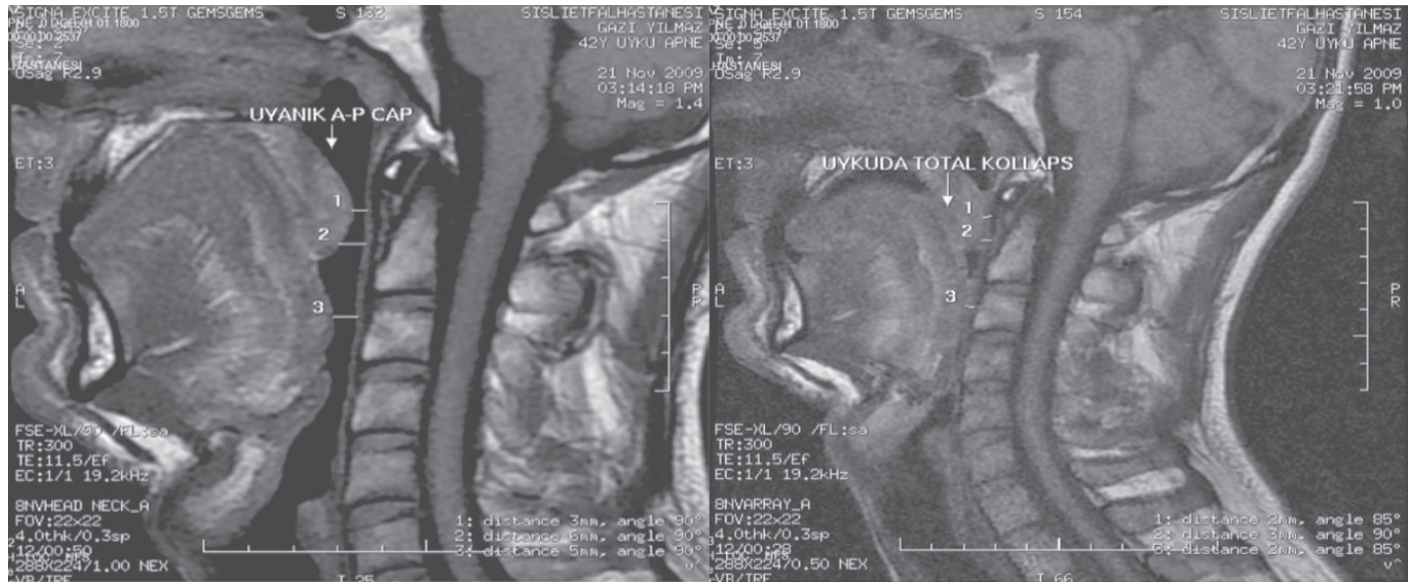
Çalışmaya, Temmuz–Aralık 2010 tarihleri arasında, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine horlama ve uykuda nefes durması yakınması ile başvuran ve polisomnografik incelemesinde Apne-Hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 tespit edilmiş olan 18–65 yaş aralığındaki toplam 20 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi gereken etik kurul onamı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurul sekreterliğinden alındı (Etik kurul karar no: 12-13-7-2010). Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; ASA (American Society of Anaesthetologists) sınıflamasına göre ASA I ve ASA II grubunda olması, daha önce ÜSY'na yönelik cerrahi operasyon geçirmemiş olması, bilinen kronik kalp ve akciğer rahatsızlığı, hipotiroidisi, larenks anomalisi olmaması ve MRG

çektirmek için kontrendikasyonu bulunmaması belirlendi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların tümünden detaylı anamnez alınarak, tüm fizik muayeneleri, ayrıntılı laboratuvar tetkikleri ve kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Yaş ve cinsiyet bilgilerinin yanısıra, hepsinin beden kitle indeksi (BKİ) hesaplaması, uyanık halde iken modifiye mallampati sınıflaması (MMS) ile dil kökü hipertrofinin değerlendirilmesi yapıldı ve kaydedildi. Epworth uykululuk skalası (EUS) ile hastaların gündüz uykululuk düzeyi değerlendirildi. Hastaların hepsine işlem hakkında ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmamız sırasında insan çalışmalarıyla ilgili Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun şekilde hareket edildi.

Uyku MRG

Hastalara uyku MRG çekimi öncesi kısa etkili sedasyon amacıyla midazolam (0.03 mg/kg) uygulandı. Ayrıca hastalarda sekresyonu azaltmak için işlemden 30 dk önce atropin (0.5 mg/iv) uygulandı. EKG, pulse oksimetri, noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Normal solunum siklusunda ve henüz uyanık halde iken aksiyal ve koronal çekimleri yapıldı. Uyku indüksiyonunu sağlamak amacıyla yavaş şekilde propofol (1 mg/kg, iv) infüzyonu uygulandı. Hastaların apne periyotlarına girdikleri dönemde çekimleri tekrarlandı ve yumuşak doku kollapsları ölçüldü. Çalışmada 1.5 Tesla MRG cihazı (Siemens Magnetom Avanto Tim 76x18 Erlangen, Germany) kullanıldı. MRG çekim sekansları uyanık supin pozisyonda sagittal kesitler için Fast Spin Eco-XL/90 özelliğinde, TR (time to repeat): 300, TE (time to eco): 11.5 formatlarında 8 kanallı Head_neck coil çekildi. FOV (field of view) 22x22 idi atlama aralığı 4.0 mm thickness ve gap: 0 alındı (Bu kısım cümle haline getirilmelidir). Görüntünün piksel matriks oranı 228x224 seçildi. Çekim süresi 50 saniye nex: 1.00 olarak belirlendi. Uyanık aksiyal çekimler için Fast Spin Eco-XL/90 özelliğinde, TR (time repeat): 500, TE (time eco): 11.8 formatlarında 8 kanallı head-neck coil çekimleri alındı. FOV: 20X20 ve atlama aralığı 5.0 mm thickness ve gap: 0 alındı. Görüntünün piksel matriks oranı 288x192 seçildi. Çekim süresi 60 saniye ve nex: 1.00 olarak belirlendi. Uykuda supin pozisyonda sagittal kesitler için Fast Spin Eco-XL/90 özelliğinde, TR: 300, TE: 11.5 formatlarında 8 kanallı baş-boyun penceresinde çekildi. FOV: 22x22 idi atlama aralığı 4.0 mm kalınlık ve gap: 0 alındı. Görüntünün piksel matriks oranı 228x224 seçildi. Çekim süresi 28 saniye nex: 0.5 olarak belirlendi. Uykuda aksiyal çekimler için Fast Spin Eco-XL/90 özelliğinde, TR: 500, TE: 11.8 formatlarında 8 kanallı head-neck coil çekimleri alındı. FOV: 20X20 ve atlama aralığı 5.0 mm kalınlık ve gap: 0 alındı. Görüntünün piksel matriks oranı 288x192 seçildi. Çekim süresi 40 saniye ve nex: 0.5 olarak belirlendi.

Değerlendirme alanları alınırken sagittal kesitte 3 farklı noktadan ölçüldü. Süperiora uvula başlangıcı ile yumuşak damağın bitiş noktasından başlayarak posterior farenks duvarına doğru olacak şekilde horizontal hat alındı. Orta düzeyde uvula bitiş noktası ile posterior farenks duvarı arasındaki çap ölçüldü. İnfериorda ise hiyoid kemik seviyesinde dil kökünün posterior seviyesi ile farenks duvarı arasındaki çap ölçülerek değerlendirildi (Şekil 1).



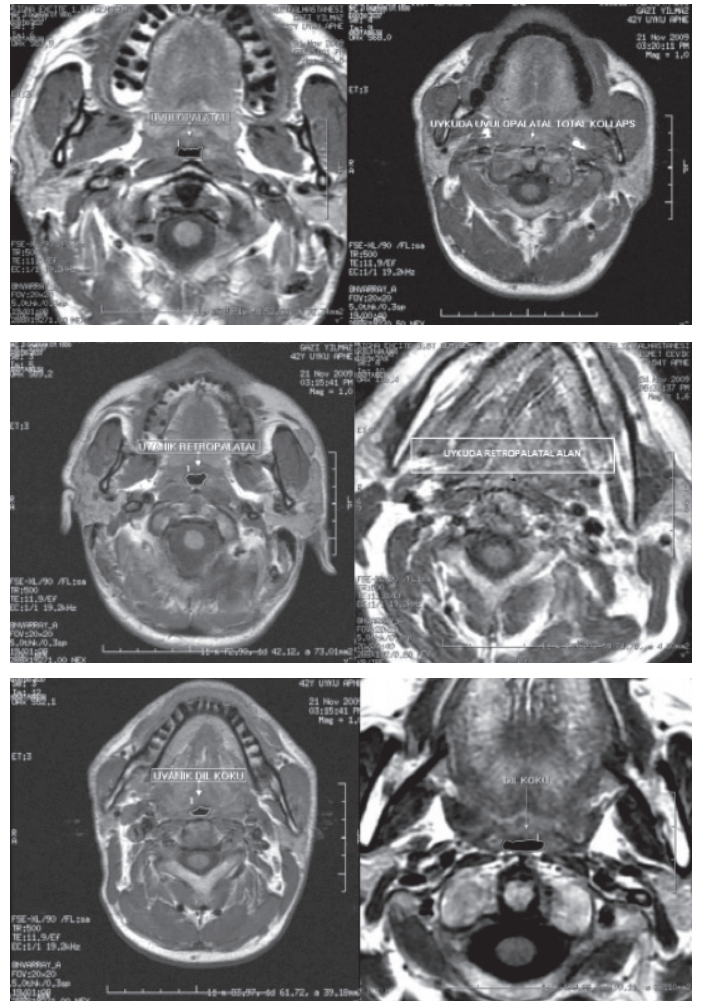
Şekil 1. Sagittal kesit MRG incelemesinde uyku ve uyanık pozisyonda A-P çap ölçümlerinin değerlendirilmesi (1: Uvulopalatal bölge 2: Retropalatal bölge 3: Dil kökü).

Axial planda ise iki düzeyde kesitler değerlendirildi. Süperior- da uvulopalatal, inferior- da dil kökü seviyeleri ölçülerek kıyaslandı. Uvulopalatal düzeyde alan ölçümü yapılırken horizontal planda uvulanın sonlanım noktası ile palatin tonsillerin orta hattından, lateralde palatopharyngeus kasına ve posteriorda farenks duvarına uzanım gösteren alanın ölçümü mm² olarak hesaplandı. İnferior- da dil kökü seviyesi önde hiyoid kemik korpusu lateralde konstruktör kas posteriorda farenks mukozası olacak şekilde horizontal plan belirlendi. T1 FSE (fast spin eko) çekimleri yapılarak axial planda 20 kesit sagittal planda 12 kesit alındı. Anteroposterior (A-P) çap ölçümleri orta hattan geçen 6. kesitten yapıldı. Tüm kesitler sedasyon indüksiyonu öncesi ve sonrası aynı noktalardan alındı (Şekil 2). Alınan kesitler GE® Workstation 4.3 (GE Healthcare, USA) programında değerlendirilerek anteroposterior çap ve axial planda alan ölçümleri yapıldı. Ölçüm için FuncTool® (GE Healthcare, USA) bilgisayar programı kullanıldı.

Uyku endoskopisi

Uyku endoskopisi uygulaması ameliyathanede ve anestezi uzmanı eşliğinde yapıldı. İşlem süresince nazal 2 L/dk oksijen verildi. Hastalar EKG, kan basıncı, oksijen satürasyonu için monitörize edildi. Sedasyon işlemi öncesinde hastaların her iki nazal kavitesine topikal dekonjestan ve topikal anestetik uygulandı. Fleksible endoskopiden yaklaşık 30 dk önce sekresyonu azaltmak için atropin (0.5 mg/iv) uygulandı. Sedasyonu başlatmak amacıyla midazolam (0.03 mg/kg) uygulandı. Uyku indüksiyonunu sağlamak amacıyla propofol (1 mg/kg i.v) bölünmüş dozlarda ve yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Her hastaya MRG çekimlerinde uygulanan dozda farmakolojik preparat verildi. Doz bağımlı olabilecek etki minimuma indirilmiş oldu.

İşlem için sessiz ve karanlık ortam oluşturuldu. Xion marka 0 derecelik 3.4 mm lik fleksible endoskop ile hastaların nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenksinin



Şekil 2. Aksiyal kesit MRG incelemesinde uvulopalatal retropalatal ve dil kökü düzeyinde uyanık ve uyku halinde yapılmış olan kesitsel alan ölçümleri.

görüntülenmesi ve video monitorizasyonu sağlandı. Tüm görüntülerin kayıtları alındı. Sedasyon ile gelişen uyku sırasında horlama ve apne gelişmesine neden olan obstrüksiyon bölgeleri tespit edildi. Obstrüksiyon bölgeleri uvulopalatal, lateral farengeal ve dil kökü olmak üzere 3 temel bölgede değerlendirildi. Bu bölgelerde ki tıkanıklık düzeyi 0–4 arasında şu şekilde derecelendirildi: 1+: 0–%25 arası kollaps, 2+: %26–%50 arası kollaps, 3+: %51–%75 arası kollaps, 4+: %76–%100 kollaps. Lateral farengeal bölgenin MRG ölçümünde tam karşılığını değerlendirmek zor olduğu için MRG karşılaştırmasında kullanılmak üzere uvulopalatal ve dil kökü olmak üzere iki alan tercih edildi. Uyku endoskopisi ve uyku MRG bulgularının karşılaştırılması için ise hastalar öncelikler UE'nde saptanan tıkanıklık düzeylerine göre gruplandırıldı. UE'inde %50'nin altında tıkanıklık saptanan hastalar ile %50 üstünde darlık tespit edilen hastaların ölçüm ortalamaları her iki bölge için ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi için NCSS (Number Cruncher Statistical System, ABD) 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Paired Samples t test; normal dağılım göstermeyen karşılaştırmalarda ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Ölçüm değerleri arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Tüm yöntemlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan toplam 20 hastanın 14 tanesi (%70) erkek 6'sı (%30) kadındı. Hastaların yaş ortalaması BKİ, AHİ, en düşük SpO_2 değerlerinin ortalamaları ve MMS değerlendirme verileri Tablo 1'de belirtilmiştir.

UE bulguları

Hastaların bölgelere (uvulopalatal, lateral farengeal ve dil

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Veri	Ort.±SS	Maks.–Min.
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	14 (70)	
Kadın	6 (30)	
Yaş (yıl)	42,55±7,94	24–55
BKİ (kg/m ²)	31,02±4,27	23,2–39,8
AHI	28,93±15,67	5,7–66
En düşük spO_2 (Ort., %)	87,65±5,90	78–97
EUS	10,4±4,9	5–16
MMS	3,22±1,23	1–4

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; BKİ: Beden kitle indeksi; AHI: Apne-hipopne indeksi; EUS: Epworth Uykululuk Skalası; MMS: Modifiye Mallampati Skorlaması.

Tablo 2. UE ile bölgelere göre tıkanıklık düzeyine göre hasta oranları ve tıkanıklık düzeyi yüzde ortalamaları

Bölgeler	<%50		≥%50		Ort.±SS (%)
	n	%	n	%	
Uvulopalatal	7	35	13	65	83,75±20,31
Lateral farengeal	6	30	14	70	86,25±18,97
Dil kökü	9	45	11	55	63,75±31,90

UE: Uyku endoskopisi; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

kökü) göre UE verileri Tablo 2'de belirtilmiştir. Buna göre ≥50 nin üzerinde en fazla tıkanıklık uvulopalatal ve lateral farengeal düzeyde tespit edilmiştir.

Uyku MRG bulguları

Hastaların uyku ve uyanıklık sırasında yapılan MRG değerlendirmesinde; uvulopalatal, retropalatal ve dil kökü seviyesinde ki A-P çap ve yüzey alan ölçüm değerleri ortalamaları Tablo 3'te verilmiştir. Her üç bölgede A-P çap ve yüzey alan ölçüm ortalamalarında, uyku halinde uyanıklık durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Her üç bölgede $p < 0.01$).

Tablo 3. MRG'de üç bölgedeki A-P çap ve yüzey alan ölçüm değerlerinin uyanık ve uyku durumuna göre karşılaştırılması

Bölgelere göre ölçümler	Uyanık halde		Uyku halinde		p
	Min.–Maks.	Ort.±SS	Min.–Maks.	Ort.±SS	
A-P çap (mm)					
Retropalatal	1,50–11	4,52±2,07	0–3,20	1,10±1,15	0,001**
Uvulopalatal	1,4–2,4	7,28±3,23	0–7,70	1,93±2,16	0,001**
Dil kökü	4,5–15,7	10,90±2,75	0–13	4,99±3,30	0,001**
Yüzey alanı (mm ²)					
Retropalatal	16–74	42,35±17,0	0–35	8±10,04	0,001**
Uvulopalatal	13–221	74,60±50,99	0–75	17,70±18,79	0,001**
Dil kökü	52–275	121,45±57,85	0–226	50,50±58,35	0,001**

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; *Wilcoxon Signed Rank Test; ** $p < 0,01$.

Tablo 4. UE bulgularına göre hastaların MRG verilerinin karşılaştırılması

Ölçüm değerleri	UE ile saptanan tıkanıklık düzeyi		p
	<%50 olan hastalarda (Ort.±SS)	≥%50 olan hastalarda (Ort.±SS)	
A-P çap (mm)			
Uvulopalatal	2,13±15,7	1,10±18,79	0,032**
Dil kökü	5,67±2,3	3,31±15,6	0,023**
Yüzey alanı (mm ²)			
Uvulopalatal	21,12±19,24	15,70±18,79	0,04**
Dil kökü	65,45±27,23	46,50±28,11	0,034**

UE: Uyku endoskopisi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; *Paired t test; **p<0,05.

Tablo 5. UE ile saptanan tıkanıklık düzeyi ve MRG bulguları arasında ki korelasyonun değerlendirilmesi

Ölçüm değerleri	UE tıkanıklık düzeyi Ort.±SS (%)	MRG değeri yüzey alanı Ort.±SS (mm ²)	R*	p
Uvulopalatal	83,75±20,31	17,70±18,79	-0,569	0,019**
Dil Kökü	63,75±31,9	50,50±58,35	-0,726	0,001**

UE: Uyku endoskopisi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; *Spearman's korelasyon katsayısı; **p<0,05.

UE ve uyku MRG bulgularının karşılaştırılması

UE bulgularına göre hastalar gruplandırıldığında her iki grup arasında ki Uyku MRG ölçüm ortalamaları karşılaştırılması Tablo 4'te belirtilmiştir. Her iki bölgede (uvulopalatal ve dil kökü) ki, A-P çap ve yüzey alan ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. (Her iki bölge için; p<0,05). Yüzey alan ölçümleri açısından karşılaştırıldığında hastaların genelinde uvulopalatal bölgede ve dil kökü düzeyinde UE ile yüzde tıkanıklık ortalaması ve MRG yüzey alan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,629$, $p<0,01$). Yani hastaların UE ile saptanan darlık düzeyi arttıkça MRG'de ki alan ölçümlerinde düşüş görülmekteydi (Tablo 5).

Tartışma

TUAS hastalarında cerrahi tedavinin başarısında doğru bir cerrahi planlama büyük önem taşımaktadır. Yapılan geniş serili bir çalışmada horlama cerrahisinde başarısızlık oranlarında %85'lere kadar çıkabildiği belirtilmiştir.^[11] Bunun nedeni incelendiğinde ise hastaların %80'ine damak cerrahisi uygulandığı ancak post-operatif değerlendirmelerde hastaların %76'sına yakın bir kısmında diğer anatomik bölgelerde tıkanıcı patolojiler tespit edilmiştir.^[12] Bu nedenle operasyon öncesi ÜSY'daki tıkanıcı patolojinin saptanması oldukça önem kazanmaktadır.

Burada ideal olan fizyolojik uyku sırasında ÜSY'nun görüntülenmesi olsa da ne yazık ki bu klinik düzeyde pek mümkün değildir. Bununla birlikte indüklenmiş uyku sırasında ÜSY'nun değerlendirmesi esasına dayanan UE bu açıdan oldukça yararlı bilgiler sağlamaktadır.^[3] Kezirian ve ark. tarafından yayımlanan bir meta analiz'de; TUAS cerrahisinde UE uygulanan vakalarda başarı oranlarının %90'lara çıktığı, bununla birlikte UE yapılmayan gruplarda başarı oranının %15'lere kadar düştüğü belirtilmiştir.^[13] UE sırasında ÜSY'nda gelişen kollapsın değerlendirilmesi için farklı sınıflama yöntemleri tanımlanmıştır.^[14,15] Ancak tekniğin ilk tanımlandığı şekilde tarif edildiği üzere genellikle dört ana bölgede kollapsın yüzde düzeyine göre sınıflama yapılır.^[6] Biz de çalışmamızda uyku MR ile karşılaştırmada kolaylık olması açısından 3 temel bölgede tıkanıklık yüzdesi üzerinden değerlendirme yaptık. İncelenen 20 hastanın UE değerlendirmesinde; %75'inde uvulopalatal bölgede, %70'inde ise dil kökü düzeyinde %50'den fazla kollaps saptandı. Bu konuda yapılmış benzer çalışmalara bakıldığında da en sık tıkanıcı patoloji uvulopalatal ve dil kökü düzeyinde tespit edilmiştir.^[16,17]

UE her ne kadar günümüzde TUAS hastalarında ÜSY'daki tıkanıklık düzeyinin tespitinde oldukça kabul görmüş bir yöntem olsa da, yöntemin etkinliğine yönelik eleştirilerde mevcuttur. Hill ve ark.'ları uyku boyunca pozisyon değişikliklerine bağlı olarak horlamanın kaynaklandığı lokalizasyonun ve derecesinin de değiştiğini, UE'nde ise tek bir pozisyonda değerlendirme yapıldığını savunmuşlardır.^[18] Bir diğer önemli eleştiri noktası ise UE sırasında tıkanıklık düzeyinin değerlendirmesinin işlemi yapan kişiye göre değişebileceği bu nedenle yöntemin objektif olmadığı yönündedir. Aynı zamanda tıkanıklık düzeyinin değerlendirilmesi için geliştirilen birden fazla yöntem olması, bu konuda standardizasyon problemi oluşturabilmektedir.^[14,19] Uyku apnesi olan hastalarda bu amaçla bilgisayarlı tomografi, lateral sefalometrik analizler ya da floroskopik incelemeler gibi görüntüleme yöntemleri denenmiştir. Ancak radyasyon içermemesi, dokudaki artmış sıvı ve yağ alanlarının gösterilebilmesine imkan tanıması ve yumuşak dokuları değerlendirmede ki üstünlüğü nedeni ile MRG bu alanda ön plana çıkmıştır. Bu amaçla ilk olarak Shellock ve Sato tarafından dinamik MR yardımıyla uyku MRG incelemesi denenmiştir.^[20] Bu yöntemle tıkanıklık oluşan seviyenin objektif olarak gösterilebildiği ve kantitatif sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır. Daha sonra Barrera ve ark.'ları tarafından farklı değerlendiricilerin karşılaştırılması ile uyku MRG tekniğinin değerliliği ve geçerliliği gösterilmiştir.^[21] Daha sonraları uyku MRG ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Cosentini ve ark. ise toplam 28 OSAS'lı hastada dinamik MRG incelemesi yapmışlar ve farengal en küçük alan ölçümü değerlerinin normal popülasyona göre daha dar olduğunu saptamışlardır.^[22] Bizim çalışmamızda da A-P çap ve ölçtüğümüz alan değerleri açısından retropalatal, uvulopalatal ve dil kökü düzeylerinde uyku sırasında anlamlı derecede daralma olduğu saptanmıştır (Her üç alan için; p<0,05). Bu açıdan elde edilen verilerin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.^[23,24] Bununla birlikte, literatürde uyku MRG ile ilgili çalışmalar daha çok uyku ve pozitif hava basıncı uygulanması sırasında ki ÜSY değişikliklerini değerlendirmeye yönelik olup UE ile karşılaştırılmalı çalışma bulunmamaktadır.^[25,26] Bu nedenle biz de çalışmamızda subjektif bir yön-

tem olduğu yönünde eleştiriler olan UE bulgularını, objektif bir değerlendirme olan uyku MRG bulgularıyla karşılaştırarak güvenilirliğini belirlemeyi amaçladık. Bu konuda benzer çalışma olmaması nedeniyle referans alınabilecek karşılaştırma yöntemi bulunmaması çalışmamızın en büyük kısıtlayıcı noktalarından birisiydi. Çalışmamızda, UE ve uyku MRG sırasında aynı dozlarda sedatif ajan verilerek benzer uyku derinliği ve kas tonusu oluşturulmaya çalışıldı. Çalışmada karşılaştırma için MRG'da ölçüm yapılabilen bölgeler olan uvulopalatal ve dil kökü tercih edildi. Buna göre her iki bölgede UE ile %50 ve üzeri tıkanıklık gözlenen hastaların çap ve alan ölçüm ortalamaları, %50'den az tıkanıklık saptanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Her iki bölge için; $p < 0.05$). Bunun yanısıra çap ölçüm ortalamaları ile tıkanıklık yüzde ortalamaları arasında negatif bir korelasyon mevcuttu (her iki bölge için $p < 0.05$). Bu durum UE sonuçlarının objektif bulgular ile korele olduğunu ve her iki yöntemin benzer veriler sağladığını düşündürmektedir. Ancak UE'nun uyku MRG'a göre en büyük avantajları uygulama kolaylığı ve teknik ekipman konusundadır. Özellikle UE'nin cerrahi müdahaleden hemen önce uygulanabilmesi hem hasta hem de hekim için önemli bir zaman tasarrufu sağlamaktadır. Yine UE'nin direk görüntüleme imkanı tanınması cerrahi müdahale de planlama sırasında bir diğer avantajı oluşturmaktadır. UE uygulamasının cerrahi başarı oranlarını artırdığını gösteren çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir.^[25,26] Ancak uyku MRG değerlendirmesinin cerrahi başarı oranları üzerine yapılmış kontrollü çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bizim çalışmamız UE ile karşılaştırmalı ilk çalışma olsa da hasta sayısının az olması ve daha önce belirlenmiş bir standardın olmaması çalışmamızın eksik kısımlarını oluşturmaktadır. Gelecekte yeni teknolojilerin gelişmesi ile yapılacak geniş serili karşılaştırmalı çalışmalar bu konuda daha ayrıntılı bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç

Günümüzde TUAS hastalarında gelişen ÜSY kollapsının fizyolojik ve anatomic özelliklerinin değerlendirilmesine yönelik hala çok yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla geliştirilen uyku MRG yeni bir teknik olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda TUAS hastalarında tıkanıklığın saptanmasında objektif veriler sağlaması açısından avantajlı olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte uygulaması ekipman ve zaman açısından dezavantajlar taşımaktadır. Bu nedenle bilinen, kolay uygulanan ve geçerliliği çoğu yerde kanıtlanmış bir yöntem olan UE ön plana çıkmaktadır. Ancak değerlendirmenin objektif olmaması ile ilgili tartışmaları giderebilmek amacıyla çalışmamızda UE verileri ile Uyku MRG verilerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Tıkanıklık düzeylerine dair sonuçların bir biriyle korele olması UE'nin etkinliğini ve objektif testlere yakın sonuçlar verdiğini destekler niteliktedir.

Çıkar çatışması: Yazarların herhangi bir kurum veya kişi ile herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışmamızda herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:541–9.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndrome. *Annu Rev Med* 1976;27:465–84.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM, Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults, *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:1006–14.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383: 736–47.
- Rabelo FAW et al. Propofol-induced sleep: Polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142:218–24.
- Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol. Allied Sci.* 1991;16:504–9.
- Xiong YP, Yi HL, Yin SK, Meng LL, Tang XL, Guan J, Luo HP, Zhang WT, Chen B. Predictors of surgical outcomes of uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:1049–54.
- Berry S, Roblin G, Williams A, Watkins A, Whittet HB. Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope.* 2005;115:538–40.
- Rodriguez-Bruno K, Goldberg AN, McCulloch CE, Kezirian EJ. Test-retest reliability of drug-induced sleep endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:646–51.
- Barrera JE, Holbrook AB, Santos J, Popelka GR. Sleep MRI: novel technique to identify airway obstruction in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2009;140:423–5.
- Rotenberg B, Hu A, Fuller J, Bureau Y, Arra I, Sen M. The early postoperative course of surgical sleep apnea patients. *Laryngoscope.* 2010;120:1063–8.
- Camilleri AE, Ramamurthy L, Jones PH. Sleep nasendoscopy: what benefit to the management of snorers? *J Laryngol Otol.* 1995;109:1163–5.
- Kezirian EJ, Weaver EM, Criswell MA, de Vries N, Woodson BT, Piccirillo JF. Reporting results of obstructive sleep apnea syndrome surgery trials. *Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2011;144:496–9.
- Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1233–6.
- den Herder C, van Tinteren H, de Vries N. Sleep endoscopy versus modified Mallampati score in sleep apnea and snoring. *Laryngoscope.* 2005;115:735–9.
- Bachar G, Feinm EU, Ser R, Shpitzer T, Yaniv E, Nageris B, Eidelman L. Laryngeal and hypopharyngeal obstruction in sleep disordered breathing patients, evaluated by sleep endoscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1397–402.
- Steinhart H, Kuhn-Lohmann J, Gewalt K, Constantinidis J, Mertzlufft F, Iro H. Upper airway collapsibility in habitual snorers and sleep apneics: evaluation with drug-induced sleep endoscopy. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:990–4.
- Hill PD, Osman EZ, Osborne JE, Lee BW. Changes in snoring during natural sleep identified by acoustic crest factor analysis at different times of night. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25:507–10.
- Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 2005;103:470–7.
- Suto Y, Matsuda E, Inoue Y. MRI of the pharynx in young patients

- with sleep disordered breathing. *Br J Radiol.* 1996;69:1000–4.
21. Barrera JE, Chang RC, Popelka GR, Holbrook AB. Reliability of airway obstruction analyses from Sleep MRI sequences. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142:526–30.
 22. Cosentini T, Le Donne R, Mancini D, Colavita N. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea. *Radiol Med.* 2004;108:404–16.
 23. Fleck RJ, Amin RS, Shott SR, Mahmoud MA. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* MRI sleep studies: use of positive airway pressure support in patients with severe obstructive sleep apnea. 2014;78:1163–6.
 24. Moriwaki H, Inoue Y, Namba K, Suto Y, Chiba S, Moriyama H. Clinical significance of upper airway obstruction pattern during apneic episodes on ultrafast dynamic magnetic resonance imaging. *Auris Nasus Larynx.* 2009; 36:187–91.
 25. Chong KB, De Vito A, Vicini C. Drug-Induced Sleep Endoscopy in Treatment Options Selection. *Sleep Med Clin.* 2019;14:33–40.
 26. Lechner M, Wilkins D, Kotecha B. A review on drug-induced sedation endoscopy-Technique, grading systems and controversies. *Sleep Med Rev.* 2018;41:141–8.



Sternotomi kapatılmasında rijit fiksasyon yerine sadece aşırı kuvvet karşısında esneyebilen fiksasyon yönteminin bilinen yöntemlerle karşılaştırılması

Comparison of the sternotomy fixation methods: Stiff-rigid fixation vs. adjustable semi-elastic fixation for excessive forces: An experimental biomechanic study

Mehmet Kabalcı,¹ Nesimi Günal,² Ali Bolat,¹ Koray Dural,² Berkant Özpolat,² Türker Akkoyunlu³

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Turkey

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Turkey

³Kırıkkale Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Kırıkkale, Turkey

Özet

Amaç: Monofilament paslanmaz çelik tel (tel), multifilaman paslanmaz çelik halat (halat), polipropilen bant kelepçe (kelepçe) ve multifilaman elastan fiber (elastan) sütürler, deneysel düzenekle in vitro olarak kemik hasarı, elastik modül, çekme dayanımı, uzama ve kopma parametreleriyle karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Koyun göğüs kafesleri median sternotomiyle iki parçaya ayrıldı ve sonrasında ilgili kapama yöntemiyle bir araya getirildi. Bu haliyle deneysel düzeneğe sabitlenerek 100-800N çekme testine (Instron, USA) tabi tutuldu. İlk aşamada sütür parçaları teker teker, sonra halka yapıp düğümlenerek ve son aşamada sütüre edilmiş koyun göğüs kafesi şeklinde test edildi. Sternumun maksimum kuvvetteki ayrışma mesafesi, sütürün kopma ve uzaması, elastik-plastik faz seviyeleri ve akma noktaları her aşamada kaydedildi.

Bulgular: Sütür-kemik temas yüzeyi kelepçede (3.5 mm: en yüksek), elastanda (2 mm), halatta (1.1 mm), tel'de (0.8 mm: en düşük) iken, kemik doku hasarı elastanda hiç olmadığı, halatta %11, telde %29 seviyesinde oldu, kelepçe grubunda ise kemik hasarı oluşacak kuvvete erişmeden kopma gözlemlendi. Sütürde uzamanın başladığı ortalama seviyeler ise telde 210N (en dayanıksız), kelepçede 320N, halatta (800N: en dayanıklı) ve elastanda (800N: en dayanıklı) şeklinde izlendi. 800N'luk aşırı kuvvet oluşmasının simüle edildiği aşamada kemik veya sütür hasarı oluşmadan kemiğin bir arada kalabildiği tek yöntem elastan oldu.

Sonuç: Deneysel sonuçlarımıza göre sütür temas alanı ile kemik hasarının ters korele olduğu ve polipropilen materyal dayanımının

Abstract

Introduction: Monofilament stainless steel wire (wire), multifilament stainless steel rope (rope), polypropylene band clamp (clamp) and multifilament elastane fiber (elastane) sutures were compared by using bone damage, elastic modulus, tensile strength, elongation and breaking parameters.

Methods: Sheep rib cages were divided into two parts by median sternotomy and then were combined with the related closure method. It was subjected to a 100-800N tensile test (Instron, USA) by fixed to the experimental apparatus. In the first stage, the suture pieces were tested one by one, then by looping and knotting, and in the last stage, they were tested on the sheep rib cage. The dissociation distance of the sternum at maximum strength, breaking and elongation of the suture, elastic-plastic phase levels and yield points were recorded at each stage.

Results: The suture-bone contact surface was in clamp (3.5 mm: highest), elastane (2 mm), rope (1.1 mm), wire (0.8 mm: lowest). Bone tissue damages were 11% in rope, 29% in wire and 0% in elastane group. Ruptures were observed before reaching the force that would cause bone damage in clamp group. The average force levels of plastic elongation in the suture were 210 N in wire (most unstable), 320 N in clamp, rope (800 N: most durable) and elastane (800 N: most durable). Elastane was the only method which the bone could remain together without any bone or suture damage.

Discussion and Conclusion: According to the results of the experiment, the suture contact area and bone damage were inversely cor-



bu alanda kullanım için dayanıksız olduğu görüldü. Daha önemli olarak rijit sabitleme yerine bizim geliştirdiğimiz, 800N'a kadar rijit, daha üstünde elastik özellik gösteren elastan yönteminin, anlık aşırı kuvvet altında dehissens oluşsa bile yeniden anında sternumu eski konumuna getirerek başarı sağladığı gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Çelik kablo; çelik tel; elastan; polipropilen kelepçe; rijitfiksasyon; sternotomi.

Kardiyotorasik cerrahide mediastene en sık medyan sternotomiyle ulaşılır ve işlem sonrası sternum en sık 1897'de Milton ve ark.^[1] tarif ettiği ve Julian ve ark.'nın^[2] yaygınlaştırdığı tel fiksasyon yöntemiyle kapatılır. Tel yöntemi kolay ve hızlı uygulanabilen, uygulama için özel alet gerektirmeyen kabaca güvenli sayılan, kolay ulaşılabilen ucuz ve yaygın bir metottur.^[3] Ayrıca cerrahın vakada telle doğrudan temas ediyor olması cerrahlarda daha kontrollü bir uygulama yapıldığı hissini doğurmaktadır. Ancak özellikle riskli grupta güçlü bir öksürük, tellerin ince olan kenarlarının bıçak gibi davranarak kemik dokuyu kesmesine neden olmaktadır.^[4] Sıklıkla kemiğin en sağlam yeri olan dış kabuğundan (kortikal tabaka) destek almak üzere interkostal aralıktan geçirilen çelik teller sternumu güçlü bir şekilde sabitlemektedir. Tellerin uygun olmayan şekilde bükülerek zayıflaması gibi cerrah kaynaklı teknik sorunlar, operasyon sırasında veya kısa bir süre sonra tellerin kopmasına neden olabilmektedir.^[5] Ayrıca ameliyattan hemen sonraki dönemde güçlü öksürük atakları veya dengesiz pozür sırasında tellere ve kemiğe binen bu yük hasta tarafından artırılabilir. Anlık olarak ortaya çıkan bu aşırı yük kemiğin ve/veya tellerin kopmasına ve sternum ayrışmasına neden olabilmektedir.

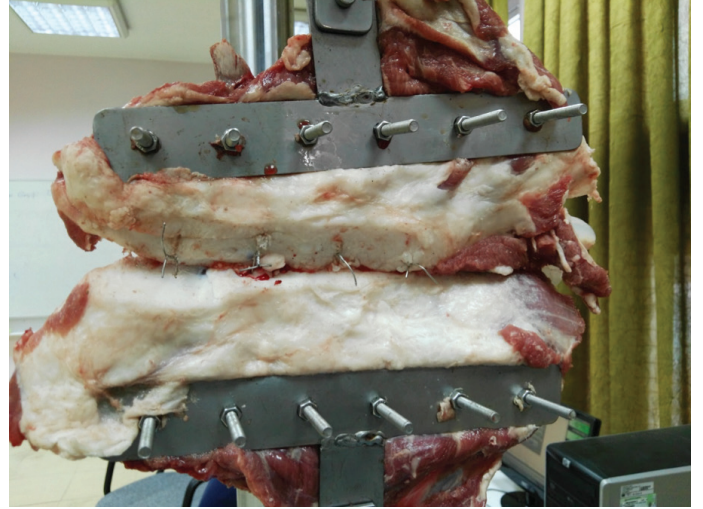
Sternotominin kapatılmasıyla ilişkili erken sternal dehissens ve buna bağlı enfeksiyon, seroma, hematoma, sternal kırıklar, kaynamanın gecikmesi gibi komplikasyonlar olguların %3-5'inde görülür.^[6] Medyan sternotomi sonrası enfeksiyon oranları %0,2-10 arasında değişir ve enfeksiyon vakalarında morbidite ve mortalite oranları %5 ile %25 arasında değişir.^[7,8]

Robicsek ve ark.'nın^[9] %8'e varan sternal instabilite için tanımladığı diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, sigara, yaşlılık, immünsüpresyon, böbrek yetmezliği, osteoporoz, kemik balmumu (bonewax) kullanımı, kanama nedeniyle resternotomi ve uzun süreli kardiyopulmoner baypas gibi risk faktörleri^[10] halen geçerliliğini korumaktadır.^[11] Üstelik bugün kalp ameliyatı geçiren hasta popülasyonu önemli ölçüde değişerek bu risk faktörlerini daha çok taşıyan multimorbid hastalardan oluşmaktadır. Robicsek tekniği^[12] (1977) "8 şeklinde sütürasyon - Figure 8" ve çoklu tellerle riskli hasta gruplarında bu dezavantajı bir ölçüde azaltmayı başarmıştır. Daha sonraki dönemde aynı başarısızlığı önlemek üzere kancalı-vidalı plaklar, çeşitli polimer ve metal bantlar, tellerin uygun gerginlikte sıkıldığını garanti eden el aletleri, tork ayarlı gerdiriciler gibi 40'tan fazla teknik geliştirilmiştir.^[13]

Bu çalışma; yüksek riskli hastalarda yenilikçi bir yöntemin etkinliğini-güvenilirliğini değerlendirmek üzere monofilament

related and the strength of polypropylene material was inadequate in this area. Instead of rigid fixation, the elastane method we developed, which has elastic properties after 800N, has been shown to be successful by restoring the sternum even if dehiscence occurs under instantaneous excessive force.

Keywords: Steel cable; steel wire; elastane; polypropylene clamp; rigid fixation; sternotomy.



Şekil 1. Test düzeneği üzerine sabitlenmiş koyun göğüs kafesi.

paslanmaz çelik tel (tel), multifilaman çelik halat (halat), polipropilen bant kelepçe (kelepçe) ve multifilaman elastan fiber (elastan) sütürleri deneysel düzenekle in vitro olarak kemik hasarı, elastik modül, çekme dayanımı, uzama ve kopma parametreleriyle karşılaştırmak üzere tasarlandı.

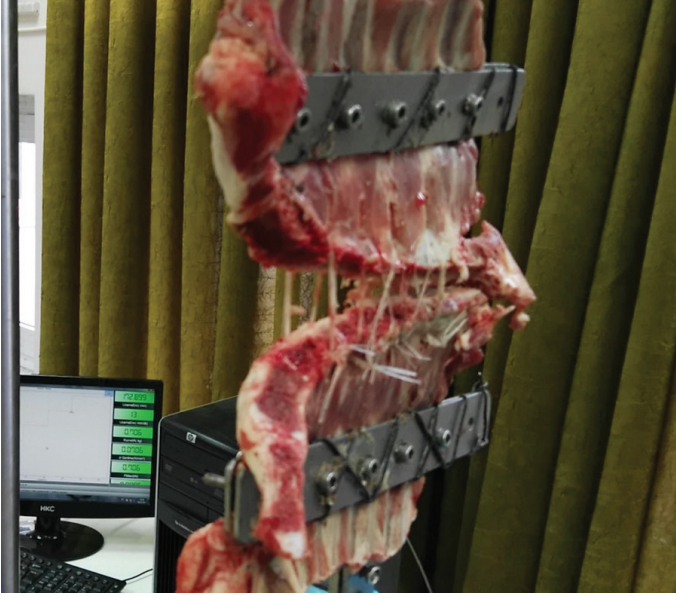
Gereç ve Yöntem

Gereç

Sütür materyali olarak tel grubunda 5 numara paslanmaz çelik tel (Tektel, Doğan, Türkiye), halat grubunda 1.1 mm çapında multifilaman paslanmaz çelik halat (Sternaclose, Türkiye), kelepçe grubunda 5 mm eninde 2 mm kalınlığında polipropilen kelepçe bant (Temalar, Türkiye), elastan grubunda ise 2 mm çapında multifilaman elastan fiber (Spandex, Erba, Türkiye) kullanıldı. Biyomateryal olarak başka nedenlerle hayatları sonlandırılmış 2. yaşında ve ortalama ağırlığı 30-50kg olan 30 adet dişi Ankara koyununun göğüs ön duvarı kullanıldı. Bunlardan 2 tanesi sütürlerden bağımsız olarak kemik dayanımını belirlemek üzere kullanıldı. Numuneler 2 saat içinde çalışmaya alındı. Her göğüs kafesi, tüm kemik parçaları ile en az 10 cm kostal kırık ve interkostal kaslarla birlikte blok halinde çıkarıldı (Şekil 1).

Sütür çekme testleri

Dokularla çalışmaya başlamadan önce tüm sütür materyalleri elasto-plastisite karakteristiğini ve kopma dayanımı



Şekil 2. Test düzeneği üzerine sabitlenmiş koyun göğüs kafesi ve Instron test cihazına bağlanmış monitörde sürecin takibi.

nı belirlemek üzere 20 mm/dk hızında 50N'den başlayarak 800N'ye veya sütür kopana kadar çekme testi uygulandı. Onar kez tekrar edilen testler boyunca kuvvet-uzama eğrileri kaydedildi. İlk aşamada her grup için 100 mm'lik sütür parçaları teker teker test edildi. İkinci aşamada sütür parçaları çevresi 100 mm olan bir borunun etrafında sarılarak halka halinde düğümlendi ve test edildi. Üçüncü aşamada sternum yarılı 2.,3.,4. ve 5. interkostal aralıklardan (İKA) geçirilen toplam dört sütürle birleştirildi. Çalışmada sternumun bir kısmı değil, koyun göğüs kafesinin ön duvarının bütünü kullanıldı.

Biyomateryal test düzeneği

Salımlı testere (Bosch, Germany) ile manubrium da dahil olmak üzere tüm sternum boydan boya longitudinal olarak ikiye ayrıldı. Her bir numune, numuneyi tutmak ve kemik yarılarını birbirinden ayırtmak üzere tasarlanmış aparata tutturuldu. Sabitleyiciler sternotomiden yaklaşık 2 cm uzaklıkta, sternumun her iki yanına yerleştirildi ve mekanizmaya civatalarla sıkıştırılarak sabitlendi (Şekil 2).

Tel grubu: İKA'lardan geçirilen monofilaman paslanmaz çelik tel ile sternumun etrafı sarıldı. Yeterli gerginliğe ulaşıncaya dek saat yönünde çekilip simetrik büküm ile sıkıldı. Maksimum güç elde etmek ve olası sternal delinmeyi önlemek için telleri beş kere çevirmek^[14] yeterli görüldü. Tellerin uç kısımları tamamen kesilerek peristernal yumuşak dokuya gömüldü.

Kelepçe grubu: İKA'lardan geçirilen polipropilen kelepçe bantla sternumun etrafı sarıldı. Yeterli gerginliğe ulaşıncaya dek çekilip sabitlendi.

Halat grubu: İKA'lardan geçirilen multifilaman paslanmaz çelik halat ile sternumun etrafı sarıldı. Firmanın geliştirdiği tork freni içeren aparat ile yeterli gerginliğe ulaşıncaya dek çekilip tityum yüzük ile sabitlendi.

Elastan grubu: İKA'lardan geçirilen multifilaman elastan fiber ile sternumun etrafı sarıldı. Yeterli gerginliğe ulaşıncaya dek çekilip düğümlendi. Kemiğin veya test edilen sütür malzemelerinden birinin normal sınırlar içinde kopması/kırılması veya kemik yarılarının ayrışması incelendi.

Sonlanma noktası: Biyomateryalin (kemik veya eklemlerin) bütünlüğünün bozulması veya sütür materyalinin kopması olarak kabul edildi. Kemiklerin dayanım noktasını tespit etmek üzere 2 adet göğüs kafesi sternotomi yapılmadan gerdirmeye alındı. 800–1000N'lik kuvvet seviyesinde kemik dokunun ve/veya sternokostal eklem bütünlüğünün bozulduğu izlendi. Bu referansla kemiklere uygulanacak kuvvet sınırı olarak 800N kabul edildi. Kadavrada yapılan çekme testleri ile de benzer referans değerler elde edilmiştir.^[15]

Çekme testi: Mekanizma aracılığıyla biyomateryale planlanmış yönlere doğru vektörel ayırıştırma kuvveti uygulandı. Modele 20 mm/dk hızında, 50–800N'lik kuvvet uygulanarak uzama/kuvvet grafikleri kaydedildi. Bu kuvvete erişmeden bir düşme yükü kaydedildiğinde (kemik kırılması veya tel kopması nedeniyle) test sonlandırıldı ve bu başarısızlık olarak kabul edildi. Ayrıca kumpas kullanarak yumuşak doku ve kemik üzerinde oluşan yer değiştirmeler ve sternum yarılımları arasında oluşan açıklıklar ayrı ayrı kaydedildi.

Ölçüm tekniği

Tüm çekme testleri, TÜRKAK standartlarına göre kalibre edilmiş ve sertifikalandırılmış bir bilgisayar kontrollü test makinesi (Instron, ABD) tarafından 100–800 N'lik kuvvetler arasında 20 mm/dk hızında test edildi. Kemik ve sütür materyalleri artan yük uygulayan bu biyomekanik test cihazı ile test edilirken elde edilen uzama/kuvvet grafikleri kaydedildi. Ayrıca hassas kumpas kullanarak yumuşak doku ve kemik üzerinde oluşan yer değiştirmeler ve sternum yarılımları arasında oluşan açıklıklar ayrı ayrı kaydedildi.

Sonuçlar

1. Sütür çekme testi: Halka haline getirilmemiş lineer sütür materyallerinin kopma kuvvetleri arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Tel grubunda akma noktası (elastik fazın bitip geri dönüşümsüz uzamanın olduğu plastik faza geçme sınırı) daha önceki çalışmalara benzer şekilde^[13] 210 ± 20 N olarak tespit edildi. 240 ± 20 N seviyesinde sütür koptu. Düğümlerin dikkate alınmadığı bu testin sonuçları kelepçe ve tel gruplarında benzerdi ($p = 0.67$). Kelepçe grubunda sütürde tel grubuna benzer şekilde 210 ± 30 N'lik kuvvette plastik deformasyon başladı ve 320 N'de koptu. En yüksek kopma dayanımı halat grubunda elde edilirken (700 ± 20 N), daha sonra elastan (550 ± 30 N) grubu geldi. Sünme mesafesi oranı elastanda en yüksek (%14) bulunurken halatta en düşük (%1), telde %9,7, kelepçede %4,6 olarak ölçüldü.

2. Düğümlü sütür çekme testi: Sütürlerin kendi dayanımlarının yanı sıra düğümlerin kayması-açılması gibi etkenler de eşlik etti. Bu nedenle halka oluşturularak 2 kat haline gelen sütürlerde aynı oranda uzama olmadı ve tam olarak 2 kat kuvvet dayanımı izlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Sütür materyallerinin deney aşamalarında kaydedilen ortalama biyomekanik test sonuçları

	Tel	Kelepçe	Halat	Elastan
Sütür çapı	0.8	5	1.1	2
Plastik deformasyon sınırı (n)	210±20	210±30	–	–
Kopma sınırı (n)	240±30	220±30	700±20	550±30
Uzama %	9.7	4.6	1	14
Plastik deformasyon sınırı (n)	320±30	270±30	–	–
Kopma sınırı (n)	370±40	280±30	–	–
Uzama %	12.4	5.1	1	32**
Kemik hasarı %	29	*	11	–
Dehissens (mm)	11	–	2	17

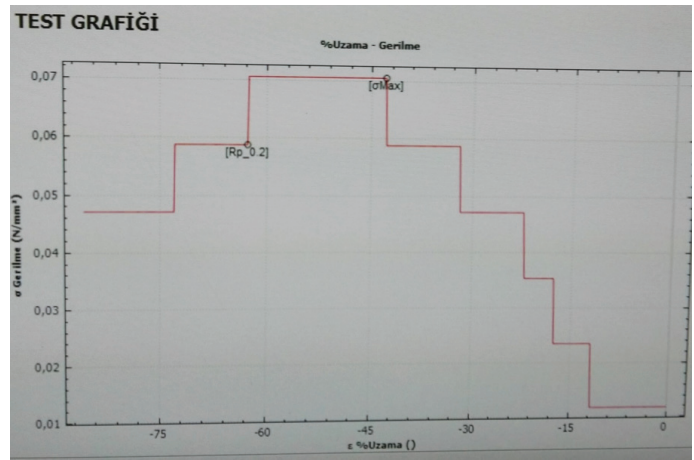
*Kopma nedeniyle değerlendirme dışı; **Elastanda düğüm kaymaları oldu.

Sonraki aşamada halka haline getirilip düğümlenen sütürler çekme testine tabi tutuldu. Bu aşamada sadece materyaller değil düğümlenme kabiliyetleri ve düğümün dayanıklılığı da testin sonuçlarını etkiledi. Materyaller kopma dayanımları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$) ancak tel ve kelepçe grupları benzer bulundu ($p=0.73$). Sütürlerin kopma bölgeleri incelendiğinde kelepçe grubunda sütürlerin her seferinde toka kısmından koptuğu, tel grubunda ise de tamamına yakınında düğüme yakın bir noktada kopma olduğu gözlemlendi. Halat ve elastan gruplarında ise 800N'luk test sınırları içinde plastik deformasyon sınırına geçiş olmadı ve sütürler kopmadı.

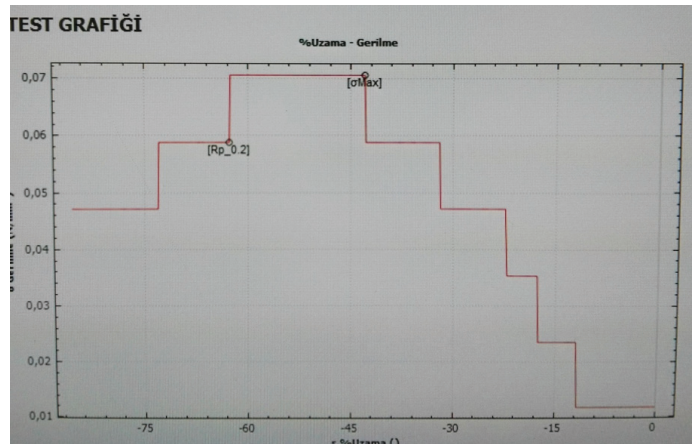
3. Sternum üzerinde çekme testi: Biyolojik test materyali olarak kullanılan koyun göğüs kafesleriyle yapıldı. Sternumun sütürasyonu esnasında hiçbir kemikte tellerin/sütürlerin aşırı zorlanması nedeniyle test öncesi çatlak veya kırık oluşmadı. Numunelerin sabitlendiği aparatlarda sonlanım noktasına kadar olan kuvvetlerde aparatla ilgili bir klemp kayması veya hasar meydana gelmedi. Temas yüzeyleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Üstelik başlangıçta 0,8 mm olan tel çapı uzama esnasında incelmeye devam etti ve kopma anındaki çap 0,6 mm olarak ölçüldü. En fazla kemik hasarı en küçük sütür çapıyla ters korele olarak tel grubunda (0,8 mm-%29) ve takiben halat grubunda (1,1 mm-%11) görüldü. 800 N'lik maksimum kuvvet oluşuncaya kadar uzamaya devam edemeyip koptuğu için, kelepçe grubu bu aşamada değerlendirme dışı bırakıldı. elastan grubunda ise hiçbir sternumda deformasyon gelişmedi. Bu aşamada 800 N'lik kuvvet altında ortalama ayrışma en az oranda ve mesafede halat grubunda (2 mm) izlendi. Daha sonra tel grubu (11 mm) ve elastan grubunda (17 mm) izlendi. Ancak sadece elastan grubunda uygulanan kuvvet kaldırıldıktan sonra kemik yaraları tamamen eski konumlarına spontan olarak döndü (Şekil 3, 4).

Tartışma

Literatürde, sternum kapama yöntemlerinin karşılaştırıldığı birçok deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların hemen tamamı "rijit fiksasyonun nasıl daha da rijit yapılabileceği" konusunu incelemiştir. Deneysel ve klinik bu araştırmaların bazılarında rutinde kullanılan tellerin sayısı-bağlama



Şekil 3. Test düzeneğinde oluşturulan gerilime karşı oluşan % uzama-gerilme verilerinin grafiği 1 (test cihazının ekran görüntüsü).



Şekil 4. Test düzeneğinde oluşturulan gerilime karşı oluşan % uzama-gerilme verilerinin grafiği 2 (test cihazının ekran görüntüsü).

şekli gibi özellikleri değiştirilerek^[16] bazılarında ise daha geniş bir kemik temas yüzeyi sağlamak üzere bant formunda sütürler incelenmiştir. Ayrıca daha da rijit bir sabitleme elde etmek amacıyla plaklar,^[17] yapıştırıcılar, vidalı sistemler gibi çoğu rutine girmemiş ancak seçilmiş yüksek dehissens riskli hastalarda başarılı bulunmuş ürünlerin incelendiği çalışmalar mevcuttur.

Titanyum plakla sabitleme,^[18] modifiye parasternal tel,^[19] sternal talon,^[20] nitinol klipsler,^[21] Robicsek tipi kapatma,^[12,22] ve kriptonit yapııştırıcılar^[23] bu rijitliği artırma yöntemlerinin bazılarıdır.

Abbas ve ark.^[16] klinik randomize ancak benzer risk grubunda yaptığı çalışmada tek tek telleme yöntemiyle "figure 8" şeklindeki tellemeyi incelemiş ve ikinci yöntemin daha stabil bir sabitleme sağladığını bildirmiştir. Tellerle uygulanan bir başka teknik Sharma ve ark.^[19] tarafından parasternal tel yerleştirme şeklinde tarif edilmiş ve sternal ayrılma riski yüksek olan hastalarda ekonomik ve başarılı bir yöntem olarak önerilmiştir. Vos ve ark.^[17] titanyum plak fiksasyonunun klinik sonuçlarını çelik tel serklaj ve pektoral kas rekonstrüksiyonu gibi geleneksel tedavi yöntemleriyle 42 hasta üzerinde karşılaştırmış ve özellikle posttornotomi mediastinite bağlı sekonder kapatmada, geleneksel refiksasyon yöntemlerinden üstün olduğunu bildirmiştir. Subramaniam ve ark.^[20] ise postop 3. yılda sternal ayrışmaya ve tellerin kopmasına bağlı bir komplikasyonun kancalı bir plak olan "Sternal Talon"la onarılmasının başarılı bulunduğu bir vaka sunmuşlardır. Tüm bu çalışmalar ve benzerleri ayrıntılı olarak incelendiğinde görülüyor ki sadece asla kıyılamayacak bir yapı oluşturmak amaçlanmıştır. Oysa vücudun en esnemez-eğilmez yapıları bile bir nispette esnektir ve frajil değildir.

Bu çalışma bir hususun gözden kaçtığı hipoteziyle kurgulanmıştır. Sternumda ayrışmaya neden olan kuvvetler genellikle öksürük, tek koldan kuvvet olarak doğrulmaya çalışma gibi anlık asimetrik aşırı kuvvetler nedeniyle oluşmaktadır. Elbette olabildiğince rijit fiksasyon kemik iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ancak ne kadar sıkı bir sabitleme yapılırsa yapılsın hastayı korunmasız bir anında yakalayacak bir öksürük, bu dehissensi başlatabilmektedir. Tıp dışı alanda bu gibi ani darbeleri emmek üzere süspansiyon sistemleri kullanılmaktadır. Örneğin araçlarda sadece çok sıkı bir birleştirme yerine süspansiyonun da kullanıldığı tekerler, büyük bir çukura düştüğünde anlık olarak ortaya çıkan bu büyük kuvveti sönümleyebilmekte ve çukurdan çıkar çıkmaz tekeri yeniden eski yerinde sabit tutabilmektedir.

Bu çalışmada yüksek esnekliği olan elastan lifleri ile sabitlenmiş bir sternumun 800N'lik bir kuvvetin üzerinde esnemesine izin verilerek kemik hasarı (plastik deformite) ve kuvvet kalktıktan sonra dehissensin düzelmesi (elastik uzama) incelendi.

Deney, "sütür çekme testi", "düşümlü sütür çekme testi" ve "sternum üzerinde çekme testi" olmak üzere 3 aşamada tamamlandı. Literatürde, kemik dokusuyla biyomekanik benzerlik taşımayan çelik, plastik gibi bazı dayanıklı modeller kullanılan ya da kemikle çeşitli benzerlikler taşıyan simulasyon modelleriyle^[24] yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak sütürle bir araya getirilmiş iki parçanın çeşitli kuvvetler altında vereceği elasto-plastik tepkiler (kırılma, esneme, uzama gibi) ve/veya bütünlüklerinin bozulması sadece sütürlerin kendisiyle ilgili değil bir araya getirilen doku parçalarıyla da ilgilidir. Örneğin dokunun esnemediği ancak sütürün esnediği durumlar olabileceği gibi, sütürün kopmadığı ancak dokunun kırıldığı durumlar olabilmektedir. Bu nedenlerle çalışmamızda gerçek koyun

göğüs kafesi tüm olarak temin edilmiş ve testereyle test öncesi dokulara hasar verilmeden deneye hazır hale getirilmiştir. Ayrıca rutin vakalarda tel kullanımı sırasında karşılaşılan önemli bir problem de vakanın son aşaması olan sternum kapama işlemi esnasında sürecin biraz aceleye getirilmesi nedeniyle tellerin tam uygun şekilde çevrilmediğinde plastik deformasyona^[25] ve çevirme sayısına bağlı olarak sütür kopmasına zemin oluşturulmaktadır. Çalışmada bu durumun getireceği belirsizliği ortadan kaldırmak üzere tel dönüş sayıları 5 olarak standardize edildi ve test öncesi kemik dokuda bir deformasyon oluşmadığından emin olundu.

Her ne kadar plastik deformasyon benzer düzeyde başlamış olsa da kelepçenin frajil bir karakterle, uzamaya devam etmeyip telden çok daha önce kopması polipropilen materyalin bu alanda kullanım için çok dayanıksız olduğunu düşündürdü.

Elastanın kopma anına kadar %14 gibi önemli bir uzama göstermesi ve bununla korele olarak sternum testinde en büyük açılma (17 mm) olması, anlık da olsa ayrışma gelişmesi yönünden rijit fiksasyonu savunan araştırmacılar^[26] tarafından rahatsız edici bulunabilir. Ancak buradaki anahtar düşünce şudur; anlık çok şiddetli bir kuvvet ortaya çıktığında, kemiğin ve/veya sütürün kırılarak-hasar görerek geri dönüşsüz bir dehissens oluşturması yerine anında yeniden dehissensin kaybolması çok daha başarılı bir sonuçtur. Nitekim bu büyük kuvvet ortaya çıkmadığı sürece yine bu teknikte bir ayrışma olmamaktadır. Bu sayede araçların çukura düşmediği sürece teker konumunun sabit kalmasına benzer bir model geliştirilmiştir.

Kardiyotorasik cerrahi sonrası ameliyattan saatler sonra solunum cihazından ayrılan hastalar nefes alıp vermeye başlamakta, günlerce hafif veya orta şiddette öksürmektedir. Erken dönemde kollardan destekle hastanın mobilizasyonu ve öksürme egzersizleri teşvik edilmektedir.^[3] Elastan açısından bir dezavantaj da düşüğünün kayma eğilimi göstermesi olarak izlendi. Bu nedenle halatta kullanılan titanyum kilitleyici benzeri bir sabitleyici geliştirilmesinin faydalı olacağı düşünülerek bu alanda bir patent başvurusu yapıldı.

Bunun dışında yine de sadece tam rijit bir sternum kapama yöntemi kullanılacaksa; kemik doku hasar görene kadar sütürde 2 mm'den^[27] daha büyük bir uzama, kırılma ortaya çıkmayan ve kemik üzerinde tele göre %38 daha geniş bir yüzeye oturan ve böylece en az kemik doku hasarına (%11) yol açan halatın en tercih edilebilir yöntem olduğu düşünüldü. Elbette bu öneri kullanım kolaylığı, maliyet, hasta-cerrah konforu gibi durumlar dikkate alınmadan, sadece biyomekanik açıdan geçerlidir. Literatürde bu materyal için diğer tüm yönlerden değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalar mevcuttur.

Tel için kopma dayanımı (320N) teker teker düşünüldüğünde tel dayanımı aslında 6-8 sütür için uygun sınırlarda kalması gerekmektedir. Ancak deney sırasında yüzey alanının ince olması (0,8 mm) telin kopmadan önce kemiği kesmeye başlamasına neden oldu. Dahası sternum üzerinde düşen kuvvet homojen dağılmamaktadır.^[28] Bu heterojen dağılım deney sırasında da gözlemlendi ve bazı sütürlerin diğerlerinden daha önce kopmasına/kemik hasarı oluşmasına yol açtığı gözlemlendi.

Sonuç

Bulgularımız rijit fiksasyon tekniğinin yanı sıra yarı esnek sü-tür materyalleri kullanımının da kabul edilebilir bir alternatif olabileceğini düşündürdü. Sonuçlar rijit ve esnek materyal kombinasyonunun ek avantaj sağlayabileceği fikrini desteklemekle birlikte, sternum iyileşmesine katkısı ile ilgili yeni ve daha geniş ölçekli klinik / deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Limitasyon: Sternum üzerinde öksürük gibi nedenlerle oluşan ani aşırı yük baskısı, milisaniyeler içinde pik yapıp tekrar kaybolan kuvvetlerden oluşmaktadır. Ancak bu çalışmamızda daha önceki pek çok in vitro çalışmada kullanılan sternum kapama modeli kullanıldı ve sabit bir çekme hızıyla daha stabil kuvvetler değerlendirildi. Ani kuvvet testleri yapıldığında elastan gibi esnek materyallerin diğer esnemez materyallere olan üstünlüklerinin daha da belirginleşeceği kanaatindeyiz ve bunu test edeceğimiz yeni bir çalışma daha planlandı.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal destek: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: 2016/036.

Kaynaklar

- Milton AF, cited by Kirschner M. *Tratatad de tecnicaoperatoria general y especial*. Barcelona: Editorial Labor, 1944;4:756–60.
- Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, Javid H, Grove WJ. Appraisal of progress in surgicaltherapy. *Surgery* 1957;42:753–61.
- Orhan SN, Ozyazicioglu MH, Colak A. A biomechanical study of 4 different sternum closure techniques under different deformation modes. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2017;25:750–6.
- Aykut K, Celik B, Acikel U. Figure-of-eight versus prophylactic sternal weave closure of median sternotomy in diabetic obese patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92:638–41.
- Danter MR, Saari A, Gao M, Cheung A, Lichtenstein SV, Abel JG. A New Device for Securing Sternal Wires after Median Sternotomy: Biomechanical Study and Retrospective Clinical Assessment. *Innovations*. 2018;13:40–6.
- Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, Hambreus A, Nystrom SO, Hansson HE. Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1997;11:1146–53.
- Landes G, Harris PG, Sampalis JS, Brutus JP, Cordoba C, Ciaburro H, Bernier C, Nikolis A. Outcomes in the management of sternal dehiscence by plastic surgery: a ten-year review in one university center. *Annals of plastic surgery*. 2007;59:659–66.
- Tekumit H, Cenal AR, Tataroglu C, Uzun K, Akinci E. Comparison of figure-of-eight and simple wire sternal closure techniques in patients with non-microbial sternal dehiscence/Non-mikrobiyal sternal dehisens gelisen olgularda figur 8 ve basit tek tek telleme ile kapama tekniklerinin mukayesesi. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2009;9:411–7.
- Robicsek F, Fokin A, Cook J, Bhatia D. Sternal instability after midline sternotomy. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2000;48:1–8.
- Balachandran S, Lee A, Denehy L, Lin KY, Roysse A, Roysse C, El-Ansary D. Risk factors for sternal complications after cardiac operations: a systematic review. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;102:2109–17.
- Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2002;21:831–9.
- Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW. The prevention and treatment of sternum separation following open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73:267–8.
- Goldman G, Nestel R, Snir E, Vidne B. Effective technique of sternum closure in high-risk patients. *Archives of Surgery*. 1988;123:386–7.
- Glennie S, Shepherd DE, Jutley RS. Strength of wired sternotomy closures: effect of number of wire twists. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2003;2:3–5.
- Cheng W, Cameron DE, Warden KE, Fonger JD, Gott VL. Biomechanical study of sternal closure techniques. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55:737–40.
- Abbas S, Gul S, Abbas A, Iqbal M, Khan T, Khan JS. Figure-of-8 sternal closure vs simple interrupted sternal closure in reducing sternal dehiscence in patients with coronary artery bypass grafting (CABG). *Pakistan Heart Journal*. 2017;50.
- Vos RJ, Jongbloed L, Sonker U, Kloppenburg GT. Titanium plate fixation versus conventional closure for sternal dehiscence after cardiac surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2017;65:338–42.
- Voss B, Bauernschmitt R, Brockmann G, Krane M, Will A, Lange R. Complicated sternal dehiscence: reconstruction with plates, cables, and cannulated screws. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87:1304–6.
- Sharma R, Puri D, Panigrahi BP, Viridi IS. A modified parasternal wire technique for prevention and treatment of sternal dehiscence. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77:210–3.
- Subramaniam T, Keita L, Veerasingam D. Sternal Talon, a novel repair for sternal dehiscence. *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska= Polish journal of cardio-thoracic surgery*. 2015;12:153.
- Bejko J, Bottio T, Tarzia V, De Franceschi M, Bianco R, Gallo M, Castoro M, Bortolussi G, Gerosa G. Nitinol flexigrip sternal closure system and standard sternal steel wiring: insight from a matched comparative analysis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16:134–8.
- Dell'Amore A, Campisi A, Giunta D, Congiu S, Dolci G, Murana G, Suarez SM, Daddi N. Surgical options to treat massive sternal defect after failed Robicsek procedure. *Journal of thoracic disease*. 2018;10:410.
- Fedak PW, Kieser TM, Maitland AM, Holland M, Kasatkin A, LeBlanc P, Kim JK, King KM. Adhesive-enhanced sternal closure to improve postoperative functional recovery: a pilot, randomized controlled trial. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92:1444–50.
- Orhan SN, Özyazicioğlu MH, Çolak A. Experimental comparison of efficiency of four different sternum closure techniques. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;25:535–42.
- Capek L, Henys P, Kalab M, Solfronk P. Failure of sternal wires depends on the number of turns and plastic deformation: combined experimental and computational approach. *Interactive car-*

- diovascular and thoracic surgery. 2018;26:777–82.
26. Marzouk M, Mohammadi S, Baillet R, Kalavrouziotis D. Rigid Primary Sternal Fixation Reduces Sternal Complications among Patients at Risk. *The Annals of thoracic surgery*. 2019;108;737–43.
27. Vestergaard RF, Søballe K, Hasenkam JM, Stilling M. Sternal instability measured with radiostereometric analysis. A study of method feasibility, accuracy and precision. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2018;1:41.
28. Casha AR, Manché A, Gatt R, Duca E, Gauci M, Schembri-Wismayer P, Camilleri-Podesta MT, Grima JN. Mechanism of sternotomy dehiscence. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014;19:617–21.



Pediatristler için tanı ya da tedavisi zor deri lezyonları

Skin lesions difficult to diagnose or treat for pediatricians

Atiye Oğrum

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tokat, Turkey

Özet

Amaç: Çocukluk çağındaki deri lezyonları, deri hastalığı nedeni veya diğer hastalıklara bağlı olabilir. Lezyonların tanısı, erken ve etkin tedavisi için önemlidir. Bu çalışmanın amacı dermatoloji kliniğine tanı ya da tedavi amacıyla danışılan çocuk hastalardaki deri lezyonlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinden dermatoloji kliniğine yapılan konsültasyonlara ait hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Verilerde eksiklik bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 500 hastanın 226'sı (%45,2) kız, 274'ü (%54,8) erkekti. Hastaların yaş aralığı bir gün ile 17 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 5,14±4,7 yıl idi. Hastaların 425'i (%85) ayaktan başvuran poliklinik hastası, 75'i (%15) yatan hastaydı. Yüz otuz hastada (%26), klinikler arası tanı uyumu gözlenirken, 73 hastada (%14,6) kliniklerin tanıları farklıydı. Hastaların 297'sinin (%59,4) konsültasyon istem notunda tanı/öntanı yoktu. En sık danışılan hastalıklar sıklık sırasına göre, ekzemalar, enfeksiyonlar, böcek ısırığı reaksiyonları, kserosis kutis (deri kuruluğu) ve tırnak hastalıklarıydı.

Sonuç: Jeneralize döküntü ile seyreden hastalıklar ve ekzemaların ayırıcı tanısı ve tedavisine yönelik bilgi düzeyi artırılmalıdır. Böcek ısırıkları hem lokalize hem de jeneralize döküntülerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, deri hastalığı, deri lezyonu, dermatoloji, konsültasyon.

Deri lezyonları ve deriye yönelik şikayetler, deri hastalığı ile doğrudan ilişkili ya da diğer hastalıkların deride neden olduğu değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkabilir.^[1-3] Deri lezyonlarının ayırıcı tanısında klinik tecrübenin payı yüksek olduğundan tanıda zorluklar yaşanabilir. Çocuklarda deri ile ilgili şikayet veya lezyon varlığında ebeveynlerin bir bölümünün ilk başvuru noktası çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinikleri olabilir. Bu vakaların bir bölümünde olası tanıyı doğrulama, tanıya ulaşma ya da tedavi planlama noktasında dermatolo-

Abstract

Introduction: Skin lesions in childhood may be due to an isolated skin disease or other diseases. Diagnosis of these lesions is important because of early and effective treatment. The aim of this study is to evaluate pediatric skin lesions leading to dermatology consultations for diagnosis or treatment.

Methods: Patient data of consultations from pediatrics clinic to dermatology clinic between January 2014 - December 2017 was obtained retrospectively. Patients with no missing data were included in the study.

Results: Of 500 child patients, 226 (45.2%) were girls and 274 (54.8%) were boys. Their ages varied between one day and 17 years, and the mean age was 5.14±4.7 years. The number of outpatient and inpatient consultations were 425 (85%) and 75 (15%), respectively. In 130 patients (26%), pediatrics and dermatology clinics had the same diagnosis; however, in 73 patients (14.6%), two clinics had different diagnosis. In 297 patients (59.4%), there was no diagnosis / pre-diagnosis in the consultation note. The most common skin diseases diagnosed after consultation were eczema, infections, insect bite reactions, kserosis cutis (dry skin) and nail diseases, respectively.

Discussion and Conclusion: Knowledge about the differential diagnosis and treatment of generalized skin rashes and eczemas should be improved. Insect bites should be considered in the differential diagnosis of both localized and generalized skin rashes.

Keywords: Child, skin disease, skin lesion, dermatology, consultation.

ji kliniği desteği alınması gerekebilir.^[4,5] Bu çalışmanın amacı, uzman ya da uzmanlık eğitimi alan pediatri hekimlerinin dermatoloji görüşü alma ihtiyacı hissettikleri deri lezyon / şikayetlerinin belirlenmesi, tanı ya da tedavi konusunda görüş ihtiyacı hissettikleri hastalık gruplarının saptanması ve bu hastalık gruplarında ayırıcı tanıda fayda sağlayabilecek ipuçlarının dermatolog gözüyle değerlendirilmesidir. Bu sayede pediatri hekimlerine deri lezyonlarına ilişkin düzenli teorik ve / veya klinik bilgi desteğinin sağlanacağı alanlar belirlenebilir,



uzmanlık eğitimi alan pediatri hekimlerinin dermatoloji rasyonunda klinik tecrübelerini artırmanın fayda sağlayacağı hastalık grupları saptanabilir. Ayrıca deri lezyon/şikayetlerine yönelik klinik yaklaşım iyileştirilerek hasta tanı ve tedavisine yönelik daha hızlı ve etkin çözümler elde edilebilir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çocuk sağlığı hastalıkları kliniğinden dermatoloji kliniğine konsültasyonla danışılan 18 yaş altı hastalar dahil edildi. Hastalara ait kayıtlar retrospektif olarak tarandı. Hasta verileri (ad-soyad, cinsiyet, yaş) ve hastalığa ait veriler (deri şikayetinin lokalizasyonu, şikayetin yaygınlık durumu, dermatoloji kliniği tanısı, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği ile tanı uyumu) kaydedildi. Verilerde eksiklik bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalık tanısında uygulanan yöntemler (anamnez, dermatolojik muayene, nativ preparat, histopatolojik inceleme) kaydedildi.

Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı (17-KAEK-197, 06.02.2018 /83116987-059).

Dermatoloji kliniğine yapılan tüm konsültasyonların %9'unun çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinden yapıldığı öngörüldüğünde; %80 güç, %5 yanılma payı ve 0,039'luk etki büyüklüğü ile örneklem büyüklüğü 495 olarak belirlendi. Dolayısı ile çalışmaya 500 kişinin alınmasına karar verildi. Örneklem büyüklüğü G*power 3.1.2 programı ile hesaplandı.

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chi, IL) version 20 programı ile gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama ve standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ait veriler ise sayı ve yüzde şeklinde verildi.

Bulgular

Çalışmada 274'ü (%54,8) erkek, 226'sı (%45,2) kız olmak üzere 500 çocuk hasta mevcuttu. Hastaların yaş aralığı bir gün ile 17 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 5,14±4,7yıl idi.

Hastalık tanısına en sık (%91) anamnez ve dermatolojik muayene ile ulaşılırken, fungal enfeksiyon, vaskülit ve ilaç erüpsiyonu tanılarına ek incelemelerle (histopatolojik inceleme, nativ preparat) ulaşıldığı saptandı.

Konsültasyonların 425'ini (%85) poliklinik başvurusu yapan hastalar, 75'ini (%15) yatan hastalar oluşturmaktaydı.

Deri lezyon/şikayeti 360 hastada (%72) sınırlı bir alanda iken, 140 hastada (%28) vücutta yaygın dağılım göstermekteydi.

Tutulan vücut bölgesi değerlendirildiğinde, 143 hastada (%28,6) lezyonlar yaygınken; 170 hastada (%34) ekstremitelerde, 70 hastada (%14) yüz, 36 hastada (%7,2) gövde, 26 hastada (%5,2) saçlı deri, 24 hastada (%4,8) anogenital, 21 hastada (%4,2) tırnak, 10 hastada (%2) oral mukozada lezyon/şikayet mevcuttu.

En sık danışılan hastalık grupları sırasıyla; dermatitler, enfeksiyonlar, böcek ısırığı reaksiyonları, kserosis kutis ve tırnak has-

Tablo 1. Konsültasyonda saptanan hastalık grupları

Hastalık grubu	Hasta sayısı	Hasta oranı (%)
Ekzema	108	21,6
Enfeksiyon	93	18,6
Böcek ısırığı reaksiyonu	61	12,2
Kserosis kutis	53	10,6
Tırnak hastalıkları	18	3,6
Ürtiker	16	3,2
Vaskülit	15	3
Enfestasyon	11	2,2
İlaç reaksiyonları	10	2
Diğer	115	23
Toplam	500	100

talıklarıydı. Konsültasyonda saptanan hastalık grupları Tablo 1'de gösterildi.

Bulaş riski taşıyan 104 hastalık (%20,8) etiyojisine göre sınıflandırıldığında; 50'sinin (%10) viral, 24'nün (%4,8) bakteriyel, 19'unun (%3,8) fungal ve 11'inin (%2,2) paraziter orijinli olduğu saptandı.

Konsültasyon ile danışılan hastaların klinikler arası tanı uyumu değerlendirildiğinde; 130 hastada (%26) klinikler arası tanı uyumu varken, 73 hastada (%14,6) her iki kliniğin hastalık tanısının farklı olduğu saptandı. Hastaların 297'sinde (%59,4) ise konsültasyon istemi sırasında öntanı/tanının belirtilmediği gözlemlendi. Jeneralize döküntüyle seyreden ilaç reaksiyonları, viral ekzantemler, ürtiker ve böcek ısırığı reaksiyonları konsültasyon istemi sırasında öntanı/tanı belirtilmeyen ya da klinikler arası tanı uyumunun nadir gözlemlendiği hastalık gruplarıydı. Konsültasyonda öntanı/tanı belirtme durumu ve klinikler arası tanı uyumu Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma

Dermatoloji ve çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği, gerek deriyi ilgilendiren ortak hastalıklar, gerekse deri dışı hastalıkların neden olduğu deri şikayet ve bulguları nedeniyle sıkı ilişki içerisinde olan kliniklerdir.^[4,5] Yatan hastaların dermatoloji kliniğinden istenen konsültasyonlarının retrospektif olarak değerlendirildiği, Türkiye'den bir çalışmada, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinin, dahiliye, göğüs hastalıkları ve acil servisten sonra, en sık konsültasyon isteyen dördüncü klinik olduğu bildirilmiştir.^[6]

Pediyatrik yatan hastalardaki deri şikayetlerinin sıklığı ve spektrumunu değerlendiren ve bu konudaki bilgi ve farkındalık düzeyini artırmayı amaçlayan çok sayıda retrospektif araştırma mevcuttur.^[7-9] Bunlardan McMahon ve ark.'nın^[7] yaptığı çalışmada enfeksiyonlar, atopik dermatitin de dahil olduğu dermatitler, vasküler anomaliler ve ilaç reaksiyonları pediatrik yatan hastalarda en sık konsültasyon nedeni olan hastalık grupları olarak bildirilmiştir. Srinivas ve ark.'nın^[6] retrospektif olarak dermatoloji kliniğine konsültasyonla danışılan 486 çocuk hastayı değerlendirdiği çalışmalarında ise, en sık danışılan

Tablo 2. Konsültasyonda tanı/öntanı belirtme durumu ve klinikler arası tanı uyumu

Hastalık grubu	Hastalık alt grubu	Hastalık	Tanı/öntanı yok*		Uyumsuz [†]		Uyumlu [‡]		Toplam hasta sayısı	
			n	%	n	%	n	%		
Ekzema		Atopik dermatit	22	50	0	0	22	50	44	
		Kontakt dermatit	28	90,3	1	3,3	2	6,4	31	
		Seboreik dermatit	16	100	0	0	0	0	16	
		Diaper dermatit	2	25	0	0	6	75	8	
		Numuler dermatit	4	100	0	0	0	0	4	
		Perianal dermatit	4	100	0	0	0	0	4	
		Fitofotodermatit	0	0	1	100	0	0	1	
Enfeksiyon	Viral	Anogenital siğil	0	0	1	50	1	50	2	
		Verruka vulgaris	1	10	0	0	9	90	10	
		Herpes virus enfeksiyonu	3	42,8	1	14,4	3	42,8	7	
		Molluskum contagiosum	4	80	1	20	0	0	5	
		El ayak ağız hastalığı	5	35,7	4	28,6	5	35,7	14	
		Eritema infeksiyosum	3	75	1	25	0	0	4	
		Varisella	0	0	2	50	2	50	4	
	Bakteriyel	Roseola infantum	2	50	1	25	1	25	4	
		Folikülit	8	80	1	10	1	10	10	
		İmpetigo	8	88,9	0	0	1	11,1	9	
		Kızıl	0	0	0	0	1	100	1	
		Akut paronşi	2	100	0	0	0	0	2	
		Selülit	0	0	0	0	1	0	1	
		SSSS	0	0	0	0	1	0	1	
		Fungal	İntertrijöz kandidiasis	1	33,3	2	66,7	0	0	3
			Tinea (kapitis/korporis/pedis)	6	75	0	0	2	25	8
			Onikomikoz	1	50	0	0	1	50	2
	Pitriasis versikolor	5	83,3	1	16,7	0	0	6		
	Böcek ısırığı reaksiyonu	38	62,3	19	31,1	4	6,6	61		
Kserosis kutis		37	69,8	4	7,6	12	22,6	53		
Tırnak hastalıkları	Beau çizgileri	2	66,7	1	33,3	0	0	3		
	Onikodistrofi	3	42,8	3	42,8	1	14,4	7		
	Onikomadezis	5	83,3	1	16,7	0	0	6		
	Subungual hematom	1	100	0	0	0	0	1		
	Trakionşi	1	100	0	0	0	0	1		
Ürtiker		5	31,3	4	25	7	43,7	16		
Vaskülit	Akut infantil hemorajik ödem	2	66,7	1	33,3	0	0	3		
	Lökositoklastik vaskülit	3	30	0	0	7	70	10		
	Ürtikeryal vaskülit	1	50	1	50	0	0	2		
İlaç ilişkili durumlar		8	80	1	10	1	10	10		
Enfestasyon	Skabiyez	4	40	5	50	1	10	10		
	Pedikülozis	0	0	0	0	1	100	1		
Diğer [¶]		62	53,9	16	14	37	32,1	115		
Toplam		297	59,4	73	14,6	130	26	500		

*: Konsültasyon istem notunda tanı/öntanı belirtilmemiş; †: Öntanı/tanıda klinikler arası uyum yok; ‡: Öntanı/tanıda klinikler arası uyum var; §: Staflokoksik haşlanmış deri sendromu; ¶: Tekrarlayan oral aft, miliaria, pitriazis alba, pitriazis rosea, eritema nodosum, mastositoz, iktiyozis, akne, hemanjiom, travmatik bül, hidroa vaksiniforme, eritema toksikum neonatarum, palmar peeling, psorizis, alopesi areata, bölgesel hiperhidroz, prurigo, granuloma annulare, perleş, pernio, intertrigo, juvenil bahar erüpsiyonu, aplazia kutis konjenita, atrofik glossit, morfea, nevus depigmentozus, piezojenik pedal papül, pigmente purpurik dermatoz, pilomatrikoma, polimorf ışık erüpsiyonu, terra firma forme dermatozu, yanık, yenidoğanın subkutan yağ nekrozu, epidermolizis bülloza, eritema multiforme, akantozis nigricans, albinizm.

hastalık grupları; enfeksiyonlar, acil dermatolojik durumlar ve genodermatozlar olarak bildirilmiştir. Türkiye’de ikinci basamak bir çocuk hastanesindeki 539 hastanın dermatoloji kliniğine yapılan konsültasyonlarının, retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada; en sık konsültasyon nedeni olan hastalık atopik dermatit ve diğer dermatitler iken, bunu vaskülitler, ilaç erüpsiyonları, enfeksiyonlar ve ürtiker tanılarının izlediği bildirilmiştir.^[8] Çalışmamızda, en sık saptanan hastalık grupları; dermatitler, enfeksiyonlar ve böcek ısırığı reaksiyonlarıydı. Bazı çalışmalarda daha yüksek oranda bildirilen vaskülit, ilaç erüpsiyonu, acil dermatolojik durumlar gibi tabloların bu çalışmada daha düşük oranda gözlenmesinin, konsültasyonla danışılan hastaların %85’inin ayaktan poliklinik başvurusu yapan ve olasılıkla klinik tablonun daha hafif olduğu hasta grubu olmasıyla ilişkilendirilebileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte, poliklinik ağırlıklı hasta değerlendirmesinin, pediatri hekimlerinin günlük pratikte daha sık karşılaştıkları deri şikayet/lezyonlarının saptanması açısından daha faydalı bir değerlendirme olacağı kanaatindeyiz.

Konsültasyonla danışılan en sık hastalık grubu ekzemalar olup, ekzemalarda ilk üç sırayı, atopik, kontakt ve seboreik dermatit almaktaydı. Atopik dermatitin etiopatogenezi oldukça karmaşıktır ve günümüzde hâlen tamamıyla aydınlatılmış değildir.^[10] Hastalığın patogenezinde etkili olan faktörler genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve immün disregülasyondur.^[11] Hastalığın tedavisi çok yönlü yaklaşım gerektirmekte olup; bunlar tetikleyici faktörlerin eliminasyonu, deri bariyerinin yenilenmesi ve derinin hidrasyonu, hasta eğitimi ve deri inflamasyonunun farmakolojik tedavisini içerir.^[12] Tetikleyici faktörlerin eliminasyonu aşamasında; sıcak ve düşük nemden kaçınılması, stafilokokkus aureus ve herpes simpleks virüs gibi deri enfeksiyonlarının tedavisi, sedasyon ve kaşıntı azaltma amaçlı sedatif oral antihistaminik kullanımı ile stres ve anksiyetenin giderilmesi yer alır.^[12] Aeroallerjen ve gıda allerjilerinin atopik dermatitte atağı şiddetlendiren faktörler olduğu konusu ise tartışmalıdır.^[13,14] Deri hidrasyonunu sağlamada emolyenler günde bir-üç kez uygulanmalıdır.^[15] En iyi uygulama banyodan çıktıktan hemen sonraki beş dakika içinde, fazla su bir havluyla silindikten sonra, yapılan uygulamadır. Sedatif antihistaminikler kaşıntıyı azaltmasının yanı sıra özellikle uyku probleminin aşılmasını sağlayarak da tedaviye katkıda bulunur.^[15] Farmakolojik tedavide, hafif vakalarda düşük potens topikal kortikosteroidler iki-dört hafta süresince; orta ve ileri şiddette vakalarda orta-yüksek potens topikal kortikosteroidler iki haftayı geçmeyecek süreyle kullanılabilir.^[15] Akut şiddetli alevlenmelerde kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi gerekebilir. İdame tedavisi aralıklı düşük potens topikal kortikosteroid ya da topikal immünmodülatörlerle sağlanabilir. Vücudun nemlendirilmesi, atopik dermatitin idame tedavisinde de en önemli yaklaşımlardan biridir.^[16]

Çalışmamızda sık danışılan ekzemalardan olan kontakt dermatitler, pediatrik popülasyonda sık görülmekte olup, allerjik ve iritan olmak üzere iki grupta incelenir.^[17] Kontakt allerjilere karşı gelişen sensitizasyon infant dönemde başlar ve adö-

lesan döneme doğru artarak devam eder.^[18] Sıklıkla atlanan bir tanı olup, tanıya ulaşmada, hikaye ve fizik muayeneye ek olarak deri yama testi kullanılabilir.^[17] Konsültasyonlarda sık gözlenen bir egzema çeşidi olan seboreik dermatit ise, saçlı deri, yüz ve intertrijöz alanlar gibi sebace glandların yoğun olduğu alanlarda, eritemli zeminde yağlı görünümü, sarımsı skuamla karakterizedir.^[19] İnfant dönemde saçlı deri yerleşimine ek olarak, diaper dermatit kliniğinde de görülebilir. Egzemalarda doğru tanıya ulaşmada, hikaye ve dermatolojik muayenenin önemi büyüktür.

İkinci sıklıkta danışılan hastalık grubu enfeksiyonlar olup, konsültasyonda öntanı belirtilmeyen ya da klinikler arası uyum gözlenmeyen en sık enfeksiyon nedeni viral hastalıklardı. Bu grup hastalıklarda konsültasyon isteminde belirtilen en sık ön tanıları ilaç erüpsiyonu ve ürtikerdi. Bu durumun, viral döküntülü hastalıklarda, döküntü öncesinde gözlenen ateşin nedeni olabilecek bir odak saptanamaması ve verilen ampirik antibiyoterapi sonrası döküntünün ortaya çıkmasıyla klinik tablonun karmaşık hale gelmesi nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, ilaç erüpsiyonlarının en sık formu olan makülopapüler döküntü, viral ekzantemler ile klinik olarak karışabilir. Viral enfeksiyonların sıklıkla ateşin eşlik ettiği kaşıntısız ve soluk eritemli döküntüyle seyrederken; ilaç erüpsiyonlarında lezyonların sıklıkla kaşıntılı olacağı ve inflamatuvar doku reaksiyonunu işaret eden canlı kırmızı-mor renkte görülebileceğini ve bu klinik özelliklerin iki tabloyu ayırmada faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hemogram tetkikinde lökositoz varlığı, enfeksiyon; eozinofil yüksekliği, ilaç erüpsiyonunu destekler laboratuvar bulguları olarak tanıya ulaşmada yardımcı olabilir.

Viral hastalıkların klinik olarak karışabileceği bir diğer hastalık olan ürtiker, kaşıntılı papül ya da plaklarda karakterizedir.^[20] Ayrıca dermal ödemle karakterize ürtikerde kaşıntı ovmayla rahatladığından deride ekskoriasyonun sık gözlenen bir durum olmadığını düşünüyoruz. Ürtikerde lezyonların 1-24 saat içinde kendiliğinden kaybolması tipiktir.^[21] Bu nedenle kaybolmakta olan plakların viral döküntü kliniğini taklit edebileceği ve tanıya ulaşmada zorluğa neden olabileceğini düşünüyoruz. Bundan dolayı lezyonların gün içerisinde yer değiştirip değişmediğinin sorgulanması tanıya ulaşmada ipucu olarak değerlendirilebilir.^[20] Ayrıca bu bulgunun, ürtikeri, lezyonlarda yer değiştirmenin gözlenmediği ilaç erüpsiyonundan ayırmada da faydalı bir bulgu olabileceğini düşünüyoruz. Hastadan net klinik bilginin alınamadığı durumlarda, birkaç adet ürtiker plağı sınırının çizilerek 24 saat sonraki kontrolde plakların kaybolup kaybolmadığının değerlendirilmesi de ürtiker tanısını doğrulamada yararlı olabilir.

El ayak ağız hastalığında tuttuğu lokalizasyonlar nedeniyle tipik vakaların tanısı kolay olmakla beraber, bu lokalizasyonlar dışında da lezyonların görüldüğü atipik vaka varlığı da akılda tutulmalı ve yaygın deri döküntüsünün görüldüğü hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.^[22]

Semptomatik olduğunda şiddetli tabloyla seyredabilen primer herpes virüs enfeksiyonu, sıklıkla ilk 6 yaşta geçirilmek-

te olup, çoğunlukla ilk atak asemptomatiktir.^[23] Semptomatik geçirildiğinde ise, yaygın oral aftı taklit eden akut gingivostomatit tablosu şeklinde ortaya çıkar.^[24] Bu çalışmada bir hastada primer herpes virüs enfeksiyonu saptanmış olup, oral aft tedavisiyle klinik düzelme saptanmayan hastada klinik tablo sistemik antiviral tedaviyle hızla gerilemiştir. Çocukluk yaş grubunda klinik olarak ateşin eşlik ettiği ve oral aft benzeri multiple yaygın erozyon ve ülserasyon varlığında primer herpes virüs enfeksiyonunun ayırıcı tanıda düşünülmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Fungal enfeksiyonlardan olan intertriginöz kandidiazis, sıklıkla diaper dermatit öntanı/tanısıyla danışılmıştı. Lezyon çevresinde satellit papül ve püstüllerin varlığı, diaper dermatit üzerine eklenen kandidal enfeksiyon açısından destekleyici bir bulgu olarak akılda tutulmalıdır.^[24]

Konsültasyon tanılarının %12'sini oluşturan böcek ısırığı reaksiyonlarında dermatoloji ile uyumlu tanı oranı oldukça düşük olup, 61 hastanın dördünde (%6,6) tanı uyumu gözlemlendi. Bu grubun konsültasyon notunda en sık belirtilen öntanı/tanıların ilaç erüpsiyonu, ürtiker ve selülit olduğu saptandı. Böcek ısırığı reaksiyonlarının sıklıkla yaz aylarında görülür ve ekstremiteler gibi vücudun distal ve açık alanlarına lokalize olma eğilimindedir.^[25] Dikkatli muayene ile lezyon ortasında, böcek ısırığına bağlı gelişen pikür izinin görülmesi de tanıya ulaşmada faydalı olabilir. Klinik olarak kaşıntılı papül dışında ısırığın neden olduğu şiddetli inflamatuvar reaksiyona sekonder olarak eritemli nodül, vezikül ya da bül de gelişebilir.^[25]

Enfestasyon grubunda yer alan hastalıklardan skabiyez 10 hastada saptanmış olup, bu hastaların birinde öntanıda skabiyez vardı. Oldukça bulaşıcı olması nedeniyle skabiyezin erken teşhisinin, sağlık çalışanlarına bulaşın önlenmesi ve hastalığın toplumda yayılımının önüne geçilmesi açısından oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz. Özellikle gece şiddetlenen jeneralize vücut kaşıntısı ve aile bireylerinde de benzer şikayetlerin varlığında ayırıcı tanıda skabiyez de düşünülmalıdır.^[26]

Tırnak hastalıkları grubunda danışılan 18 hastadan altısında görülen onikomadezis tablosu, tırnak büyümesinin geçici olarak durması nedeniyle tırnak plağı proksimalinin tırnak matrisinden ayrılmasıyla karakterizedir.^[27] Onikomadezis gelişiminden önceki bir-iki ayda geçirilen viral hastalık sorgusu olası etiyolojik nedeni bulmak açısından faydalı olabilir.^[27] Özellikle el ayak ağız hastalığı sonrası gelişen onikomadezis ile ilgili çok sayıda olgu bildirimini mevcuttur.^[27] Bunun dışında ilaçlar ve tırnağa lokal travma da onikomadezis nedeni olabilir.^[27]

Kısıtlılıklar

Çalışma retrospektif dizaynda ve tek merkezlidir. Çalışmada, sadece konsültasyon ile danışılan hastalar değerlendirmeye alındığından, pediatri polikliniğine başvuran hastalardaki deri şikayeti/lezyon sıklığı, bu başvurulardaki her bir hastalığın oranı ve bu hastalık nedeni konsültasyon istenme oranı hesaplanamamıştır. Bununla birlikte, her iki kliniğin de değerlendirdiği hastaların çalışmaya alınmasının, tanı uyumunun değerlendirilebilmesi açısından daha faydalı olacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak, atopik dermatitin de dahil olduğu dermatitler ile jeneralize deri döküntüsüyle giden hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısına yönelik bilgi düzeyinin artırılması faydalı olabilir. Böcek ısırığı reaksiyonları çok farklı kliniklerle karşımıza çıkabileceğinden hem lokalize hem de jeneralize deri döküntülerinin ayırıcı tanısında düşünülmalıdır. Yüksek oranda bulaşıcı olan skabiyez, jeneralize kaşıntıyla gelen hastaların ayırıcı tanısında düşünülmalıdır. Deri lezyonlarında ayırıcı tanının karmaşıklığı nedeniyle, hastaların erken tanı ve etkin tedavisi için, gerekli görülen her durumda konsültasyon hizmetinden yararlanılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Çiçek D, Kandi B, Oğuz S, ve ark. Diyabetes mellituslu hastalarda gözlenen deri bulguları. FÜ Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2010;24(2):77-80.
2. Şahin EB, Hapa A, Elçin G, ve ark. Lökositoklastik vaskülit: 60 hastanın geriye dönük analizi. Türk Dermatoloji Dergisi 2011;5(4):85-91.
3. Öztürkcan S, Özel F, Doğan S, Seyfikli Z, Hatipoğlu A. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(1):23-6.
4. Adışen E, Ünal S, Güner MA. Dermatoloji konsültasyonları. Turkerm 2006;40(4):126-9.
5. Çiçek D. Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2007;12(3):181-3.
6. Srinivas SM, Hiremagalore R, Venkataramaiah LD, Premalatha R. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study. Indian J Pediatr 2015;82:541-4.
7. McMahon P, Goddard D, Frieden IJ. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study of 427 cases. J Am Acad Dermatol 2013;68(6):926-31.
8. Afsar FS. Analysis of pediatric dermatology inpatient consultations in a pediatric teaching hospital. Arch Argent Pediatr 2017;115(6):e377-84.
9. Peñate Y, Borrego L, Hernández N, Islas D. Pediatric dermatology consultations: a retrospective analysis of inpatient consultations referred to the dermatology service. Pediatr Dermatol 2012;29(1):115-8.
10. Birtekocak F, Uysal P, Büyüköztürk, Karul A. Süt çocuklarında atopik dermatit ağırlığı ile serum TSLP ve TARC düzeyleri arasındaki ilişki. İzmir Doktor Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi 2016;6(1):28-36.
11. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Nuchkull P. Prevalence and clinical characteristics of adult-onset atopik dermatitis with positive skin prick testing to mites. Asian Pac J Allergy Immunol 2011;29(4):318-26.
12. Tollefson MM, Bruckner AL. Atopic dermatitis: skin-directed management. Pediatrics 2014;134(6):e1735-44.
13. Fu T, Keiser E, Linos E, et al. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study. Pediatr Dermatol 2014;31(1):21-6.
14. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopik dermatitis. A critically appraised topic. Br J Dermatol 2013;168(4):688-91.

15. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, ve ark. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Turkderm* 2018;52(1):6-23.
16. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda atopik dermatit tedavisi. *İzmir Doktor Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;3(2):77-86.
17. Pigatto P, Martelli A, Marsili C, Fiocchi A. Contact dermatitis in children. *Ital J Pediatr* 2010;36:2.
18. de Waard-van der Spek FB, Oranje, AP. Patch test in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology* 2009;218(2):119-25.
19. Victoire A, Magin P, Coughlan J, van Driel ML. Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap). *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD011380.
20. Uysal P, Avcil S, Erge D. Ürtikerli çocukluklarda yüksek doz antihistaminik kullanımı ve risk etmenleri. *Turk Pediatri Arşivi* 2016;51(4):198-203.
21. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Practice Pa-*
- rameter. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7.
22. Harris PNA, Wang AD, Yin M, Lee CK, Archuleta S. Atypical hand, foot, and mouth disease: eczema coxsackium can also occur in adults. *Lancet Infect Dis* 2014;14(11):1043.
23. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37(2):107-21.
24. Bahçetepe N, Kocatürk Göncü ÖE, Güngör Ş, Köklü N, Kuteyla Ülkümen P. Obezite ve deri. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014;30(1):34-8.
25. Kar S, Dongre A, Krishnan A, Godse S, Singh N. Epidemiological study of insect bite reactions from central India. *Indian J Dermatol* 2013;58(5):337-41.
26. Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000;355(9206):819-26.
27. Salgado F, Handler MZ, Schwartz RA. Shedding light on onychomadesis. *Cutis* 2017;99(1):33-6.



Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatlarında karbapenem direncinin araştırılması

Investigation of the carbapenem resistance in multi-drug resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas* isolates in intensive care units

Cennet Rağbetli,¹ Hüseyin Güdücüoğlu,² Mehmet Parlak²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Van, Turkey

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında çoklu ilaç direnci (ÇİD) gelişmesine neden olan karbapenem direncinin genotipik analizlerle ortaya konulmasını amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Nisan 2014–Aralık 2014 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi YBÜ'deki hastalardan izole edilen 51 *Acinetobacter baumannii* ve 51 *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncine neden olan genler araştırılmıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlenmiştir. Tüm izolatlarda karbapenem direncine yol açan IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-10, OXA-23 ve OXA-51 gen bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. Ayrıca tüm izolatlarda pulse field gel electrophoresis (PFGE) ile klonal ilişki ortaya konmuştur.

Bulgular: Toplam 102 izolatın hiçbirinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilmemiştir. *A. baumannii* izolatının tamamında en az bir gen bölgesi pozitif olmak üzere %98'inde OXA-51, %77'sinde OXA-23 ve %4'ünde SPM geni pozitif bulunmuştur. Bu izolatlarda; %77 oranında OXA-23 ile OXA-51 ve %4 oranında OXA-23, OXA-51 ile SPM birlikteliği saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatında ise OXA-51 %18 ve OXA-10 ise %14 oranında tespit edilmiştir. PFGE yöntemi ile klonal ilişki analizi sonuçlarına göre *A. baumannii* izolatlarının kümeleşme oranı %80 olarak belirlenirken *P. aeruginosa* da bu oran %53 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarının karbapenem direncinden SPM, OXA 23 ve OXA 51 ve *P. aeruginosa* suşlarının karbapenem direncinden OXA 10 ve OXA 51 tipi karbapenemaz genleri sorumlu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: *A. baumannii*; karbapenemase; *P. aeruginosa*.

Sözlü sunu olarak 15–19 March 2016 tarihinde Arusha, Tanzania'da "2nd Neuroscience Stereology and Scientific Writing Symposium"unda sunulmuştur.

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* isolates in the intensive care units (ICU) of our hospital by genotypic analysis.

Methods: Study strains included imipenem or meropenem resistant 51 *Acinetobacter baumannii* and 51 *Pseudomonas aeruginosa* isolates between April 2014–December 2014 at intensive care units in YYU, Dursun Odabas Medical Center, Turkey. Antimicrobial susceptibility testing of the isolates were performed by Kirby-Bauer disk diffusion method and BD Phoenix automated system in our hospital. All strains that cause carbapenemase encoding genes by IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA10, OXA-23 and OX-51 gene regions were investigated with Polymerase Chain Reaction. Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) was performed to detect molecular epidemiologic relationships among the isolates.

Results: A total of 102 isolates evaluated for carbapenemase gene regions of IMP, VIM, GES, GIM were not observed in any of the isolates. The presence of the carbapenem resistant of OXA-51 (98%), OXA-51 (77%), OXA-23 (77%) and SPM (4%) genes positive were found *A. baumannii* isolates. In these strains, both OXA-23 and OXA-51 %77 and OXA-23&OXA-51&SPM %4 genes were observed. Detection of OXA genes in *P. aeruginosa* strains of OXA51 strains (18%) and OXA-10 strains (14%) showed multidrug-resistant. According to the clonal relationship between the isolates were identified by pulsed-field gel electrophoresis, cluster rate was found to be 80% *A. baumannii* strains and 53% *P. aeruginosa* strains.

Discussion and Conclusion: In our study, carbapenemase genes coding for SPM, OXA 23 and OXA 51 were responsible for carbapenem resistance of *A. baumannii* isolates, while genes coding for OXA 10 and OXA 51 were identified in carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates.

Keywords: *A. baumannii*; carbapenemase; *P. aeruginosa*.



Antibiyotik direnci yaygın ve kontrolsüz antibiyotik kullanımına bağlı olarak günümüzde büyük bir sorun haline gelmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıkça görülen hastane enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci (ÇİD) belirlenen mikroorganizmalar daha çok önem kazanmıştır. Bu ünitelerde hastalık etkeni olarak en sık izole ettiğimiz nonfermentatifler *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarıdır. Bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere karşı direncin artması tedavide güçlükler sebeptir. Dirençli nonfermentatif mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar mortalitenin artmasına, hastane yatış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetinde artışlar gibi sorunlara sebep olmaktadır.^[1,2]

Karbapenemler, penisilin ve sefalosporin gibi beta laktamlara dirençli bakteri türlerinin çoğuna karşı etkilidir. Ama son yıllarda özellikle nonfermantatif gram negatif bakteriler arasında karbapenemlere karşı artan bir direnç problemi gözlenmektedir.^[3,4]

Bu çalışmada hastanemiz Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda en sık rastlanan nonfermentatiflerden *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında ÇİD gelişimine sebep olan Metallo beta laktamaz (MBL) direnci fenotipik ve genotipik analizlerle ortaya konulmasını amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında imipenem veya meropenem dirençli 51 *Acinetobacter baumannii* ve 51 *Pseudomonas aeruginosa* izolatı çalışmaya dâhil edilmiştir. izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlenmiştir. MBL varlığı, çift disk sinerji testi (ÇDST), kombine disk testi (KDT), Modifiye Hodge testi (MHT) ile tespit edilmiştir. Tüm izolatlarda karbapenem direncine yol açan IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-10, OXA-23 ve OXA-51 gen bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. Ayrıca tüm izolatlarda Pulsed-field jel electrophorezi (PFGE) ile klonal ilişki ortaya konmuştur. Moleküler bant analizleri için benzerlik hesaplarının yapılmasında Pearson korelasyon katsayısı ve kümeleşme analizi için de UPGMA (Unweighed Pairwise Grouping Mathematical Avenaging matematiksel ortalamayla ağırlıksız çiftlerin gruplandırılması) yöntemi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya karbapenem dirençli 51 *P. aeruginosa* ve 51 *A. baumannii* olmak üzere toplam 102 adet izolat dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 102 izolatın 18'i (%18) çocuk yoğun bakım, 84'ü (%82) yetişkin yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Hastaların yaşı 11 günlük ve 87 yaş arasında değişmekteydi (ortalama yaş: 35.6, SS: 23.6). Her biri farklı hastadan izole edilen bu izolatlar izolasyon tarihlerine göre kronolojik olarak numaralanmıştır. Hastaların YBÜ'de kalış süresi ortalama 3.3 ay olduğu belirlenmiştir. Hastalar ağırlıklı olarak solunum

Tablo 1. Elde edildikleri birimlere göre izolatların ve örnek türlerinin dağılımı

Klinik	Örnek	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Çocuk YBÜ (n=18)	Kan	7	0
	İdrar	0	5
	Kulak	0	2
	Trekeal aspirat	1	1
	Yara	0	1
	BOS	0	1
Yetişkin YBÜ (n=84)	Trekeal aspirat	32	20
	Yara	5	6
	İdrar	1	9
	Kan	3	2
	Kulak	0	3
	Plevra sıvısı	2	1
	Toplam	51	51

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

yolu enfeksiyonları nedeniyle (%53) takip edilmekteydi. Çocuk YBÜ'de 10 adet *P. aeruginosa* ve 8 adet *A. baumannii* izole edilirken, yetişkin YBÜ'de 43 adet *A. baumannii* ve 41 adet *P. aeruginosa* izole edilmiştir. İzolatların elde edildiği yer ve örnek türlerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada disk diffüzyon ve otomatize sistemle imipenem ve meropenem dirençli bulunan 51'i *A. baumannii*, 51'i *P. aeruginosa* izolatlarının diğer antibiyotiklere duyarlılık test sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışılan kökenlerde IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-51, OXA-23, OXA-10 grup genlerinin varlığını araştırmak amacıyla PZR yapıldı. Toplam 102 izolatın hiç birinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilemedi. *A. baumannii* izolatlarının tamamında SPM, OXA-51 ve OXA-23 gen bölgelerinden en az bir tanesi pozitif bulundu. *P. aeruginosa*'da izolatların 16'sında (%31); OXA-51 (%18) ve OXA-10 (14) gen bölgelerinden en az bir tanesi pozitif bulundu. PFGE ile pozitiflik saptanan gen bölgelerinin izolatlara göre dağılımı Tablo 3, Şekil 1, 2'de verilmiştir.

Tiplendirilen 51 *A. baumannii* izolatında 38 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 13 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *A. baumannii* izolatunun 41'i herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların kümeleşme oranı %80'dir.

En büyük küme; 7 izolatın yer aldığı VI ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; I (6 izolat), VIII (6 izolat), IV (4 izolat), II (2 izolat), III (2 izolat), X (2 izolat), XI (2 izolat), XII (2 izolat), XIII (2 izolat), XIV (2 izolat), XV (2 izolat), XVII (2 izolat) kümeleri takip etmektedir (Şekil 1).

Tiplendirilen 51 *P. aeruginosa* izolatının 43 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 11 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *P. aeruginosa* izolatının 27'si herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların

Tablo 2. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Antibiyotik	<i>A. baumannii</i>				<i>P. aeruginosa</i>			
	n	S	I	R (%)	n	S	I	R (%)
Aztreonam	51	0	0	51 (100)	51	13	8	30 (59)
Gentamisin	51	0	0	51 (100)	51	20	2	29 (57)
Seftazidim	51	0	0	51 (100)	49	20	6	23 (45)
Ciprofloksasin	51	0	0	51 (100)	51	28	3	20 (39)
Sefoperazon	51	0	0	51 (100)	51	17	15	19 (37)
TPZ	51	0	0	51 (100)	51	33	0	18 (35)
Levofloksasin	51	0	0	51 (100)	37	20	1	16 (31)
Sefepim	51	0	0	51 (100)	51	17	21	13 (26)
SAM	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
Seftriakson	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
TIC	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
Amikasin	51	2	0	49 (96)	51	37	4	10 (20)
TMP-SXT	51	20	0	31 (61)	-	-	-	-
Kolistin	51	51	0	0 (0)	5	5	0	0 (0)
Norfloksasin	-	-	-	-	14	10	0	4 (8)

n: Test edilen izolat sayısı; TPZ: Piperasilin-tazobaktam; SAM: Ampisilin-sulbaktam; TIC: Tikarsilin-klavulonat; TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol.

Tablo 3. Bakterilerde tespit edilen gen bölgeleri

Genler	<i>A. baumannii</i> n=51 (%50)		<i>P. aeruginosa</i> n=51 (%50)	
	n	%	n	%
SPM	2	4	-	-
OXA-51	50	98	9	18
OXA-23	39	77	-	-
OXA-10	-	-	7	14
OXA-23 ve OXA-51	39	77	-	-
SPM, OXA-23 ve OXA-51	2	4	-	-

kümeleşme oranı %53'tür.

En büyük küme; 4 izolatın yer aldığı XII ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; I (3 izolat), V (3 izolat), XXI (3 izolat), IV (2 izolat), XIV (2 izolat), XIX (2 izolat), XXIII (2 izolat), XXVIII (2 izolat), XXIX (2 izolat), XXXIII (2 izolat) kümeleri takip etmektedir (Şekil 2).

Tartışma

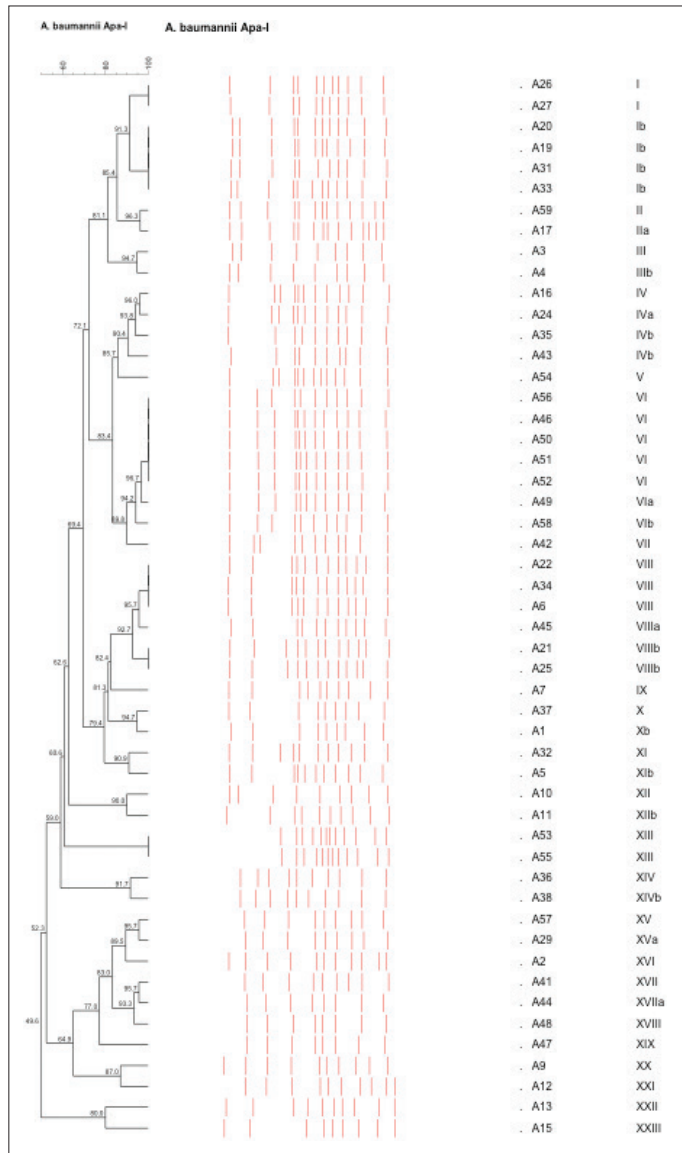
Yoğun Bakım Üniteleri, invaziv girişimlerin sıklıkla yapıldığı birimler olup, uzun süreli yatış tedavi olma, yanık tedavileri, immün yetmezlik, malignensi gibi altta yatan risk faktörleri, büyük cerrahi girişimler ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı hastane enfeksiyonları açısından risk oluşturmaktadır.^[5] *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi nonfermentatif bakteriler YBÜ'lerde sıklıkla karşımıza çıkan hastane enfeksiyonu etkenidirler. Bu mikroorganizmalar ÇİD olarak karşımıza çıkmakta ve bu izolatlarla oluşan enfeksiyonlar tedavi güçlüklerine neden olmaktadır. Ampirik tedavi de dahil olmak üzere bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda karbapenemler

sıklıkla kullanılmakta ve bu durum karbapenem direncinde artış olarak kendini göstermektedir.^[6] Özellikle nonfermentatif gram negatif basillerde karbapenem direnci daha yüksek oranlarda görülmekte ve hızla artarak dünya çapında yayılma göstermektedir.^[7] Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda nonfermentatiflerde imipenem ve meropenem direnci %40'lardan %92'lere ulaşmıştır.^[8]

Karbapenem direncini belirlemek amacıyla Hacettepe Üniversitesinde gerçekleştirilen bir çalışmada 110 *P. aeruginosa* izolatının 11'inde blaVIM pozitif bulunmuştur.^[9] Özgümüş ve ark. Karadeniz Teknik Üniversitesinden elde ettikleri izolatlarda gerçekleştirdikleri çalışmada VIM ve SPM genlerini *Pseudomonas*'larda saptamışlardır.^[10] Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada *P. aeruginosa* kökenlerinin tümünde yapılan PZR ve multipleks PZR yöntemleri sonucunda karbapenem direncinden sorumlu NDM-1, IMP, VIM, SPM-1, SIM-1, GIM-1 enzimleri negatif bulunmuştur.^[11] Bizim çalışmamızda IMP, GIM, GES ve VIM genleri çalışılan tüm izolatlarda negatif bulunmuştur.

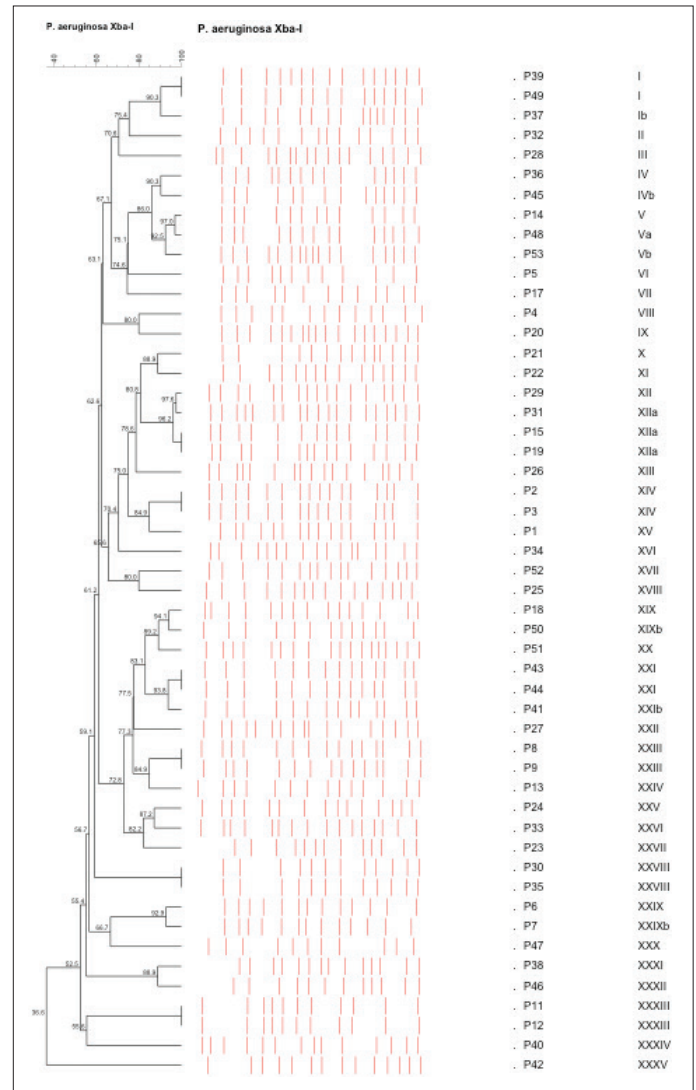
Çin'de 2010 yılında OXA-23 üreten *A. baumannii* salgını raporlanırken Nijerya'da ise 2013 yılında %60 OXA-23 varlığı belirtilmiştir.^[12,13] İran'da 2015 yılında gerçekleştirilen çalışmada bla_{OXA-23} ve bla_{VIM} gen varlığı sırasıyla %83 ve %12.5 olarak ortaya konmuştur.^[14] Turton ve ark. 2006 yılında İngiltere'de yaptıkları çalışmada, multipleks PZR yöntemi ile *A. baumannii* izolatlarında OXA-51, OXA-23 ve Class 1-integraz kodlayan genler araştırılmış ve izolatların tamamında OXA-51 kodlayan gen belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da 51 *A. baumannii* izolatının 50 sinde OXA-51 geni pozitif olarak bulunmuştur.^[15]

Gördebil yüksek lisans tez çalışmasında incelediği 55 izolatın tamamında (%100) OXA 51 ve ISAb1 geni tespit etmişlerdir.



Şekil 1. *Acinetobacter baumannii* PFGE sonuçları.

İzolatların 4'ünde (%7.27) OXA 58, OXA 51 ve ISAb1, 3'ünde (%5.45) OXA-24 ve OXA-51 geni belirlenmişken OXA 23 geni hiç bir izolatta bulunamamıştır.^[16] Ülkemizde 2008 yılında 7 yıllık periyod dahilinde yapılan çalışmada Ankara ve İstanbul'dan toplanan 321 *A. baumannii* izolatında OXA-23 ve OXA-58 varlığı araştırılmış toplam 44 izolatın 26'sında OXA-23 (%59.1) ve 18'inde (%40.9) OXA-58 tespit edilmiştir.^[17] Çeşitli illerdeki (Afyonkarahisar, Ankara, Bolu, Elazığ, Erzurum, Isparta, İstanbul, Kahramanmaraş, Konya, Sakarya, Van) 13 üniversite ve devlet hastanesinin mikrobiyoloji laboratuvarlarında, 2008-2011 tarihleri arasında izole edilen toplam 834 *A. baumannii* klinik izolatının dahil edildiği çalışmada karbapenem dirençli izolatların bla_{OXA-23-like} ve bla_{OXA-58-like} gen pozitiflikleri ise sırasıyla %74.4 ve %17.3 olarak tespit edilmiştir. Yirmi beş izolat hem bla_{OXA-23-like} hem de bla_{OXA-58-like} gen pozitifliği göstermiştir.^[5] Bizim çalışmamıza dahil edilen izolatlardan *A. baumannii*'de OXA-51 (%98), OXA-23 (%77), OXA-23 ve OXA-51 birlikteliği



Şekil 2. *Pseudomonas aeruginosa* PFGE sonuçları.

(%77), SPM, OXA-23 ve OXA-51 birlikteliği (%4) ve SPM (%4) olarak bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolatlarında OXA-51 (%18) ve OXA-10 (%14) tespit edilmiştir.

Gördebil ve ark. karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarının PFGE ile klonal ilişkilerinin incelemesi sonucunda, 55 izolatın 29 (%52.7)'unun yakın ilişkili olduğu ve aynı klondan köken aldığını bildirmişlerdir.^[16] Bu çalışmada tiplendirilen 51 *A. baumannii* izolatı 38 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 13 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *A. baumannii* izolatının 41'i herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların kümeleşme oranı %80 olarak bulunmuştur. PFGE tiplendirmesinin sonucunda hastanemizdeki *Acinetobacter* spp. izolatlarının oldukça yüksek bir kısmının klonal yönden ilişkili oldukları saptanmıştır. Tüm izolatlar MDR olarak bulunmuştur. Çekin ve ark. 2012 yılın ilk dört ayında izole edilen salgın ilişkili endemik dönem *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotipleri benzer (0-1 izolat/ay) saptanması çevresel kaynaklara yönlendirmiştir. İlk haftada görülen A pulsotipine ait izolatın 16. haftanın sonuna

kadar varlığını sürdürdüğü belirlenmiştir. B, C, D pulsotiplere ait izolatlar da hastanede de salgın boyunca hastanede rastlanmıştır.^[17] Yetkin ve ark. 105 *P. aeruginosa* izolatında 1 yıllık periyota 80 hasta örneğinde gerçekleştirdikleri çalışmada 28 izolatın klonal ilişki gösterdiği bu 26 izolatında 9'u tekrarlayan enfeksiyon olarak belirlenmiştir.^[18] Nozokomiyal patojenlerin hastanede kolayca yayılabildiğini ve uygun korunma ve kontrol önemlerinin alınmaması halinde yıllarca hastane ortamında kalabileceğini vurgulanmalıdır. Genel olarak ortak direnç ve PFGE profili gösteren izolatlarda direnç yayılımının klonal yayılıma paralel olduğu kabul edilmektedir.^[19] Çalışmamızda tiplendirilen 51 *P. aeruginosa* izolatı 43 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 11 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *P. aeruginosa* izolatının 27'si herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. Suşların kümeleşme oranı %53'tür. PFGE analizi için kronolojik olarak sıralanması yapılmış ve aynı klona ait izolatların hastanemizde uzun süre varlığını sürdürebildiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tüm izolatlarda ülkemizde daha önce bildirilen gen bölgeleri çalışmamızda da benzer olarak bulundu. Klonal ilişki oranlarına göre hastanemizdeki hastalar arasında izolatların bulaş derecesinin oldukça yüksek olduğunu, hastanede klonun uzun periyotlarda ortamda kalabildiğini ortaya koymuştur. Bu durumda moleküler tiplendirme çalışmalarının desteğini alarak hastanemizde daha etkili korunma ve kontrol önlemlerinin alınması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Teşekkür: Prof. Dr. Barış Otlu ve ekibine moleküler analizlerdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2014-TF-U109 Tıpta uzmanlık tezi projesi olarak desteklenmiştir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma Cennet Rağbetli'nin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 04.04.2014 tarih B.30.2.YYU.0.01.00.00/29 nolu kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Siegel JD, Rhinehart RN, Jackson M et al. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of MDROs in healthcare settings. CDC; 1-74, 2006.
2. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. Respir Care; 39: 1191, 1994.
3. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers, J Clin Microbiol; 49(2): 718-21, 2011.
4. Sarı H. Karbapenemlere dirençli Gram negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA/ meropenem EDTA disk yöntemi ve modifiye Hodge test ile metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
5. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, Öksüz L, Yağcı S et al. Distribution of blaOXA genes in *Acinetobacter baumannii* strains: a multicenter study. Microbiol Bul; 47(4): 592-602, 2013.
6. Monteiro J, Widen RH, Pignatari ACC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. J Antimicrob Chemother; 67(4): 906-909, 2012.
7. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Teng CP, Leo YS. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta lactamase-producing and multidrug resistant. Gram-negative bacteremia Ann Acad Med Singapore; 37: 831-4, 2008.
8. Yıldırım I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli, C, Rossolini, G. First detection of VIM-1 type metallo beta lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta lactamase. Int J Antimicrob Agents; 29: 621, 2007.
9. Çakar A. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde ayrıştırılan *P. aeruginosa* izolatlarında metallo beta laktamaz enziminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2000.
10. Özgümüş OB, Caylan R, Tosun I, Sandallı C, Aydın K, Köksal I. Molecular epidemiology of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying IMP-1 metallo-beta lactamase gene in a university hospital in Turkey. Microb Drug Resist; 13: 191-8, 2007.
11. Aksoy MD. Karbapenemlere Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinde Metallo Beta Laktamaz Enzimlerinin Fenotipik Ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Edirne, 2013.
12. Liu S, Wang Y, Xu J, Li Y, Guo J, Ke Y, Yuan X, Wang L, Du X, Wang Z, Huang L, Zhang N, Chen Z. Genome sequence of an OXA23-producing, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strain of sequence type ST75. J Bacteriol; 194(21): 6000-1, 2012.
13. Olaitan AO, Berrazeg M, Fagade OE, Adelowo OO, Alli JA, Rolain JM. Emergence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase, Nigeria. Int J Infect Dis; 17(6): 469-70, 2013.
14. Azimi L, Talebi M, Pourshafie MR, Owlia P, Lari AR. Characterization of Carbapenemases in Extensively Drug Resistance *Acinetobacter baumannii* in a Burn Care Center in Iran. International Journal of Molecular and Cellular Medicine; 4:1, 2015.
15. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. Journal of Clinical Microbiology; 2974-2976, 2006.
16. Gördebil S. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında direnç genlerinin PCR ile araştırılması ve PFGE yöntemiyle genotip tayini. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2011.
17. Çekin Y, Karagöz A, Kızılateş F, Çekin AH, Öztoprak-Halıcı N, Bülbüller N, Durmaz R. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı bir hastane enfeksiyonu salgınının incelenmesi. Mikrobiyol Bul; 47(4): 619-627, 2013.
18. Yetkin G, Otlu B, Çiçek A, Kuzucu C, Durmaz R. Clinical, microbiologic and epidemiologic characteristic of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. American Journal of Infection Control; 5: 188-192, 2006.
19. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature J Hosp Infect; 64: 7-15, 2006.



Hatalı radikal mastoidektomi boşluğundaki inatçı otore problemini çözmek için yapılan timpanoplasti uygulaması

Application of tympanoplasty to solve the persistent otorrhea problem in the faulty radical mastoidectomy cavity

Ahmet Hamdi Kepekçi,^{1,2} Cengiz Çelikyurt³

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksek Okulu, Odyometri Bölümü, İstanbul, Turkey

²Meltem Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Turkey

³Özel Safa Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Geçirilmiş radikal mastoidektomi operasyonu sonrası inatçı otore problemini çözmek için timpanoplasti uygulamasının sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Radikal Mastoidektomi (RM) sonrası devam eden inatçı otore nedeniyle, hastanemiz KBB kliniğinde Ekim 2010–Şubat 2015 tarihleri arasında timpanoplasti uygulanan 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Postoperatif olarak hastalar 9 ay boyunca 3 aylık kontrollere çağrıldı. Timpanoplasti uygulamasında retroauriküler yaklaşım kullanılarak kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokusu tarafından istila edilen sinüs timpani ve promontorium'u döşeyen yassı epitel ve mukoza eleve edildi. Fascia temporalis grefti, facial ridge üzerine, canalis facialis üzerine, meatus'un alt duvarı üzerine ve tuba auditiva'nın lateral duvarı üzerine yerleştirildi. Timpanomeatal flep fascia greftinin lateraline yerleştirildikten sonra kapalı bir kulak boşluğu "mesotympanum" oluşturmak için timpanoplasti uygulandı.

Bulgular: Inatçı otore olan bütün hastaların hepsinde sinüs timpani'de kolesteatom veya kalıcı granülasyon dokusu bulundu. Orta kulak kolestatomu ve postmastoidektomi kavitesinin rekurren kolestatomu değişkenleri ile facial ridge değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$). Takip süresince kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları nüks etmedi.

Sonuç: Timpanoplasti yapılan tüm hastalarda otore başarılı bir şekilde tedavi edildi. Ameliyat sonrası hastalarımızın radikal boşlukları iyileşti ve kapalı kavite elde edildi.

Anahtar Sözcükler: Otore; radikal mastoidektomi boşluğu; sinüs timpani; timpanoplasti.

Abstract

Introduction: To evaluate the results of tympanoplasty to resolve the stubborn otorrhea problem after a radical mastoidectomy.

Methods: Between October 2010 and February 2015, 18 patients who underwent tympanoplasty that underwent persistent otorrhea after radical mastoidectomy in our ENT clinic were retrospectively evaluated. Postoperatively, patients were called for a 3-month follow-up visit for 9 months. In the tympanoplasty procedure, the flat epithelium and mucosa, covering the sinus tympani and promontorium invaded by cholesteatoma and permanent granulation tissue, were elevated using the retroauricular approach. The temporalis fascia graft was placed on the facial ridge, on the facial canal, on the inferior meatal wall, and the lateral wall of the tuba auditiva. After the tympanomeatal flap was placed on the lateral side of the fascia graft, tympanoplasty was performed to create a mesotympanum.

Results: Cholesteatoma or permanent granulation tissue was found in sinus tympani in all patients with stubborn otorrhea. A statistically significant difference was found between the variables of recurrent cholesteatoma of middle ear cholesteatoma and post-mastoidectomy cavity and facial ridge values ($p<0.05$). During follow-up, it did not recur in cholesteatoma and permanent granulation tissues.

Discussion and Conclusion: Otorrhea was successfully treated in all patients who underwent tympanoplasty. Postoperative radical cavities of our patients were healed, and the closed cavity was obtained.

Keywords: Otorrhea; radical mastoidectomy cavity; sinus tympani; tympanoplasty.



Gelişmekte olan ülkelerde kronik süpüratif otitis media kulak, burun boğaz (KBB) kliniklerinde hala sık görülen bir problemdir.^[1-3] Kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları, temporal kemiği aşındıran ilerleyici bir hastalıktır ve tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açar. Radikal mastoidektomi (RM), kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokularının varlığında kullanılan değerli bir invaziv cerrahi tekniktir. RM'nin temel amacı kolesteatoma kesesini tamamen çıkartmak, granülasyon dokusunu temizlemek ve kendi kendini temizleyen güvenli ve kuru kulak elde etmektir.

RM operasyonundan sonra kavitenin epitelize olarak iyileşmesi birkaç ay sürer. Hal böyleyken RM den sonra mastoid kavitede kolesteatom ve granülasyon dokusu ve buna bağlı dirençli otore ortaya çıkabilir. Otore bazı hastalarda kabul edilemeyecek kadar kötü kokulu olabilir.

Antibiyotik ve kortikosteroid içeren kulak damlaları ve verilen antibiyotik tedavisi kulak kavitesindeki otoreyi durdurmak için yetersiz kalabilir.

Bu çalışmada, RM sonrası radikal kavitesindeki kolesteatoma ve kalıcı granülasyon dokularının neden olduğu otorenin timpanoplasti yapılarak tedavi edilebileceği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

RM sonrası devam eden inatçı otore nedeniyle, hastanemiz KBB kliniğinde, Ekim 2010 - Şubat 2015 tarihleri arasında timpanoplasti uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Ameliyattan önce, KBB polikliniğinde hastaların her biri aspiratör yardımıyla ve topikal ilaçlarla tedavi edildi. Tedaviye rağmen kötü kokulu otore olan tedavi edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Her hastaya preoperatif olarak temporal kemik bilgisayarlı tomografisi yapıldı. Sinüs timpanisinde kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokularını tespit edilen ve östaki tüpü açık olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

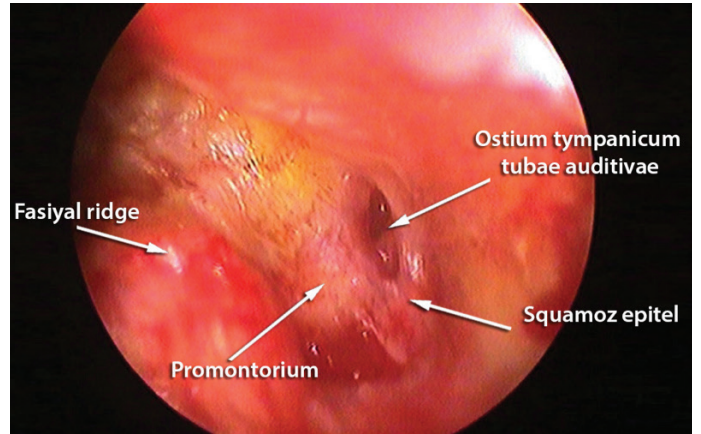
Temporal kemik BT tetkikinde nervus facialis'in mastoid segmentinin skeletonize olmadığı her durumda facial ridge yüksek olarak kabul edildi.

Postoperatif olarak hastalar 9 ay boyunca 3 aylık kontrollere çağrıldı.

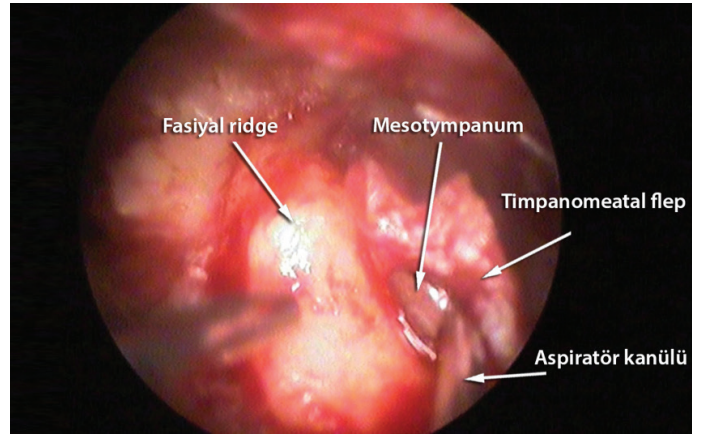
Cerrahi prosedür

Tüm olgularda retroauriküler yaklaşım kullanıldı ve kolesteatom ve granülasyon dokusu tarafından istila edilen sinüs timpaninin girişinin görünürlüğünü artırmak için endaural yaklaşımla birleştirildi. Radikal mastoidektomi boşluğunu kapsayan epitel tabakasının insizyonu, posterior epitympanumda başlanarak (Şekil 1, 2), facial ridgenin arkasından geçerek, inferior sulcus tympanicus'a 1 cm mesafede ve anterior meatal duvarda bitirildi.

Epitel tabakasından oluşan parsiyel timpanomeatal flep, alt meatusun cildinin medial yarısı, facial ridge ve orta kulağı kaplayan epitel tabakası eleve edilerek oluşturuldu.



Şekil 1. Preop görünümü.



Şekil 2. Timpanomeatal flep yüksekliği.

Timpanomeatal flep oluşturulurken, nervus facialis tanımlanmalıdır. Kronik otitis medianın revizyon ameliyatı, hastalık sürecinin kendisinden ya da önceki ameliyatın sonucundan kaynaklanabilen anomaliler sebebiyle ekstra dikkat gerektirir. Nervus facialis en sık timpanik segmentte açık haldedir.

Nervus facialis'in mastoid segmenti skeletonize oluncaya kadar facial ridge elmas tur ile alçaltılmıştır.

Nervus facialis'in mastoid segmentinin lateralinde ve anteriorunda yumurta kabuğu kalınlığında bir kemik kalır.

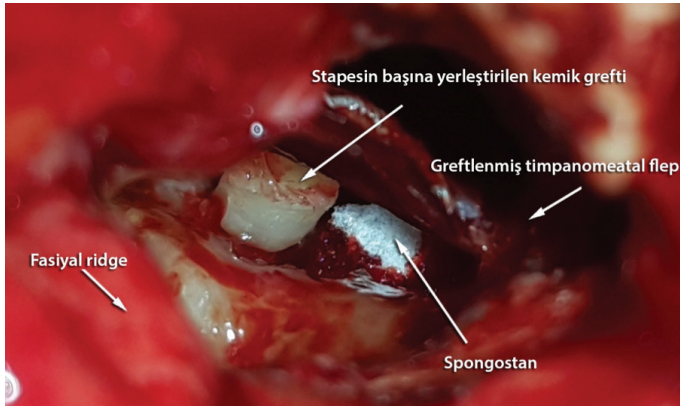
Kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları, dik açılı künt mikro disektörler kullanılarak kademeli olarak disseke edilir.

Kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları, alttan üste, üstten alta; önden arkaya doğru ve sinüs timpaninin lateral duvarında nervus facialis'in konturu dikkatlice süpürerek disseke edilir. Elmas ile turlama stapedius tendon ve eminentia piramidalis'in ortaya çıkmasına kadar devam edilir.

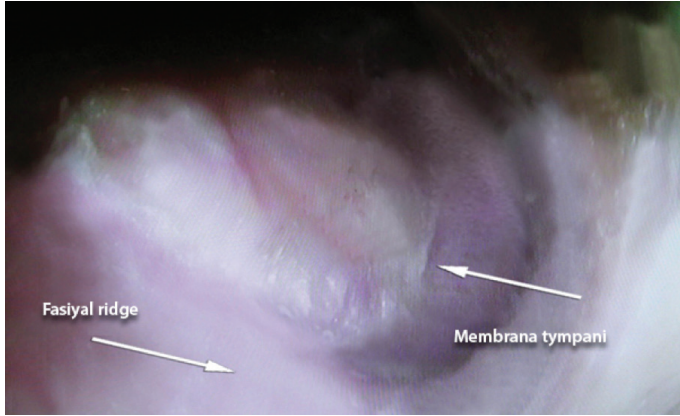
Orta kulağın medial duvarını kaplayan epitel tabakanın eleasyonu, ostium tympanicum tubae auditivae'ya kadar devam edilir.

Ossiküloplasti, mastoid korteksin matkap ve keski yardımıyla oluşturulan kemik grefti ile yapılır.

Fascia temporalis grafti, üstte nervus facialis ve kısmen epi-



Şekil 3. Operasyon sırasında kemik greftinin son aşaması ve greftli timpaneal flep.



Şekil 4. Postop görüntü.

timpanum üstüne, arkada facial ridge üzerine, altta meatusun alt kemik duvarının üstüne ve önde tuba auditiva'nın lateral kemik duvarının üstüne yerleştirildi ve medialden spongostan tampon ile desteklendi. timpanomeatal flep, fascia grafiti üzerine serilerek medial teknikle timpanoplasti uygulanmış oldu. Orta kulağın medial duvarı ile greft arasına spongostan doldurularak mesotympanum oluşturuldu (Şekil 3).

Bulgular

12 kadın ve 6 erkek toplam 18 hastanın 20 kulağına timpanoplasti uygulandı. Hastalar ortalama olarak 13,4 yıl (aralık: 0,5 ile 40 yıl) önce RM olmuşlardı.

Opere edilen 18 hastanın, ortalama yaşı 40,4 yıl (aralık: 19-59 yıl), birer kulağı 2 hastanın ise iki kulağı opere edildi. Hastalar bir gün hastanede takip edildiler.

20 kulakta kolesteatoma ve inatçı granülasyon dokusu, sinüs timpaniden başarıyla diseke edildi ve timpanoplasti yapıldı.

İnatçı otoresi olan bütün hastaların hepsinde sinüs timpanide kolesteatom veya kalıcı granülasyon dokusu bulundu. Orta kulak kolestatomu ve postmastoidektomi kavitesinin rekurren kolestatomu değişkenleri ile fasiyal ridge değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Kolesteatomu tamamen kaldırılamayacak kadar derin olan si-

nüs timpani vakası yoktu.

Ameliyattan 3 ay sonra yapılan kontrollerde tüm hastalarda otore kesildi ve mesotympanum oluştu (Şekil 4).

Takip süresince kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları nüks etmedi.

İstatistik

Veri IBM istatistiksel paket sosyal bilimler v21 kullanılarak analiz edilmiştir. (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). İstatistiksel anlamlılığı bulmak için tek yönlü ANOVA testi uygulandı. $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Tartışma

Birçok otolog geniş meatoplasti, düşük fasiyal ridge ve pürüzsüz mastoid kavite elde edilmesini mastoidektominin cerrahi prensipleri olarak kabul etmişlerdir.^[4] Yüksek bırakılan facial ridge yetersiz cerrahi işlemin bir işaretidir. Bu hastaların sinüs timpanisinde kolesteatoma ve kalıcı granülasyon dokusu devam edebilir. Çalışmamızdaki olguların hepsinin sinüs timpanisinde kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokusu vardı.

Radikal mastoidektomi uygulanmasında fasiyal ridge yüksek bırakılmamalıdır.

Literatürde revizyon mastoidektomi ile ilgili yapılan çalışmalarda otore nedenleri araştırıldı. Primer cerrahinin başarısızlığına katkıda bulunan önemli faktörler, fasiyal ridge yüksekliği, stenotik meatus ve kötü şekilli kavite, kemik çıkıntısı, kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokularıdır.^[5,6] Kassenömm'un revizyon timpanomastoid ameliyatı geçirmiş 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada, önceki ameliyatın başarısız olmasının en yaygın nedenleri olarak, tegmen, sinodural açığı, retrolabyrinthine, retro facial ve mastoid uç bölgelerinde kalmış mastoid hücreler (%100), mastoid boşluğunun kenarlarından sarkan kemik çıkıntılar ve yüksek facial ridge (%98), yetersiz dar meatus (%84), kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokuları (%46), ve çıkarılmamış caput mallei (%40) bulundu.^[7] Revizyon mastoid cerrahileri esnasında mastoid boşluğadaki akıntıya katkıda bulunan, önceden kalmış veya yeniden oluşmuş hastalıkların başlıca alanları olarak, perisinüs veya sinodural açıdaki alanlar ve mastoid apeks hücreleri bulunmuştur. Bu nedenle perisinüs, perilabyrinthine ve mastoid apeks alanlarının yeterince dışı açılmalarına özel dikkat gösterilmesi gerekir.^[4-6,8]

Bizim olgularda, facial ridgenin yüksekliğinin düşürülmesi ve kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokularının orta kulak ve sinüs timpaniden çıkarılması ve kapalı bir mesotympanum oluşturulması, mastoid kavite iyileşmesi için yeterli olmuştur.

Kolesteatom ve kalıcı granülasyon dokularının çıkarılmasından sonra, tüm mastoid hücreleri araştırmaya gerek yoktur. Granülasyon dokusu ameliyattan sonra gelişir, mastoid boşluğunun boyutunu azaltır. Orta kulakta hücrelerin açılmasının nedeni, hypotympanum ve tuba auditiva'da bulunan hücrelerin mukozasını ilerleterek promontorium'un epiteliyasyonu içindir.

Hastalarımızın radikal boşlukları en geç üç ayda iyileşir ve kuru kavite elde edilir. Çok derin bir sinüs timpani durumunda kullanabileceğimiz teleskop vardı, ancak çalışmamızda otoendoskopiye gerek kalmadı.

Arriaga, östaki tüpünün hala çalıştığını gösteren protympanumda kapalı bir küçük hava boşluğu olan otore olmayan bazı hastaların radikal boşluklarını yeniden yapılandırıldığını bildirdi.^[9] Çalışmamızda, tarif ettiğimiz yöntemle sinüs timpanisinden otoresisi olan hastalarda mezotimpanı yeniden oluşturulmaya çalışıldı.

Ayrıca, ossiküloplastisi, oluşan kulak zarı oluşumunu desteklerken duymaya katkıda bulunur. Bu çalışmada bu cerrahi işlemin işitme düzeyine katkısı çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Uygulanan timpanoplasti yöntemini iyileştirmek ve işitmeye olan katkılarını araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmişlerdir.

Etik kurul: Bu çalışmanın protokolü, 05.06.2017, 2017/4 tarihinde İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Westerberg BD, Lee PK, Lukwago L, Zaramba S, Bubikere S, Stewart I. Cross-sectional survey of hearing impairment and ear disease in Uganda. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37(6).
2. Akinpelu O, Amusa Y, Komolafe E, Adeolu A, Oladele A, Ameye S. Challenges in management of chronic suppurative otitis media in a developing country. *J Laryngol Otol.* 2008;122(1):16-20.
3. Maharjan M, Bhandari S, Singh I, Mishra S. Prevalence of otitis media in school going children in Eastern Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2006;4(4):479-82.
4. Shaan M, Landolfi M, Taibah A, Russo A, Szymanski M, Sanna M. Modified Bondy technique. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(5):695-7.
5. Görür K, Ozcan C, Unal M, Vayisoğlu Y. Causes of failure in open cavity mastoidectomy. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2002;9(3):179-83.
6. Wang H-M, Lin J-C, Lee K-W, Tai C-F, Wang L-F, Chang H-M, et al. Analysis of mastoid findings at surgery to treat middle ear cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(12):1307-10.
7. Kasenömm P. Intraoperative findings of revision canal wall-down tympanomastoid surgery. *Acta oto-laryngologica.* 2013;133(8):826-32.
8. Cho Y-S, Hong SD, Chung KW, Hong SH, Chung W-H, Park SH. Revision surgery for chronic otitis media: characteristics and outcomes in comparison with primary surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(1):18-22.
9. Brackmann D, Shelton C, Arriaga MA. *Otologic Surgery E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2015.



Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri: 806 olgunun analizi

Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: Analysis of 806 cases

A. Midhat Elmacı,¹ M. İrfan Dönmez²

¹Dr. Ali Kemal Belviranlı Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Konya, Turkey

²Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Konya, Turkey

Özet

Amaç: Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri (BÜSDA) tanımı, konjenital yapısal anomaliler kullanılan bir terimdir. Prenatal ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesiyle BÜSDA, çocuk nefroloji ve üroloji vizitlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, BÜSDA tanısı ile takip edilen hastaların analizi ve bu hastalardaki renal hasar varlığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2012-2018 yılları arasında BÜSDA tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Birden fazla anomalisi olanlar (sendromik olgular vb.) çalışma dışı bırakıldı. Dosyalardan antenatal tanı varlığı, yaş, cinsiyet, görüntüleme ve sintigrafi sonuçları kaydedildi. Ultrasonografi ile takip edilen hastalarda gerektiğinde işeme sistoüretrografisi (İSUG) ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 572 erkek (%71) ve 234 kız (%29) olmak üzere toplam 806 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 2 ay ve ortanca takip süresi 16 ay olarak bulundu. Hastaların 503'ünde (%62.4) antenatal tanı mevcuttu ve 29 hastada (%3.6) prematür doğum öyküsü mevcuttu. Üst üriner sistemde en sık görülen anomaliler sırasıyla izole hidronefroz (%58.2), ektopik böbrek (%7.8) ve at nalı böbrek (%6.7) idi. Alt üriner sistemde ise primer vezikoüretal reflü (%10.9) ve megaüreteri (%1.6). Hastalardan 75 olguda (%9.3) renal skar, 53 olguda ise (%6.6) renal hipodisplazi saptandı.

Sonuç: BÜSDA'nın prenatal tanısı renal fonksiyon kaybına neden olabilecek problemlerin erken dönemde tanınması şanısını artırmaktadır. Buna rağmen hastaların ¼'ünden fazlası uzun dönemde tanı almadan kalmaktadır. BÜSDA'lı çocuklar için, uygun tanı ve tedavi ile renal hasarın ilerlemesini önlenmesi gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Anomali; antenatal; BÜSDA; konjenital; üriner sistem.

Abstract

Introduction: Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT) is a term used for a broad spectrum of congenital structural anomalies. After implementation of prenatal ultrasonography, CAKUT became an important part of pediatric nephrology and urology visits. The aim of this retrospective study is to analyze the outcomes as well as prevalence of renal damage in this group of patients.

Methods: Patients diagnosed with CAKUT between 2012 and 2018 were retrospectively reviewed. Patients with multiple anomalies (i.e. syndromes) were excluded. Presence of antenatal diagnosis, patient age, gender, imaging studies and scintigraphy results were noted. Ultrasonography was used for follow-up imaging, in addition to VCUG and DMSA when needed.

Results: There were 806 patients in our cohort (572 males and 234 females, 71% vs. 29%). Median age was 2 and median follow-up period was 16 months. Only 3.6% of the patients were prematurely born where antenatal diagnosis was present in 503 patients (62.4%). Most common anomalies in the upper urinary tract were isolated hydronephrosis (58.2%), ectopic kidney (7.8%) and horseshoe kidney (6.7%), respectively. On the other hand, primary VUR (10.9%) was the most common abnormality of the lower urinary tract. Renal scarring was observed in 75 patients (9.3%) while renal hypodysplasia was present in 53 patients (6.6%).

Discussion and Conclusion: Prenatal diagnosis of CAKUT has increased early diagnosis of problems that may lead to renal function loss. For children with CAKUT, proper diagnosis and follow-up is necessary in order to prevent renal deterioration.

Keywords: Anomaly; antenatal; CAKUT; congenital; urinary system.



Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri (BÜSDA) tanımını böbrek, toplayıcı sistem, mesane ve üretranın yapısal anormallikleri için kullanılmaktadır. BÜSDA, prenatal dönemde saptanan anomalilerin %20–30'unu oluşturur ve 1000 doğumda 3–7 sıklıkla görülmektedir.^[1] BÜSDA, hafif hidronefroz gibi asemptomatik seyredabilen bir anomaliden bilateral renal agenezi gibi hayatı tehdit eden ciddi anormalliklere kadar geniş bir yelpazededir.^[2,3] Başlıca görülen anomaliler üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), veziköüreteral reflü (VUR), konjenital megaüreter, duplike sistem, posterior uretral valv (PUV), üreterovezikal darlık (UVD), multikistik displastik böbrek (MKDB), renal agenezi veya hipodisplazi, ektopik böbrek, at nalı böbrek olarak sıralanabilir.^[2,4] Bir hastalık grubu olarak BÜSDA çocuklarda son dönem böbrek hastalığının %40–50'sinin sebebidir.^[5] BÜSDA vakalarının çoğunda etiyoloji belli değildir, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.^[5] Her ne kadar prenatal dönemdeki ultrasonografi (US) taramalarında BÜSDA tespit edilebilseyse de belli bir grup hasta tanı almadan erişkin yaşa ulaşabilmektedir.^[5]

Bu yazıda BÜSDA tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri incelenmiş ve bu vakalardaki renal hasar varlığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz çocuk nefroloji kliniğinde 2012–2018 yılları arasında BÜSDA tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Böbrek dışı anomalisi olan sendromik olgular çalışma dışı bırakıldı. Dosyalardan hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçları kaydedildi. Hidronefroz tespiti üriner US'de renal pelvis antero-posterior (AP) çapının tüm hastalarda supin pozisyonunda transvers planda ölçümü ile yapıldı ve ≥ 7 mm AP çap izole hidronefroz olarak tanımlandı. Veziköüreteral reflü için inceleme bilateral hidronefrozlu olgularda, üreteral dilatasyon varlığında, mesane anomalileri, çift toplayıcı sistem varlığı, renal parankim problemi varlığında veya izlemde ateşli idrar yolu enfeksiyonu durumunda yapılmıştır. Olgularda VUR tanısı, işeme sistoüretrografisi (İSUG) ile uluslararası reflü çalışma komitesinin kriterlerine göre konuldu. Renal agenezi, hipodisplazi, at nalı böbrek, MKDB ve ektopik böbrek tanılarında US ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi kullanıldı. Renal hipodisplazi, üriner US'de böbrek boyutunun yaşa göre $< 2SD$ (standart deviasyon) olması ve DMSA'da skar olmadan diferansiyel renal fonksiyonun $< 40\%$ olması olarak kabul edildi. Edinsel renal hasar tanısı DMSA sintigrafisinde skar varlığı ile konuldu.

Sayısal verilerin değerlendirmesinde normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm SD, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise median (minimum-maksimum) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 572 erkek (%71) ve 234 kız (%29) olmak üzere toplam 806 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 2 ay ve ortanca takip süresi 16 ay olarak bulundu. Hastaların 503'ünde (%62.4) antenatal tanı mevcuttu ve 29 hastada (%3.6) prematür doğum

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	572	71
Kız	234	29
Ortanca yaş, ay (aralık)	2	0.1–204
Ortanca takip süresi, ay (aralık)	16	2–72
Antenatal tanı	503	62.4
Prematürite	29	3.6
Renal skar	75	9.3
Renal hipodisplazi	53	6.6

Tablo 2. Hastalardaki üst üriner sistem anomalileri

	n	%
İzole hidronefroz	469	58.2
Sağ	74	15.8
Sol	335	71.4
Bilateral	60	12.8
Cerrahi	12	2.6
Renal skar	18	3.8
Ektopik böbrek	63	7.8
Sağ	29	46
Sol	34	54
Kros ektopi	4	6.3
Renal skar	8	12.7
Renal hipodisplazi	24	38.1
At nalı böbrek	54	6.7
Renal skar	8	14.8
Renal hipodisplazi	10	18.5
Renal agenezi	52	6.5
Sağ	21	40.4
Sol	31	59.6
Renal skar	1	1.9
Renal hipodisplazi	27	3.3
Unilateral	26	96.3
Bilateral	1	3.7
Renal skar	4	14.8
Multikistik displastik böbrek	21	2.6
Sağ	10	47.6
Sol	11	52.4
Renal skar	–	–
Çift toplayıcı sistem	9	1.1
Sağ	4	44.4
Sol	5	55.6
Renal skar	7	77.8

öyküsü mevcuttu (Tablo 1). Üst üriner sistemde en sık görülen anomaliler sırasıyla izole hidronefroz (HN) (%58.2), ektopik böbrek (%7.8) ve at nalı böbrek (%6.7) idi (Tablo 2). Alt üriner sistemde ise primer VUR (%10.9) ve megaüreterdi (%1.6) (Tablo 3). İzole HN grubunda 12 hastada (%2.6) cerrahi müdahale

Tablo 3. Hastalardaki alt üriner sistem anomalileri

	n	%
Veziköüretal reflü	88	10.9
Unilateral	48	54.5
Bilateral	40	45.5
Renal Skar	25	28.4
Renal hipodisplazi	19	21.6
Konjenital megaüreter	13	1.6
Unilateral	12	92.3
Bilateral	1	7.7
Renal Skar	1	7.7
Üreterosel	5	0.6
Sol	5	100
Sağ	–	–
Renal skar	2	40
Posterior uretral valv	5	0.6
Renal skar	1	20

gerekliliği olmuşken, 18 hastada (%3.8) renal skar tespit edilmiştir. VUR grubunda 48 hastada (%54.5) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve 25 hastada (%28.4) renal skar saptanmıştır.

Çalışma grubundaki 75 olguda (%9.3) renal skar, 53 olguda ise (%6.6) renal hipodisplazi saptandı. Düzenli takibi mevcut olan 415 hastanın 97'sinde (%23.4) İYE, 37'sinde (%8.9) ürolitiazis ve 12'sinde (%2.9) kronik böbrek hastalığı tespit edilmiştir.

Tartışma

Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalisi tanımı, üriner sistemin yapısal malformasyonlarını ifade eder ve çocuklarda son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.^[2,3] Prenatal US'nin son 20 yılda rutin kullanıma girmesiyle BÜSDA erken dönemde tanı alabilmekte ve hatta bir kısmına prenatal dönemde müdahale edilebilmektedir.^[2] Ancak tüm bu gelişmelere rağmen BÜSDA'nın önemli bir kısmı tanı almadan erişkin yaşa ulaşabilmektedir.^[3] Çalışmamızda hastaların %62.4'ü antenatal dönemde tanı almıştır. Bunun en muhtemel sebebi hastanemizin bir kadın hastalıkları doğum ve çocuk hastanesi olmasıdır. Antenatal takip ve postnatal yönlendirmenin önemi burada ortaya çıkmaktadır.

Üriner sistem dilatasyonu en sık rastlanılan BÜSDA olup tüm gebeliklerin %1–2'sinde görülmektedir.^[6,7] Prenatal dönemde saptanan HN'nin büyük bir kısmında (%50–88) postnatal dönemde önemli bir patoloji saptanmazken (geçici/fizyolojik HN), kalan grubun %10–40'lık kesiminde ürolojik anomaliklerin erken ortaya çıkabilmektedir.^[8] İzole HN, ureter dilatasyonunun eşlik etmediği hidronefroz olarak tanımlanır ve prenatal dönemde saptanan olguların çoğu bu şekildedir.^[6] Bizim serimizde hastaların %52.8'inde izole HN mevcuttu. HN'de böbrek hasarı ve cerrahi müdahale HN'nin derecesi ile yakından ilgilidir. Uzun dönem takip edilen hasta grubunda büyük bir kısmının spontan remisyona uğradığı veya stabil kaldığı gözlemlenmiştir.^[9–12] Ancak başlangıçta ciddi HN olan olgu-

ların %7.5–28'inde cerrahi müdahale gerekebilmektedir.^[13,14] Tüm hasta grubumuzda cerrahi müdahale gerekenlerin oranı %2.6, renal hasar oranı ise %3.8 olarak bulunmuştur.

BÜSDA içinde VUR, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve böbrek hasarı gelişimi açısından en önemli anomalilerden birisidir. Tekrarlayan ateşli İYE, renal parankim hasarı ve bunun sonucunda proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığının başlıca sebebidir.^[15] Çalışmamızda hastaların %10.9'unda VUR saptanmış olup bunların %28.4'ünde renal skar ve %21.6'sında renal hipodisplazi vardı.

Reflü nefropatisinin konjenital mi yoksa kazanılmış mı olduğu konusu hala tartışmalıdır. Prenatal VUR tespit edilen ve İYE öyküsü olmayan hastaların sintigrafisinde, %30 oranında renal skar tespit edilmiştir ve bu da renal hasarın etiolojisinde İYE'nin rolü hakkında şüpheleri artırmaktadır.^[16] Son zamanlarda kabul gören genel görüş, renal skarın anormal böbrek gelişimi (displazik böbrek) ile konjenital yada piyelonefrit ile ilişkili renal hasar ile sonuçlanan kazanılmış olabileceğidir.^[17] Hastaların takibinde İYE 48 hastada (%54.5) saptanmıştır. Ayrıca skarlı hastaların %52'sinde, renal hipodisplazi saptanan hastaların %73.7'sinde İYE tespit edilmemiştir. Bulgularımız VUR'a bağlı renal hasarın konjenital olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Renal hipodisplazi böbrek boyutu ve nefron sayısında azalma veya anormal renal parankim ile karakterizedir. Sıklığı 400 canlı doğumda 1 olup unilateral veya bilateral olabilir. Özellikle bilateral görüldüğünde erken dönemde böbrek yetmezliği ile sonuçlanır.^[4] VUR'a bağlı renal skar ve böbrekte küçülme olabileceği için bu durumun primer renal hipodisplaziden ayırımı yapılmalıdır. BÜSDA hastaların uzun dönem takibinde renal hipodisplazi, son dönem böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.^[17] Çalışmamızda hastaların yalnızca %3.3'ünde renal hipodisplazi mevcuttu ve bunların sadece 1'inde bilateraldi.

BÜSDA olgularının uzun dönem takibi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Böbrek büyüklüğü ve sayı anomalilerini içeren 312 hastanın takibinde 30 yaşına kadar 58 hasta diyaliz tedavisine başlamıştır. Bu çalışmada diyaliz tedavisine başlamak için risk faktörü olarak soliter böbrek ve PUV ilişkili renal hipodisplazi varlığı rapor edilmiştir.^[17] Avrupa Böbrek, Diyaliz ve Transplantasyon derneğinin (ERA-EDTA) verilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada BÜSDA ilişkili son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile kontrol grubunda renal replasman tedavisine başlama yaşı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada BÜSDA'ya bağlı SDBH görülme sıklığı erişkinlerde çocuklara göre daha fazla bulunmuştur.^[18] Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı %2.9 gibi düşük oranda bulunmuştur. Bunun sebebinin kısa takip süresi olması muhtemeldir.

Sonuç olarak, prenatal dönemdeki takip ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen BÜSDA tanısı gözden kaçabilmektedir. Postnatal dönemde hastaların klinik takibinin düzenli yapılması ve ileri inceleme gereken olguların erken tespit edilmesi gerekir. Geniş bir yelpazede klinik bulgu verebilen BÜSDA'da, kişiye özgü takip ve tedavi ile kalıcı renal hasar riski en aza indirilebilir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, et al. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Archives of gynecology and obstetrics* 2002;266:163-7.
2. Uy N, Reidy K. Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Pediatr Genet* 2016;5:51-60.
3. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011;26:353-64.
4. Shapiro E TS. Anomalies of upper urinary tract. In: al. WAJe, editor. *Campbell-Walsh Urology Book*. 11th ed ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p. 2975.
5. Capone VP, Morello W, Taroni F, et al. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci* 2017;18.
6. Yamacake KG, Nguyen HT. Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013;28:237-43.
7. Elmacı AM, Akın F. Konjenital böbrek ve üriner kanal anomali bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Dicle Tıp Derg* 2014;309-12.
8. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10:982-98.
9. Longpre M, Nguan A, Macneily AE, et al. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis. *J Pediatr Urol* 2012;8:135-9.
10. Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1727-34.
11. Braga LH, McGrath M, Farrokhhyar F, et al. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilatation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal Hydronephrosis. *The Journal of urology* 2017;197:831-7.
12. Elmacı AM, Donmez MI. Time to resolution of isolated antenatal hydronephrosis with anteroposterior diameter \leq 20 mm. *Eur J Pediatr* 2019;178:823-8.
13. Yang Y, Hou Y, Niu ZB, et al. Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 2010;45:1701-6.
14. Dias CS, Silva JM, Pereira AK, et al. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology* 2013;190:661-6.
15. Mattoo TK MR. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In: Avner ED HW, Niaudet P, Yoshikawa N, editor. *Pediatric nephrology*. Berlin: Springer; 2009. p. 1311-28.
16. Mathew R MT. Vesicoureteral Reflux. In: Geary DF SF, editor. *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 499-525.
17. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009;76:528-33.
18. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:67-74.



Adölesanlarda kemik mineral dansite ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of bone mineral density measurement results in adolescents

✉ Murat Konak,¹ ✉ Handan Alp²

¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Kliniği, Konya, Turkey

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Turkey

Özet

Amaç: Adölesan yaşta çocuklarda hızlı büyümeye bağlı ihtiyacın artması, sosyoekonomik durum, iklim, yetersiz kalsiyum ve vitamin D alımı, yetersiz güneşlenme ve fiziksel aktivitenin etkisi ile vitamin D eksikliği oluşmakta, bu durum önemsenmediğinde çocukların erişkin yaşta kemik sağlığını olumsuz etkilemekte, osteoporoz/osteomalaziye zemin hazırlamaktadır. Biz çalışmamızda adölesan çocuklarda kemik mineral yoğunluğunu ve etkileyebilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında şikayeti olmayan, yaşları 13–17 arasında, farklı sosyoekonomik düzeyde öğrencilerinden rastgele örneklem yöntemi ile vakalar alındı. Kronik hastalığı olan veya kemik, kalsiyum, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Demografik verileri ve kemik sağlığı ile ilişkili subklinik şikayetleri sorgulanıp kaydedildi. Serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon ve kalsidiol değerleri ve kemik mineral dansitesi ölçümü yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 198'i (%57.7) erkek, 145'i (%42.3) kızdı. Olguların yaş ortalaması 15,44±1,28 yıldı. Z-skoruna göre ilkbaharda olguların 39'unda (%11,4), sonbaharda 17'sinde (%7) osteoporoz tespit edildi. İlkbaharda olgularda %17.7 vitamin D <10 ng/ml, %72 oranında vitamin D <20 ng/ml idi. Yaz sonunda ise bu düzeyler sırasıyla %1.6 ve %41.1 idi. Vitamin D eksikliği kışın kızlarda erkeklerden 9 kat daha sık görülmekteydi. Kemik mineral dansitesi ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KMD normal olanların vücut kitle indeksleri daha yüksek, P ve ALP düzeyleri daha düşüktü (p<0.05). Osteoporotik Z-skoruna sahip grupta %17.9 oranıyla kemik ve eklem ağrısı en sık ve eşit oranda mevcuttu.

Sonuç: Sağlıklı görünen ve belirgin yakınması olmayan adölesanlarda yaklaşık %30 oranında kemik mineral dansite içeriğinin azalmış olarak tespit edilmesi ve beraberinde %72 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmesi bu problemin ciddiyetini göstermekte-

Abstract

Introduction: In adolescents, vitamin D deficiency occurs due to the increase in need owing to rapid growth, socioeconomic status, climate, insufficient calcium and vitamin D intake, insufficient sunbathing and physical activity. This situation negatively affects the bone health of children in adulthood and paves the way for osteoporosis/osteomalacia. In this study, we aimed to evaluate bone mineral density and the factors that may affect it in adolescent children.

Methods: Study has been conducted on three different district schools in Erzurum which have different socioeconomic status. Subjects aged between 13 and 17 from different socioeconomic status were chosen randomly between April 2008 and October 2008. None of subjects had medical complaints. Students with chronic diseases or history of drug use which associated with vitamin D metabolism were excluded. 343 and 246 adolescents were admitted to study in spring and autumn respectively.

Results: 198 of subjects (57.7%) were male and 145 (42.3) were female. Average age was 15.44±1.28. In spring, vitamin D deficiency was detected in 17.7% and vitamin D insufficiency was detected in 72% of subjects. At the end of summer these rates were 1.6% and 41.1% respectively. According to the Z score, osteoporosis was detected in 39 (11.4%) of the cases at the end of winter and 17 (7%) at the end of the summer. In winter vitamin D insufficiency was 9 times more common in girls than boys. The most important factors associated with vitamin D levels were physical exercise and sunlight exposure durations. There was no significant relevance detected between vitamin D levels and bone mineral density (BMD). At BMD, in winter, 11.4% showed osteoporosis, 20.1% showed osteopenia and 68.5% were normal. Most common complaint was joint and muscle pain in subjects with osteoporosis.

Discussion and Conclusion: In adolescents who appear healthy and have no significant complaints, 30% decrease in BMD content and 72% vitamin D deficiency indicate the severity of this problem. The



dir. Halk sağlığı sorunu olan osteoporoz ve vitamin D yetersizliği gibi hastalıkların önlenmesi için de aileler ve adölesanların bilgilendirilmesi ve bu durumda korunmak için gerekli beslenme, güneşlenme ve fiziksel aktivitenin önemi anlatılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Adölesan riketsi; D vitamini yetersizliği; kemik dansitometrisi; osteoporoz; subklinik vitamin d eksikliği.

Adölesan dönemi kemikte yeniden biçimlenme ve büyümenin görüldüğü en kritik dönemdir. Bu dönemde kemik mineral kitlesi hızlı ve sürekli artar. Büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kitlesi olarak tarif edilen “doruk” kemik kitlesinin (DKK) %57’si pubertal dönemde kazanılır.^[1,2] Pubertenin bitimiyle giderek azalır ve 18 yaşında erişkin kemik kütlelerinin %90’ına ulaşılır.^[1] DKK, normal büyüme ve gelişme sırasında kazanılan en yüksek kemik mineral dansitesi (KMD)’dir. DKK’ne ulaşmaya kadar KMD artar. DKK’ne ulaşıldıktan sonra kemik kaybı başlar ve hayatın sonuna dek devam eder.^[1-3] Bu nedenle geç adölesan dönemde ulaşılan DKK’nin, erişkin dönemdeki osteoporozun ana belirleyicisi olduğu bildirilmektedir.^[1,4] KMD’nin düşüklüğü yaşamın her safhasında ciddi kırık riskiyle beraberdir.^[1,5] KMD’yi belirleyen faktörler ise genetik, hormonal durum, fiziksel aktivite ile Ca ve vitamin D yeterliliğidir. Hızlı büyümeyle birlikte olan pubertede metabolik ihtiyacın artması, yetersiz vitamin D alımı, çeşitli sebeplerden fiziksel aktivite azlığı, hava kirliliği, televizyon ve bilgisayar başında geçirdikleri sürelerin artması, kapalı mekanlarda daha çok zaman geçirmeleri, deri kanseri riski nedeniyle yüksek faktörlü güneş kremlerinin kullanımının artması ve yeterli oranda güneş ışını alamama sonucu “adölesan riketsi” görülebilmektedir.^[1,6,7]

Osteoporoz, kemik dokunun mikromatriksinde bozulma ve kemik kütlelerinde azalma ile karakterize olan ve kırık oluşumuna yatkınlık yarattığı bilinen multifaktöriyel, kompleks bir hastalıktır.^[3] Osteoporozda kemik yıkımı, kemik yapımından daha hızlı ve fazla olmakta dolayısıyla kemik kütlelerinin kaybı ile sonuçlanmaktadır.^[8] Bu hastalıkta kemik mineralinin matrikse oranı normaldir ama daha az kemik vardır. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets yada osteomalazide ise kemik hacmi normaldir, kemik matriksin mineralizasyonunda defekt vardır.^[5]

Kemik kitlesi (kemik mineral içeriği) hem kemiğin boyutuna hem de yoğunluğuna bağlıdır. Dual energy X-ray absorpsiyometri (DEXA), kemik kütlelerini yüksek doğrulukta ölçen, invaziv olmayan ve çok düşük radyasyon yayan bir tekniktir.^[8] Çocuklarda KMD, önerilen değerlere göre standart deviasyon skorları şeklinde belirtilir ve Z-skorları kemik kütlelerinin ölçülmesinde kullanılmaktadır.^[5]

Bu çalışmada, bölgemizdeki adölesanlarda KMD ölçüm düzeylerini ve ilişkili olabilecek faktörleri göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Erzurum İl Merkezindeki okullarda, Nisan–Mayıs 2008 (kış sonu) ile Eylül–Ekim (yaz sonu) 2008 tarihleri arasında, yaşları 13–17 yıl arasında olan sağlıklı öğrencilerde yapıldı. Ata-

importance of nutrition, sunbathing and physical activity for families and adolescents should be explained to prevent diseases such as Osteoporosis and vitamin D deficiency which is a serious public health problem.

Keywords: Adolescent rickets; vitamin d insufficiency; bone mineral density; osteoporosis; subclinic vitamin D deficiency.

türk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 14.03.2007 tarih ve 2/7 karar no ile onaylandı.

Olgular bölgedeki okullardan yaş ve cinsiyete göre tabakalı örnekleme belirlendi. Öğrencilerin sosyodemografik bilgileri, beslenme alışkanlıkları, güneşe maruziyet, fizik aktivite durumlarını sorgulayan anket ile sorgulandı. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek vitamin D, Ca, antikonvülsan, kortikosteroid, heparin ve östrojen türevi ilaç kullananlar ile kronik karaciğer, böbrek, endokrin ve gastrointestinal sistem hastalıkları olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmayı kabul eden 369 olgudan 26 tanesi kullandıkları ilaç, takip edildikleri hastalık, sevk problemleri ve eksik bilgileri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma kış sonunda toplam 343 olgu (145 kız, 198 erkek) ile başladı ancak yaz sonundaki aşamaya 97 olgu kendilerinden kaynaklanan nedenlerle devam etmedi ve 246 olguyla tamamlandı. Hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

Olguların fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlıkları ve boyları uygun şekilde ölçülüp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Olguların puberteleri Tanner evrelemesine göre yapıldı.

Tüm olgularda biyokimyasal olarak serumda Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen Fosfat (ALP), Parathormon (PTH), 25 Hidroksi vitamin D (25 (OH) D) ve düzeyi çalışıldı. Bu tetkikler kış ve yaz sonu dönem de tekrarlandı. Nükleer Tıp laboratuvarında KMD’leri ölçüldü. KMD’nin değişimini görmek için yaz sonu değerlendirilmedi tekrarlandı.

Serum 25(OH)D düzeyi

DPC Gamma-C12 (DPC Cirrus Inc. A subsidiary of Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA 90045 USA) cihazı ile BioSource 25OH-Vit.D3-Ria-CT Kit (BioSource Europe S.A. Rue de l’Industrie, 8, B-1400 Nivelles, Belgium.) kitleri kullanılarak 2 saat oda ısısında inkübasyondan sonra ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Serum 25(OH)D₃ vitamin düzeyi 10 ng/ml altında olanlar vitamin D eksikliği; 10 ile 20 ng/ml arası olan olgular ise vitamin D yetersizliği olarak kabul edildi.^[9] Son dönemde yapılan çalışmalar ile tanımların sırası ile <20 ng/ml, 20–30 ng/ml olması ve vitamin D için normal değer >30 ng/ml üzerindeki değer olduğu vurgulanmıştır.^[8]

Serum parathormon düzeyi

İmmulite 2000 marka (Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA 90045 USA) hormon analizöründe orijinal kitler kullanılarak solid faz iki yönlü chemiluminescent (immunoassay) yöntemi kullanılarak 60 dk inkübasyon süresi ile ölçüldü.

Tablo 1. Değişkenlerin mevsimlere göre dağılımı

Değişkenler	İlkbahar (n=343) Nisan		Sonbahar (n=246) Ekim		p
	n	%	n	%	
Yaş (yıl)		15.4±1.3		15.4±1.3	>0.05
Boy (cm)		161±10.3		161.8±10.7	>0.05
Kilo (kg)		55.1±10.5		54.9±10.7	>0.05
VKİ (kg/m ²)		21±2.8		20.8±2.8	>0.05
SES					
Düşük	112	32.7	82	33.3	
Orta	129	37.6	95	38.7	>0.05
Yüksek	102	29.7	69	28.0	
Fiziksel aktivite (dk/gün)					
<15 dk	163	47.5	25	10.2	
<15-60 dk	115	33.5	80	32.5	0.00
>60 dk	65	19.0	141	57.3	
Günde ortalama açık havada geçirilen süre (dk/gün)		66.5±30.6		100.7±29.4	0.00
Güneşlenme zamanı (dk/gün)		55±27.8		96.3±34.8	0.00
Hafta sonu açık havada geçirilen süre (dk/gün)		70.4±31.6		104.1±26.3	0.00
Ca alımı (mg/gün)		368±120		388±125	>0.05
Pubertal durum					
Taner 3-4	231	67.3	172	69.9	>0.05
Taner 5	112	32.7	74	30.1	
KMD (Z-skoru g/cm ²)					
Osteoporoz (<-2)	39	11.4	17	7.0	
Osteopeni (>-2-<-1)	69	20.1	47	19.3	>0.05
Normal (>-1)	235	68.5	179	73.7	

VKİ: Vücut kitle indeksi; SES: Sosyoekonomik seviye; KMD: Kemik mineral dansitesi.

Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum Parathormon normal değeri 12-65 pg/ml olarak kabul edildi.

3.3. Nükleer tıp görüntülemeleri

KMD ölçümü için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında; DEXA yöntemi ile çalışılan Hologic QDR 4500 Elite marka cihazı kullanıldı. Trabeküler kemikler değerlendirilmek istenildiğinden olguların tümünde ön-arka spinal kemik mineral dansitesi L1-L4 düzeyinden DEXA yöntemiyle ölçüldü. Her yaş ve cinsiyet için Türk çocuklarının normal değerlerine^[10] göre değerlendirilerek Z skorları belirlendi.

Z skoru: Hastanın KMD değeri - yaş ve cinsiyete göre olması gereken KMD Standart Sapma

Verilerin değerlendirilmesi

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Science) 11.5 paket programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Parametreler ortalama ve standart sapma cinsinden ifade edildi. İstatistiksel analizler yapılırken Chi-square, t testi, varyans analizi (ANOVA), Kruskal Wallis H, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Parametreler arası ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Elde edilen p değerleri 0.05'ten büyük ve eşit olduğu durumlarda anlamsız, küçük olduğu durumlarda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kış sonunda dahil edilen 343 vakanın 198'i (%57.7) erkek, 145'i (%42.3) kızdı. Erkek/kız oranı 1.3 idi. Vakaların yaş ortalaması 15,44±1,28 yıl idi. Olguların demografik verileri Tablo 1'de gösterildi.

Çekilen kemik mineral dansitometrisinde Z-skoruna göre kış sonunda olguların 39'unda (%11.4), yaz sonunda 17'sinde (%7) osteoporoz tespit edildi (Tablo 1). Olguların ilkbaharda ortalama Z skoru KMD -0.44±1.3 gr/cm², sonbaharda -0.11±1.3 gr/cm² idi.

Vitamin D düzeyi ile KMD arasındaki ilişki

Vakaların ilk değerlendirilmesinde 35'inde (%10.2) vitamin D düzeyi normal olarak değerlendirilirken, 308'inde (%89.2) vitamin D düzeyi <20 ng/ml idi. Vitamin D eksikliğinin ve yetersizliğinin kızlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü tespit edildi (p<0.05) (Tablo 2). Vitamin D normal düzeyi >30 ng/ml olarak alınması durumunda her iki dönemde de hiçbir olgunun nor-

Tablo 2. Mevsimlere ve cinsiyete göre D vitamini düzeyleri

Cinsiyet	İlkbahar D vitamini (ng/ml)									Sonbahar D vitamini (ng/ml)								
	Eksiklik		Yetersizlik		Normal		Toplam		p	Eksiklik		Yetersizlik		Normal		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%	
Kız	53	36.5	90	62.1	2	1.4	145	42.3	<0.05	4	4.2	70	73.6	21	22.2	95	38.6	<0.05
Erkek	8	4.0	157	79.3	33	16.7	198	57.7	<0.05	0	0	31	20.5	120	79.5	151	61.4	<0.05
Toplam	61	17.7	247	72.0	35	10.3	343	100	<0.05	4	1.6	101	41.0	141	57.4	246	100	<0.05

Tablo 3. Olguların kemik dansitometrisi ile ilişkili parametreleri

Değişkenler	KMD (gr/cm ²)							
	Kız				Erkek			
	Oseoporoz	Osteopeni	Normal	p	Oseoporoz	Osteopeni	Normal	p
VKİ (kg/m ²)	20.1±2.8	20.4±3.1	21.6±3.1	0.06	19.9±2.4	19.7±2.4	21.3±2.6	0.00
Ca (mg/dl)	9.7±0.4	9.8±0.5	9.9±0.4	0.25	9.7±0.3	9.8±0.3	9.8±0.4	0.20
P (mg/dl)	4.2±0.7	4.2±0.6	3.9±0.5	0.02	4.6±0.5	4.4±0.6	4.2±0.6	0.00
ALP (U/L)	180.9±9	179.6±178	135.8±7	0.08	338.4±103	258.3±112	219.7±104	0.00
VIT D (ng/ml)	11.6±2.9	12.3±4.1	11.3±3.1	0.28	15.9±5.4	15.6±3.6	17.1±4.1	0.11
PTH (pg/ml)	48.5±15.1	68.7±58.9	54±30.9	0.12	58.1±19.2	53.7±23.7	52.1±25.1	0.49

KMD: Kemik mineral dansitesi; VKİ: Vücut kitle indeksi; P: Fosfat; ALP: Alkalen fosfat; PTH: Parathormon.

mal değere sahip olmadığı görüldü. Mevsimlere ve cinsiyete göre olgularda tespit edilen vitamin D düzeyleri Tablo 2'de gösterildi.

Kış sonunda KMD ölçümünde z-skoruna göre vakaların 39'unda (%11.4) osteoporotik düzey mevcuttu ve bunların 8 (%13.1) tanesinde vitamin D eksikliği, 25 (%10.1) tanesinde vitamin D yetersizliği, 6 (%17.1) tanesinde vitamin D düzeyi >20 ng/ml idi. 69 (%20.1) vakada z-skoruna göre osteopeni vardı ve bunların 12 (%19.7) tanesinde vitamin D eksikliği, 52 (%21.1) tanesinde vitamin D yetersizliği, 5 (%14.3) tanesinde vitamin D düzeyi normaldi.

İlkbaharda KMD normal olanların ortalama vitamin D seviyesi 14.7±4.7 ng/ml idi. Osteoporoz değerine sahip olanların 14.6±5.2 ng/ml olarak saptandı. Sonbaharda sırasıyla bu ortalamalar 20.4±5.9 ng/ml ve 20.7±5.1 ng/ml olduğu görüldü. Her iki dönemde de z-skoruna göre olguların vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Yaz sonundaki değerlendirmede vitamin D eksikliği olanlarda osteoporoz ve osteopeni tespit edilmedi. Vitamin D değeri >20 ng/ml olanların %6.4'ünde osteoporoz, %16.4'ünde osteopeni tespit edildi. Her iki dönemde de vitamin D düzeylerine göre KMD'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Cinsiyete göre kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki

Kızların ortalama KMD değeri kış ayında -0.38±1.24, yaz sonunda -0.13±1.27 olarak ölçüldü. Erkeklerde ortalama KMD değeri

kış ayında -0.44±1.35, yaz sonunda -0.10±1.27 olarak ölçüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Kış sonunda kızlarda osteoporoz 12 (%8.3), osteopeni 35 (%24.1) ve 98 (%67.6) oranında görülmekteydi. Erkeklerde osteoporoz 27 (%13.6), osteopeni 34 (%17.6) ve 138 (%69.2) oranında görüldüğü tespit edildi. Yaz sonunda kızlarda osteoporoz 6 (%6.4), osteopeni 19 (%20.2) ve 69 (%73.4) oranında görülmekteydi. Erkeklerde osteoporoz 11 (%7.4), osteopeni 28 (%18.8) ve 110 (%73.8) oranında görüldüğü tespit edildi.

Kemik dansitometrisi ile ilişkili parametreler

KMD normal olanların BMI'i daha yüksek, P ve ALP düzeyleri daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 3). Kızlarda KMD değerine göre grupların değerlendirmesinde BMI, Ca, ALP, vitamin D ve PTH değerleri açısından anlamlı fark yokken, P değeri KMD normal olan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 3).

Şikayetlerle KMD düzeylerinin değerlendirilmesinde; osteoporotik Z-skoruna sahip grupta %17.9 oranıyla kemik ve eklem ağrısı en sık ve eşit oranda mevcuttu. %12.8 kas ağrısı ve %2.6 kırık bulunuyordu. Osteopenik grupta %10.1 oranıyla en sık şikayet kas ağrısıydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Tartışma

Adölesan dönemi erişkin kemik sağlığı bakımından kritik bir dönemdir. Bu dönemde hızlı kemik gelişimi nedeniyle vitamin

Tablo 4. KMD ile şikayetler arasındaki ilişki

	KMD						p	Toplam
	<-2 osteoporoz		-2_-1=osteopeni		>-1=normal			
	n	%	n	%	n	%		
Kemik ağrısı								
Hayır	32	82.05	65	94.2	209	88.9	0.14	306
Evet	7	17.9	4	5.8	26	11.1		37
Kas ağrısı								
Hayır	34	87.2	62	89.8	207	88.1	0.89	303
Evet	5	12.8	7	10.2	28	11.9		40
Eklemler ağrısı								
Hayır	32	82.1	63	91.3	211	89.8	0.29	306
Evet	7	17.9	6	8.7	24	10.2		37
Kırık								
Hayır	38	97.4	69	100	232	98.7	0.47	339
Evet	1	2.6	0	0	3	1.3		4
Ellerde titreme								
Hayır	39	100	68	98.52	235	100	0.13	342
Evet	0	0	1	1.4	0	0		1

KMD: Kemik mineral dansitesi.

D eksikliği riski artmaktadır.^[1,2,8,11] Pubertede büyüme atağı ile birlikte kemik kütlelerinde görülen artış, beraberinde artan Ca ve vitamin D ihtiyacını da doğurur.^[12] Adölesan dönemdeki kız çocuklarının ve genç kadınların vitamin D alımlarının, genç erişkinlik dönemlerinde ölçülen kemik mineral yoğunlukları ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmektedir.^[13] Finlandiya'da 178 sağlıklı adölesanın %61.8'inde vitamin D düzeyi, PTH'u normal sınırlarda tutmak için sınır değer olan 16 ng/ml'nin altında saptanmış ve vitamin D düzeyi düşük olanların tamamında ön kol kemik mineral KMD düşük bulunmuştur.^[2,8,14] Kristinsson ve arkadaşları^[15] ise 16–20 yaşlarındaki sağlıklı kız çocuklarında serum kalsidiol düzeyleri ile KMD arasındaki ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir.

Siddiqui ve arkadaşları^[6] Suudi Arabistan'da %81, gelişmiş ülke olmalarına rağmen Sullivan ve arkadaşları^[16] 2005'te Amerika'da yaptıkları çalışmada %48 vitamin D eksikliği rapor ettiler. Hatun ve arkadaşları ise 89 adölesan kızda %43 vitamin D yetersizliği, %21.3 vitamin D eksikliği bildirmişlerdir.^[17] Bizim çalışmamızda Türkiye'nin doğusunda, karasal iklime ve 39° enleme sahip Erzurum'da adölesan çocuklarda vitamin D düzeyinin kış döneminde ciddi düşük seviyelere indiğini gösteren çalışmalarla uyumlu olarak^[18,19] kış sonu değerlendirmede hem eksiklik-yetersizlik oranı çok yüksekti hem de vitamin D ortalama değerleri yaz sonu değerlere kıyasla anlamlı oranda düşüktü ($p<0.05$). Her iki dönem de de şayet vitamin D normal değeri >30 ng/ml olarak kabul edilmesi durumunda hiçbir olguda normal değer tespit edilmeyecekti.^[8]

Adölesan dönemde fiziksel aktivite ile femur boynu ve lomber bölge KMD'nin arttığı bilinmektedir.^[20] Bu nedenle kemik turnoverinin hızlandığı puberte döneminde yapılan fiziksel akti-

vite önem kazanmaktadır. Olgularımızda kışın fiziksel aktivite süresi açısından <15 dk olanlar %47.5, >60 dk olanlar %19 idi. Yaz sonunda sırasıyla %10.2 ve %57.3 idi. Kış sonu ile yaz sonu fiziksel aktivite süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$) ve yaz aylarında fiziksel aktivite süreleri artıyordu. Her iki mevsimde de erkeklerin fiziksel aktivite süreleri kızlarınkinden istatistiksel olarak önemli oranda yüksekti ($p<0.05$).

Hatun ve arkadaşları^[17] subklinik vitamin D eksikliği tespit ettikleri vakaların boylarının daha kısa olduğunu belirttiler ve uzun süre vitamin D eksikliğine maruz kalmanın boyun daha kısa olmasına neden olabileceğini öne sürdüler. Olgularımızda bu çalışmaya benzer şekilde boy açısından; her iki dönemde de vitamin D düzeyi normal olanların boyu eksik ve yetersiz olanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazlaydı ($p<0.05$).

Adölesanda normal kemik mineralizasyonu için gerekli olan vitamin D düzeyi tartışmalıdır.^[21] Olgularımızda ölçülen kemik mineral dansitometrisinde Z-skoruna göre ilkbaharda olguların %11.4'ünde osteoporoz, %20.1'inde osteopeni tespit edildi. Bizim olgularımızda her iki dönemde de z-skoruna göre olguların vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Outila ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise vitamin D'nin <16 ng/ml olduğu değerlerde KMD'nin azaldığını saptadılar.^[14] Diğer bir çalışmada ise kemik mineralizasyonunun korunması için vitamin D değerinin 20 ng/ml üzerinde olması gerektiğini tespit edildi ve KMD'nin yaş ve puberte arttıkça arttığı saptandı.^[22] Çalışmamızda vitamin D ile KMD arasında korelasyon saptanmadığından KMD'ini etkileyen vitamin D değeri hakkında bilgi edinilemedi. Benzer olarak Türkiye, Amerika, Lübnan ve Hindistan da yapılan çalışmalarda da

vitamin D ile KMD arasında korelasyon saptanmadığını rapor edildi.^[17,23-25] Ayrıca direkt olarak vitamin D düzeyi ile kemik kütle ölçümünün doğru bir şekilde korole edilemeyeceği ileri sürülmüştür.^[21] Farklı bir çalışmada ise çocuk ve genç erişkinlerin KMD'ne vitamin D yetersizliği değil de Ca alınımının azlığı etkili olduğu gösterilmiştir.^[26]

Erkeklerde kemik mineral dansitesi normal olanların PTH değeri osteopeni ve osteoporotik düzeye sahip olanlarınkinden daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). KMD normal olanların BMI'i daha yüksek ve P ve ALP düzeyleri daha düşüktü ($p<0.05$). Kızlarda KMD değerine göre grupların değerlendirmesinde BMI, Ca, ALP, PTH ve DPD değerleri açısından anlamlı fark yoktu. P değeri ise KMD normal olan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$) Yapılan birkaç çalışmada da düşük vitamin D değerinin düşük KMD, yüksek PTH ve yüksek kemik turnover markırlarıyla ilişkili olduğunu tespit edildi.^[9,27]

Olgularımızda puberte evresine göre vitamin D ortalama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Vitamin D eksikliği görülme oranı ise puberte evresi artıkça istatistiksel olarak anlamlı yükseliyordu ve evre 5'te diğer iki grubun toplamından daha fazla yüzdeye sahipti ($p<0.05$). Zeghoud ve arkadaşları^[28] serum vitamin D düzeyi düşüklüğünün IV-V Tanner puberte evresine sahip olan adölesanlarda daha yüksek oranlarda (%38) olduğunu tespit etmişlerdir. Van'da yapılan çalışmada ise vitamin D yetersizliği olan olguların en sık (%70) puberte evre IV'te olduğunu, Narchi ve arkadaşları adölesan riketsli 21 vakanın tamamının Tanner II ile IV pubertal evrede olduklarını bildirmişlerdir.^[29]

Rikets ve vitamin D eksikliği olan olgular semptomatik ve asemptomatik olabilirler. İran'da 2003 yılında yapılan çalışmada herhangi bir şikayeti olmayan olgular değerlendirildiğinde %10.2 oranında vitamin D eksikliği %8.6 oranında hipokalsemi tespit etmişlerdir.^[30] Bizim olguların %37'sinin şikayeti vardı. Bu şikayetleri içinde en sık görüleni nonspesifik şikayetlerdi (%35.2). Kas ağrısı %31.3, eklem ağrısı ise %29.1 oranında gözlemlendi. Suudi Arabistan'dan Abdullah MA, rikets tespit edilen adölesanlarda FM bulgusu olmadığını ancak en sık şikayetin özellikle alt ekstremitelerde ağrı ve sızı olduğu belirtildi.^[31] Çalışmamızda vitamin D eksikliği çok sık görülmesine rağmen kırık şikayeti olan olgu yoktu. Benzer şekilde 2008'de Amerika'da 85 primer ve sekonder ostoporoz ve osteopenili çocuk da vitamin D düzeyi ile kırık görülme hızı arasında ilişki saptanmamıştır.^[25]

Sonuç olarak, güneşli bir coğrafyaya sahip olmamıza rağmen kış mevsimleri uzun ve soğuk geçen bölgemizde sağlıklı görünen ve yakınması olmayan adölesanlarda yaklaşık %30 oranında kemik mineral dansite içeriğinin azalmış olarak tespit edilmesi ve beraberinde %72 gibi büyük kısmında vitamin D yetersizliği, %17.7 oranında vitamin D eksikliği tespit edilmesi bu problemin ciddiyetini göstermektedir. Zirve kemik kitlesinin önemli oranının kazanıldığı bilinen adölesan döneminde kızlar başta olmak üzere tüm adölesanlara kemik mineral içeriğini güçlendirici önlemler ve vitamin D profilaksisi gerekliliği görülmektedir. Ciddi bir halk sağlığı sorunu olan Osteoporoz

ve vitamin D yetersizliği gibi hastalıkların önlenmesi için de aileler ve adölesanların bilgilendirilmesi ve bu durumda korunmak için gerekli beslenme, güneşlenme ve fiziksel aktivitenin önemi anlatılmalıdır. Bu durumla mücadele için bir sağlık politikası oluşturulmalı ve gelecek nesillerin sağlığı korunmaya çalışılmalıdır.

Çıkar çatışması: yazarların açıklanması gereken herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek: Bu çalışma için herhangi bir fon alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and Bone Health in Childhood and Adolescence. *Calcif Tissue Int* 2013;92:140-150.
2. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2003; 32: 39-63.
3. Ahmadieh H, Arabi A. Vitamins And Bone Health: Beyond Calcium And Vitamin D. *Nutr Rev*. 2011 Oct;69(10):584-98.
4. Heaney RP, Abrams S, Hughes DB et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11:985-1009.
5. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in Childhood: Bone density of children in health and disease. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:817-32.
6. Siddiqui AM, Hayat ZK. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2007; Vol. 28 (3): 441-444
7. Das G, Crocombe S, Mcgrath M, Berry JL, Mughal M Z. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 2006;91:569-572.
8. Saggese G, Vierucci F, Boot AM et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*, 2015;174(5), 565-576.
9. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1039-44.
10. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
11. Richardson JP. Vitamin D deficiency – the once and present epidemic. *Am Fam Physician* 2005;71:241-242.
12. Guillemant J, Le H-T, Maria A et al. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effects on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 2001;12:875-879.
13. Neville CE, Robson PJ, Murray LJ et al. The effect of nutrient intake on bone mineral status in young adults: The Northern Ireland Young Hearts Project. *Calcif Tissue Int* 2001; 70:89-98.
14. Outila TA, Karkkainen M, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status effects serum parathyroid hormone concentrations winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001;74:206-210.
15. Kristinsson JÖ, Valdimarsson Ö, Sigursson G et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years old girls: lack of association. *J Intern Med* 1998;243(5):381-388
16. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 971-974.
17. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clot-

- hing. *Am Soc Nutr Sci* 2005;135, 218-222.
18. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı, *Erciyes Tıp Dergisi* 1989; 11:212-216.
 19. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1529-1534.
 20. Uusi -Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, Pasanen M, Sievanen H. Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:54-59.
 21. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(1):143-73
 22. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53:746-751.
 23. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20 (7):817-823.
 24. Budak N, Çiçek B, Şahin H, Tutuş A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of female university students. *Int Journal of Food Science and Nutritiın.* 2004. 569-575.
 25. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* Vol 121, Number 6, June 2008.
 26. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, chaperon A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not effected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuai. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:220-224.
 27. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, et all. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003;78:485-92.
 28. Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, Chalas J, Garabedian M, Odievre M. D vitamini and pubertal maturation. Interest and tolerance of D vitamini supplementation: during the winter season, *Arch. Pediatr.* 1995; 2:221-226,
 29. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptoamatic rickets in adolescence, *Arch Dis Child* 2001; 84:501-503.
 30. Dahifar H, Faraji A, Yassobi S, Ghorbani A. Asymptomatic rickets in adolescent girls. *Indian J of Pediatr*, Vol 74-June, 2007.116:634 - 639.
 31. Abdullah MA, Salhi HS, Barky LA et all. Adolescent rickets in Saudi Arabia: A rich and sunny country. *J of Ped Endoc&Met*, 2002;15, 1017-1025.



Autism and vaccinations: Does google side with science?

Otizm ve aşılar: Google bilimin yanında mı?

© Semih Erden,¹ © Kevser Nalbant,² © Hurşit Ferahkaya¹

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: Genetic and environmental factors are thought to play a role in the etiology of autism spectrum disorder. Studies on vaccination, which is one of the environmental factors, suggest that there is no relationship between vaccines and autism development. However, a part of society still believes that vaccines lead to autism. Therefore, we aimed to investigate the distribution and reliability of the articles on the internet, which is the first place to which families refer for information about this subject.

Methods: In this study, we searched the term autism vaccine in Google's version for Turkey. The information on each website was grouped as accurate, incorrect, and contradictory. We used the JAMA score, a standard indicator of health information quality, to assess the basic reliability index of the article. The JAMA score takes into account whether a website declares an author, the date of writing, financial ownership, and whether the information is supported by references.

Results: A total of 124 websites were listed as a result of this search. When irrelevant and inaccessible sites were removed, 102 web pages were evaluated. The information obtained from 76 (74.5%) websites was accurate, 20 (19.6%) websites contained incorrect information, and 6 (5.9%) presented contradictory information. Although the JAMA score of the sites containing the accurate information was higher than the sites with incorrect information, the difference between them was not statistically significant. In terms of the information given in the content of the internet sites, it was found that six of the top ten sites were accurate, three were incorrect, and one was contradictory. No statistically significant relationship was found between the accuracy of the information and the ranking of the sites.

Discussion and Conclusion: These results show that accurate information is not listed primarily in the top positions, and that information about autism and vaccination has similar distribution. It is important to increase the number of articles and projects aimed at informing society about autism and vaccination through the internet by scientists and government officials and to ensure that families have access to accurate information

Keywords: Autism; google; internet; public health; vaccine.

Özet

Amaç: Otizm spektrum bozukluğunun etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden aşı ile ilgili yapılan çalışmalar, aşı ile otizm gelişimi arasında ilişki olmadığını göstermiş olmasına karşın toplumun bir kesimi hala aşıların otizme yol açtığına inanmaktadır. Bu çalışmada, bu konu ile ilgili ailelerin bilgi sahibi olmak için başvurdukları ilk yer olan internetteki aşı ve otizm ile ilgili yazıların dağılımı ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Google'un Türkiye sürümünde "otizm aşı" ifadesi aranmış, her sitedeki bilgiler doğru, yanlış ve çelişkili olarak gruplandırılmıştır. Yazıların temel güvenilirlik endeksini değerlendirmek için sağlık bilgi kalitesinin standart bir göstergesi olan JAMA puanını kullanılmıştır. JAMA puanı, bir web sitesinin yazar ilan etmediğini, yazılma tarihini, finansal sahipliğini ve bilgilerin referanslarla desteklenip desteklenmediğini dikkate almaktadır.

Bulgular: Yapılan arama sonucunda toplam 124 internet sitesi listelenmiş, alakasız ve ulaşılamayan siteler çıkarıldığında 102 site değerlendirilmeye alınmıştır. Bu internet sitelerinin 76'sının (%74.5) doğru, 20'sinin (%19.6) yanlış, 6'sının (%5.9) ise çelişkili bilgiler içerdiği saptanmıştır. Doğru bilgi içeren sitelerin JAMA puanının yanlış bilgi içeren sitelere göre daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnternet sitelerinin içeriğindeki bilgiler açısından ilk on sitenin altısının doğru, üçünün yanlış ve birinin çelişkili olduğu tespit edilmiştir. Bilgilerin doğruluğu ile sitelerin sıralaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Bu sonuçlar, doğru bilgilerin öncelikle üst sıralarda listelenmediğini, otizm ve aşı konusunda bilgilerin benzer dağıldığını göstermektedir. Bilim insanları ve devlet yetkilileri tarafından internet ortamı aracılığıyla otizm ve aşı ile ilgili toplumu bilgilendirme amaçlı yazıların ve projelerin artırılarak ailelerin doğru bilgilere ulaşmalarının sağlanması önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Otizm; google; internet; halk sağlığı; aşı.



Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with symptoms beginning in the early childhood period characterized by limited social interaction, areas of interest, and communication. The increasing prevalence of ASD has been reported to be 1/68–1/59 in recent studies.^[1,2] Many genetic and environmental factors have been studied in research exploring the etiopathogenesis of ASD. Studies have led to the consideration that reciprocal interactions of many factors play a role in the etiology of ASD, rather than a single factor.

Childhood vaccinations are the most cost-effective method to provide protection against infectious diseases, which reduces death and disability worldwide.^[3] Vaccinations ensure protection against disease through individual immunity, but also ensure communal immunity by reducing contact between unvaccinated individuals and disease vectors due to the presence of vaccinated individuals. Thus, the incidence rate of disease is reduced through herd immunity. However, childhood vaccination is one of the environmental factors blamed for the etiology of ASD. As the prevalence of ASD and the increase in communal vaccination coincided with approximately the same period, vaccines were accused of causing ASD. This issue has lately become an essential general health issue with vaccine-preventable diseases increasing in the community due to the fear of a claimed link between vaccinations and ASD.^[4] In this context, an article supporting the link between measles, mumps, and rubella (MMR) vaccinations and autism was published by Andrew Wakefield in the *Lancet* in 1998.^[5] When it was understood that the results were incorrect, the *Lancet* retracted the article in 2010.^[6] Subsequently, other studies suggested a link between the MMR vaccine and ASD,^[7] and concerns were raised that the ethyl mercury included in other vaccines as a preservative might increase the risk of ASD.^[8,9] Conversely, well-designed studies in various countries have shown that there is no connection between vaccination and ASD.^[10–13] One case-control study showed that there was no connection between ethyl mercury and ASD.^[14] Furthermore, according to two meta-analytic articles, there were no correlations between exposure to vaccine/ethyl mercury and ASD.^[4,15] Finally, a recent review reported strong evidence refuting the hypothetical role of vaccination in the etiology of ASD.^[16] In spite of these research results, there are still fears in the community that childhood vaccines or vaccine compounds are risk factors for the development of ASD, and vaccinations have continued to be a source of concern for parents and increasing numbers of anti-vaccination groups have been observed in recent years.

The internet is an important mass communication tool, which makes it easy to access information. Internet technologies have brought innovation to many areas of our lives involving information sharing from public services to trade, from social relationships and entertainment to intercultural interaction, and in providing news. A study stated that one of the most important reasons for people using the internet was to search for information related to health.^[17] Addition-

ally, some studies reported that information on vaccines on the internet adversely affected parents and caused vaccine rejection.^[18,19] As a result, the importance of researching the accuracy of the information in the online network gains importance each day due to its effect on parental decisions regarding childhood vaccinations. There are still very few studies evaluating the accuracy of information about vaccination in online networks. To the best of our knowledge, no studies have evaluated online data about vaccination and ASD etiology in our country, Turkey. This study aimed to research the distribution and reliability of articles about “autism and vaccinations” on internet websites, which families visit daily to obtain information.

Materials and Method

The study was performed using the Turkish Google interface for the key terms otizm aşı (Turkish words for autism and vaccination) in May of 2019. No other word was added to prevent the search engine from being affected by other words. Before completing the research, cookies and the search history were deleted from the computer to prevent the effect of previous search results. The search was completed after logging out of the Google account. The internet address typed for the search was www.google.com.tr.

The search results accessed 124 websites. These websites were transferred to a table and visited separately according to the list in the table. Twenty-two websites unrelated to the search terms or which could not be accessed were excluded from the analysis. The typology of each website was recorded. The typologies were grouped as commercial, government, health portal, news, non-profit, professional, and scientific journals. Websites that did not comply with any category or which were difficult to classify were listed as “other.”

If the information on the website clearly stated that vaccinations did not cause autism it was grouped as ‘accurate’; if the inverse was stated it was grouped as ‘incorrect’; and if the website contained both accurate and incorrect information or did not give a clear message, it was grouped as ‘contradictory.’ To evaluate the basic reliability index for the articles, JAMA points (the standard marker for health information quality) were used. JAMA points note whether the author is credited on the website, the date of publishing, financial ownership, and whether the information is supported by references.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0 was used for statistical analysis. For the assessment of data, the Pearson correlation test was used for correlations between data, the Mann-Whitney U test and Spearman correlation test were used for non-parametric data. For the evaluation of categorical data, the Chi-square test was used. For all statistical procedures, the significance level was accepted as $p < 0.05$, and all tests were two-tailed.

Results

Website typology and content

According to the search results, a total of 102 websites were taken into analysis. When the type of website was investigated, most (31.4%) were observed to be news sites (Table 1). The distribution of the information on the websites according to the search results was given in Table 2. We grouped websites as government and professional sites and others that took scientific resources into account (Table 3). As seen in Table 3, there were no significant differences in terms of the distribution of accurate and incorrect information according to website groups. Additionally, it was found that most of the websites (74.5%) contained accurate information (Table 2). When the correlation between the accuracy of the information on the websites and their listing on Google was analyzed, no statistically significant difference was found (Table 4). However, when the distribution of the authors and page listings were analyzed, articles with unnamed authors were found on the first two pages in a statistically significant manner ($p < 0.05$). The distribution of the information on the websites according to the authors was given in Table 5. Authors in our study, divided into two groups as medical doctor and others. There was no statistically significant difference was found between

Table 1. Search results according to website typology

Typology	Website	
	n	%
Commercial	11	10.5
Government	1	1
Health portal	13	12.4
News	33	31.4
Non-profit	28	26.7
Professional	11	10.5
Scientific journals	5	4.8
Other	3	2.9

Table 2. Search results according to the distribution of website contents

Typology	Content					
	Accurate		Incorrect		Contradictory	
	n	%	n	%	n	%
Commercial	8	72.7	1	9.1	2	18.2
News	21	63.6	9	27.3	3	9.1
Health portal	10	76.9	3	23.1	–	–
Non-profit	22	78.6	6	21.4	–	–
Government	1	100	–	–	–	–
Professional	10	90.9	1	9.1	–	–
Scientific journals	4	80	–	–	1	20
Total	76	74.5	20	19.6	6	5.9

the groups of authors in terms of correct and incorrect information (Table 6).

JAMA points

There was no statistically significant difference found for JAMA points of websites containing accurate, incorrect/contradictory information (Table 7). However, JAMA points were higher for accurate information. The JAMA scores of scientific journals, professional, and government website groups were significantly higher than other sources (Table 8).

There was no statistically significant correlation between JAMA points and website listings. Additionally, of the 10 results on the first page of the search, six contained accurate information, three contained incorrect information, and one was contradictory. Thirty-nine percent of the websites had references; 43.4% of those with accurate information had references, and 34.8% of the websites with incorrect information had references. None of the pages with contradictory information contained references.

Table 3. Search results according to the groups of website

Typology	Content				Statistic
	Accurate		Incorrect/Contradictory		
	n	%	n	%	
Scientific journals, professional and government	15	88.2	2	11.8	$\chi^2: 2,023^{NS}$
Others	61	71.8	24	28.2	

NS: Not significant.

Table 4. Google listing of websites according to content

Content	Website listing Mean±SD	t-test
Accurate	54.11±31.62	F=2,784 ^{NS}
Incorrect/Contradictory	60.04±38.60	

SD: Standard deviation; NS: Not significant.

Table 5. Distribution of content according to the author

Author	Content					
	Accurate		Incorrect		Contradictory	
	n	%	n	%	n	%
Medical doctor	25	83.3	5	16.7	–	–
Expert in variety of areas	3	75	1	25	–	–
Journalist	8	66.7	4	33.3	–	–
Unknown	40	70.2	12	21.1	5	8.8
No expertise	–	–	1	50	1	50

Table 6. Distribution of content according to author type

Author	Content				Statistic
	Accurate		Incorrect/ Contradictory		
	n	%	n	%	
Medical doctor	25	83.3	5	16.7	$\chi^2=1,742^{NS}$
Others	51	70.8	21	29.2	

NS: Not significant.

Table 7. JAMA points according to content

Content	JAMA points		Statistic
	Median	Min.–Max.	
Accurate	2	0–4	$\chi^2=781,000^{NS}$
Incorrect/Contradictory	2	0–4	

Min.: Minimum; Max.: Maximum; NS: Not significant.

Table 8. JAMA points of websites

Typology	JAMA points		Statistic
	Median	Min.–Max.	
Scientific journals, professional and, government	3	0–4	U: 382,000**
Others	2	0–4	

Min.: Minimum; Max.: Maximum; **p<0.001.

Discussion

The aim of the study was to analyze the content and reliability of websites related to “autism and vaccination.” To date, studies researching the information content on Google related to surgical and psychiatric diseases have been performed in different countries. However, to the best of our knowledge, no studies have researched the content and reliability of websites related with autism and vaccinations in Turkey. In this study, according to the search results from Google’s Turkish interface, though there was no statistically significant difference in terms of the distribution of information related to autism and vaccinations on the websites, it appeared that there was more accurate information listed.

When the distribution of websites was examined in our study, news sites and non-profit sites about autism and vaccinations were found to be more common, with relatively fewer articles from government sources and scientific journals. This finding shows that the topic of autism and vaccination is a popular topic. A study reported that in the context of vaccination and autism, Twitter directed the news agenda, and the social information and discussion platform ‘Reddit’ monitored this

agenda.^[20] A study that researched website content related to autism and vaccination in many languages reported fewer articles from government sources.^[21] However, there is also study reporting more government-supported website related to flu vaccination.^[22] This may be explained by governments becoming more involved in strong vaccination campaigns considering the effect of the flu virus in terms of morbidity and mortality. Finally, according to our data, it is our belief that the authorities organizing the state’s health care policy in Turkey need to be more involved in this process.

When the information related to vaccinations was examined on the websites, it appeared that there were three times more websites containing accurate information than those containing incorrect information in our study. Similar studies of Google interfaces from different countries reported that accurate information was found at least two or three times more frequently compared with incorrect information.^[21] A study comparing the information in 84 websites stated that 16.7% of websites contained at least one myth in information in the context of autism-vaccination.^[23] Another study analyzing YouTube videos reported that information supporting anti-vaccination was found three times more frequently than those with accurate information. Venkatraman et al. compared information found on YouTube with information obtained from Google, Wikipedia, and PubMed, and observed that information on YouTube clearly supported the presence of a connection between vaccination and autism.^[15] A study in America investigated 100 popular videos about autism on YouTube and reported that 16% of videos contained incorrect information related to vaccinations.^[16] In our study, search results from the Google search engine found that the first website with incorrect information about autism and vaccinations was second in the results list. Another multicenter study of the American interface for Google found the first incorrect information in 43rd place in the search results.^[21] However, in Turkey, negative information was reported in the first 10 search results, similar to search results in England, Australia, France and Italy.^[21] Furthermore, a study analyzing 10,380 online data given by websites from 144 countries about vaccination showed that 31% of data contained incorrect information about vaccination.^[24] Finally, it can be said that more websites containing accurate information in the context of vaccination-autism are found in general. In Turkey, more websites with misinformation are found at the top of searches. We believe this may be due to the fact that the headlines of the websites containing the incorrect information are written in a worrying manner.

In this study, though there were statistically significant differences in professional, scientific journals, and health websites about autism and vaccinations, more accurate information was found. Also, incorrect information was found more on other pages and news sites. A website belonging to the government was also found to have accurate information. A study by Arif et al. reported that there was more incorrect information related to vaccinations in Google interfaces on commercial and other pages.^[7] Another study reported infor-

mation supporting anti-vaccination in half of the Twitter samples collected from 2009 to 2015.^[25] Finally, it seems necessary to increase the number informative articles about the lack of correlation between vaccination and autism on news websites and government sites. When the scientific journals investigated in our study were examined, one of the top five articles contained references about concerns related to vaccinations in families. However, it was not stated that vaccinations did not cause autism. It is reported that there are no anti-vaccination articles among scientific journals on Google's American interface, whereas English and Australian interfaces have several anti-vaccination scientific articles. In conclusion, it can be said that information related to vaccination is compatible with scientific articles listed on Google searches in Turkey.

When the listings of information in Google results were examined in our study, there appeared to be no difference in the distribution of accurate and incorrect information related to vaccination. Additionally, it was observed that incorrect information was in the bottom half of the search results. Accurate information was listed at the top of the search results, although this situation was not statistically significant. It is known that websites that are visited more often are on the rise in Google's search results, so it can be said that, though not significant, accurate information related to vaccination receives more visits. However, the lack of analysis of visitor numbers in our study is a significant limitation. Additionally, it was observed that articles without named authors were found more often in the first two pages of the search results. According to our findings, although there were no statistically significant differences in terms of the distribution of authors, anti-vaccination information appeared to be written by authors who were not medical doctors. Also, pages written by medical doctors were found listed lower than websites with unnamed authors, though not significant. In conclusion, although pages containing accurate information were at the top of the list in the context of autism-vaccination, the Google listing of the pages may be independent of the reliability of the author.

When the reliability marker of JAMA points was examined for pages in our study, although there was no statistically significant difference found in JAMA points between websites containing accurate, incorrect or contradictory information, the JAMA points were higher for pages with accurate information. Additionally, the JAMA points for news sites were statistically significantly lower. Another study evaluating JAMA points reported that the google.com and google.co.uk websites had higher points compared with the localized interfaces in English-Australia, French, and Italian.^[21] According to our results, the reliability of anti-vaccination articles on websites and news sites related to this topic in Turkey seems to be lower.

Our study makes an important contribution to the literature because it is the first on this topic in Turkey. Additionally, we hope that the study may help to find a solution by ensuring a better understanding of the causes of anti-vaccination movements, which have increased in recent years. The most

significant limitation of our study is that the visitor numbers to the websites researched were not evaluated. Although it is known that Google lists websites based on click numbers, the lack of evaluation of visitor numbers is an important limitation resulting in not knowing how often each page was visited. Another limitation of our study is that sites were not researched according to vaccination type. Future studies about this topic are needed to analyze vaccination types and to illuminate whether there is a rejection of any particular type of vaccination.

When families learn that their children have autism, they experience a difficult emotional process. They then enter a period of uncertainty and search the possible causes and treatment of autism in-depth on the internet. Incorrect information includes risks for both families and their children's health. As a result, it is important for families to access accurate information about the causes and treatment of autism such that they can take better care of their children. In conclusion, increasing the numbers of articles and projects by both government and scientific communities to inform the public is important to ensure that families can access accurate information.

Conflict of interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report. *Surveill Summ* (Washington, D.C: 2002). Mar 28 2014;63(2):1-21.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1.
3. Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, et al. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill*. 2012.
4. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-3629.
5. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children: *Lancet*; 1998.
6. Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*. 2004;363(9411):750.
7. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci*. 2000;45(4):723-729.
8. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses*.

- 2001;56(4):462-471.
9. Offit PA. Vaccines and autism revisited—the Hannah Poling case. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2089-2091.
 10. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics*. 2004;113(2):259-266.
 11. Smeeth L, Cook C, Fombonne E. Erratum: MMR vaccination and pervasive developmental disorders: A case-control study (*Lancet* (2004) 364 (963-969)). *Lancet*. 2004;364(9448):1856.
 12. DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J Gen Pract*. 2001;51(464):226-227.
 13. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139-e150.
 14. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010;126(4):656-664.
 15. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014;44:121-131.
 16. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(7):1275-1297.
 17. Fox S, Duggan M. Health online 2013. *Health*. 2013;2013:1-55.
 18. García-Basteiro AL, Álvarez-Pasquín M-J, Mena G, et al. A public-professional web-bridge for vaccines and vaccination: User concerns about vaccine safety. *Vaccine*. 2012;30(25):3798-3805.
 19. Betsch C, Brewer NT, Brocard P, et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine*. 2012;30(25):3727-3733.
 20. Jang SM, Mckeever BW, Mckeever R, Kim JK. From social media to mainstream news: The information flow of the vaccine-autism controversy in the US, Canada, and the UK. *Health Commun*. 2019;34(1):110-117.
 21. Arif N, Al-Jefri M, Bizzi IH, et al. Fake news or weak science? Visibility and characterization of anti-vaccine webpages returned by Google in different languages and countries. *Front Immunol*. 2018;9:1215.
 22. Maki A, Evans R, Ghezzi P. Bad news: analysis of the quality of information on influenza prevention returned by Google in English and Italian. *Front Immunol*. 2015;6:616.
 23. Ruiz JB, Bell RA. Understanding vaccination resistance: vaccine search term selection bias and the valence of retrieved information. *Vaccine*. 2014;32(44):5776-5780.
 24. Larson HJ, Smith DM, Paterson P, et al. Measuring vaccine confidence: analysis of data obtained by a media surveillance system used to analyse public concerns about vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):606-613.
 25. Tomeny TS, Vargo CJ, El-Toukhy S. Geographic and demographic correlates of autism-related anti-vaccine beliefs on Twitter, 2009-15. *Soc Sci Med*. 2017;191:168-175.



Süt çocukluğu döneminde tanı alan Williams-Beuren sendromu vakası: Erken tanının önemi

The case of Williams-Beuren syndrome diagnosed in infancy: The importance of early diagnosis

Fuat Buğrul,¹ Fahrettin Duymuş²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan 1/20.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır. Karakteristik yüz özelliklerine zihinsel yetersizlik, konjenital kalp anomalileri ve endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Tanı klinik ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen vakalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak delesyonun gösterilmesiyle konur. Bu yazıda, WBS tanısı alan 8 aylık bir vakanın tipik ve atipik bulguları tanımlanmış ve erken tanının önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Konjenital kalp hastalığı; mikrolelesyon sendromları; süt çocuğu; Williams-Beuren sendromu.

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan 1/20.000 sıklıkta görülen nadir bir hastalıktır. İlk kez Williams tarafından 1961 yılında supravalyüler aort stenozu (SVAS), tipik yüz görünümü ve hafif zihinsel yetersizliği olan bir grupta tanımlanmıştır.^[1,2]

Tanı, klinik ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen vakalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle konur. FISH ile delesyon tespit edilemeyen vakalarda MLPA, SNP array ya da mikroarray (CGH) yöntemleriyle de tanıya ulaşılabilir.^[3,4]

Bu yazıda, WBS tanısı alan 8 aylık bir hasta tipik ve atipik bulgularıyla sunularak erken tanının önemi vurgulanmak istenmiştir.

Olgu Sunumu

Sekiz aylık kız hasta büyüme ve nöromotor gelişim geriliği ya-

Abstract

Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare disease with a frequency of 1/20.000 caused by the microdeletion of 11.23 regions of the long arm of chromosome 7. The characteristic facial features of WBS may be accompanied by the mental deficiency, congenital heart abnormalities and endocrine disorders. The diagnosis is made by demonstrating the deletion using fluorescence in situ hybridization (FISH) in the cases suspected by the clinical and the laboratory findings. The typical and atypical findings of an 8-month-old patient diagnosed with WBS is described in this article and our aim is to emphasize the importance of early diagnosis of WBS.

Keywords: Congenital heart disease; microdeletion syndromes; infancy; Williams-Beuren syndrome.

kınmalarıyla polikliniğimize getirildi. Öyküsünden intrauterin büyüme geriliği olduğu, 41 gebelik haftasında sezaryen ile 1800 g ağırlığında doğduğu, doğum sonrası asfiksi nedeniyle 25 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde boyu 63 cm (-2.58 SDS), ağırlığı 5500 g (-3.2 SDS), boya göre ağırlığı %81, baş çevresi 41 cm (-2.3 SDS) idi. Belirgin geniş kulaklar, kaşların medialinde düzensiz dağılım, göz çevresinde dolgunluk, epikantal katlantı, basık burun köprüsü, tombul burun ucu, ince üst dudak, uzun filtrum, geniş ağız mevcuttu (Şekil 1). Cilt gerginliğinde azalma, yumuşak ve esnek bir cilt yapısı vardı. Kardiyovasküler değerlendirmede kan basıncı 90/55 mmHg idi ve mezokardiyak odakta 3/6 sistolik üfürüm vardı. Nörolojik değerlendirmede etrafla ilgisiz olduğu, baş kontrolünün olmadığı, gövde ve ekstremiteler tonusunun azaldığı, destekli oturamadığı saptandı.





Şekil 1. Hastamızın fenotipik görünümü.

Laboratuvar tetkiklerinde subklinik hipotiroidi dışında belirgin bir patoloji yoktu (Tablo 1). Ekokardiyografide periferik pulmoner arter stenoz (PPAS), sekundum atrial septal defekt (ASD), perimembranöz ventriküler septal defekt (VSD) ve persistan sol superior vena cava saptandı. Karın ultrasonografisinde patoloji yoktu, renal arterlerde akım normal olarak değerlendirildi. Oftalmolojik değerlendirmede strabismus ve her iki gözde ileri hipermetropi saptandı. Odyolojik değerlendirme normaldi. Ağır nöromotor gelişim geriliği olan hastanın kraniyal görüntülemesi planlandı; ancak, aile istemediği için yapılamadı. Fenotipik özellikleri ve kardiyak bulguları ile birlikte WBS düşünülen hastanın FISH analizinde 7q11.23 bölgesinde mikrolelesyon tespit edildi (Şekil 2).

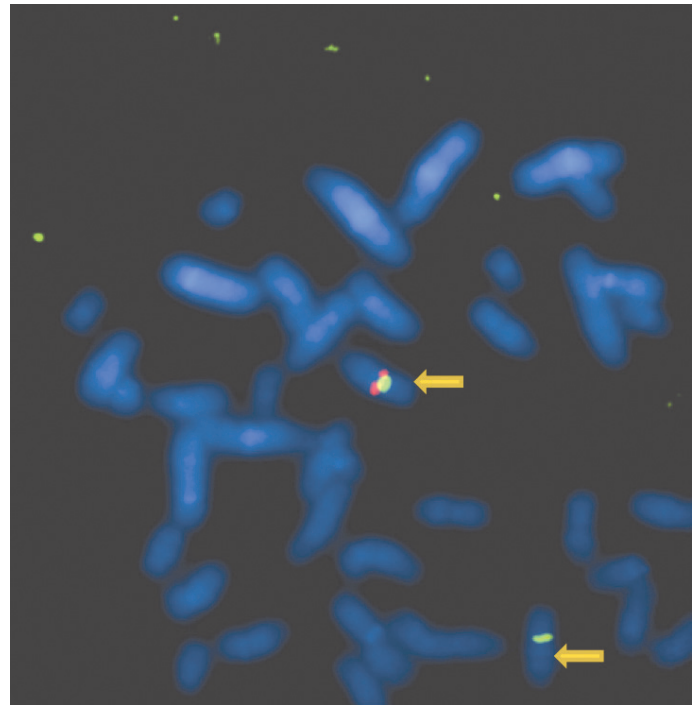
Tartışma

Williams-Beuren sendromu otozomal dominant olarak kalıtılan 7q11.23'deki bir ardışık gen mikrolelesyon sendromudur. Bu bölgede yer alan elastin geni hastalığın patogenezinde önemli yer tutar. Karakteristik yüz özelliklerine zihinsel yetersizlik, konjenital kalp anomalileri ve endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Olguların tipik fenotipik özellikleri "peri yüzü" diye de isimlendirilen geniş alın, periorbital dolgunluk, burun kökü basıklığı, geniş ağız, epikantal katlantılar, uzun filtrum ve dolgun yanaklardır. WBS'li çocuklar genelde arkadaş canlısı ve sosyal kişilik yapılarına sahiptirler.

Süt çocukluğu döneminde bulgular belirgin olmasa da yaş

Tablo 1. Hastanın laboratuvar tetkikleri

	Sonuçlar	Normal
Kalsiyum (mg/dl)	10.6	8.8–10.9
Fosfor (mg/dl)	5.8	3.2–6.3
Alkalen Fosfataz (U/L)	198	130–250
FT4 (ng/dl)	1.3	0.9–1.7
TSH (mU/L)	9.6	0.2–5.1
Parathormon (ng/L)	25.05	12–65
Glukoz (mg/dl)	99	70–100
İdrar kalsiyum/kreatin oranı	0.3	<0.6



Şekil 2. Williams Beuren sendromu için yapılan FISH analiz görüntüsü. Yeşil sinyal: Kromozom 7 belirteci; Kırmızı sinyal: ELN geni belirteci; Sarı oklar kromozom 7 yi göstermektedir.

ilerledikçe yüz görünümü ve kişilik yapısı daha tipik hale gelir.^[4,5] Hastamızda tipik fenotipik bulgulara ek olarak hastalığın özellikleri arasında literatürde daha nadir görüldüğü bildirilen ince üst dudak ve kaşların medialde düzensiz dağılımı gibi bulguları da saptanmıştır.

WBS'de en sık kardiyovasküler sistem etkilenir, ayrıca morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Aort ve renal arterlerin düz kaslarının hipertrofisine bağlı olarak gelişen vasküler darlık ciddiyeti değişkenlik göstermekle birlikte hastaların yaklaşık %70'inde bulunur. PPAS süt çocukluğunda daha sık görülür ve genellikle zamanla düzeler. WBS'li vakalarda hipertansiyon saptanma oranı %40–50 civarında olduğu bildirilmektedir. Klinik olarak hipertansiyon süt çocukluğunda saptanmasa da zaman içerisinde belirginleşebilir. Ventriküler veya atrial septal defektler ve aort veya mitral kapak dejenerasyonu gibi intrakardiyak lezyonlar hastaların %20'sinde görülür.^[6,7]

Vakamızda WBS'de en sık saptanan kardiyovasküler bulgu olan SVAS saptanmazken daha nadir görülen persistan sol superior vena cava anomalisi ile birlikte PPAS saptanmış olup kan basıncı değerleri normal sınırlardaydı. Renal arter kan akımı normal olarak değerlendirildi.

WBS ile ilişkili endokrin bozukluklar arasında hiperkalsemi, subklinik hipotiroidi, glukoz intoleransı/diyabet ve puberte prekoks en fazla dikkat çeken sorunlardır. Hiperkalsemi özellikle erken dönemde genelde hafif seyirli (<11.5 mg/dl) olsa da bazen orta veya ağır şekilde de seyredilmektedir. Hiperkalsemi atakları asemptomatik olabilir veya normokalsemisi olan hastalarda bile yaygın olarak ortaya çıkan nonspesifik semptomlarla (kolik veya sinirlilik, hipotoni, azalmış iştah ve kabızlık) ilişkili olabilir. Hiperkalsemiye neden olan mekanizma net olarak aydınlatılamasa da üzerinde durulan önemli mekanizmalar; D vitamini duyarlılığının artması, 1,25 dihidroksi vitamin D seviyesinin artması ve kalsitonin sentez ve salınım defektidir.^[4,8] Hastamızda hiperkalsemi saptandı ve 25 OH D vitamini ile parathormon düzeyleri de normal saptandı. Hipotiroidi, WBS'li hastalarda sık görülür. Hastaların %15-30'unda subklinik hipotiroidi, sadece %2'inde aşikar hipotiroidi bildirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalık riskinde de artış olmadığı bildirilmiştir.^[9,10] Bizim olgumuzda da subklinik hipotiroidi saptanmış olup levotiroksin tedavisi başlandı.

WBS'li küçük çocuklar erken motor becerilerin ve konuşma becerilerinin kazanılmasında yaşlarına göre gecikme yaşamaktadır. Bilişsel olarak IQ puanları genellikle düşüktür. Literatürde özellikle küçük yaşta tanı alanların rehabilitasyon programları ve eğitimsel müdahaleler sayesinde prognozunun ve sosyal uyumunun iyileştiği bildirilmiştir.^[3,4] Hastamızın erken dönemde tanı alması özel eğitime erken başlaması açısından avantaj sağlarken doğumda ağır perinatal asfiksi yaşamaması nöromotor gelişiminde prognoza olumsuz yönde etki etmiştir. WBS'li hastalarda yapısal böbrek anomalileri, enürezis ve nefrokalsinozis görülebilmektedir. Hiperkalsiüri genellikle hiperkalsemiye eşlik eder, ancak özellikle bebeklikten sonra izole hiperkalsiüri de saptanabilmekte ve hastaların %5 ila %10'unda nefrokalsinozis bulunur.^[4,11] Hastamızın serum kalsiyum düzeyi ve idrar kalsiyum/kreatin oranı normal sınırlardaydı ve üriner sistem ultrasonografisinde yapısal bir anomali saptanmadı. Oftalmolojik anormallikler ve görsel motor bozuklukları WBS'nin önemli özelliklerindedir. Yıldız iris paterni WBS hastalarının %70'inde görülür ve klinik tanı koymak için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından önerilen tanısız skorlama yöntemindeki yüz özelliklerden biridir. Şaşılık ve kırma kusurları WBS'li hastaların %50'sinde saptanmaktadır. Kırma kusurları arasında en sık görüleni hipermetropik astigmatizmdir. Şaşılık bebeklik döneminde sık iken kırma kusuru çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülmektedir. WBS'de kırma kusurlarına bağlı ortaya çıkan ambliyopinin önlenmesi için erken tanı ile birlikte tedavi hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasına önemli katkı sağlamaktadır.^[4,12] Bizim hastamızda da şaşılık ve ileri yaşlarda görülmesi beklenen hipermetropik kırma kusuru saptandı ve tedavisi planlanarak rutin göz muayenesi takibine başlandı.

İşitme problemlerine WBS'de sık rastlanmaktadır. Hastaların %90'ında hiperakuzi saptanırken %50'inde tekrarlayan kronik otitis media görülmektedir. WBS'li vakaların sadece %10'unda iletim tipi işitme kaybı saptanmaktadır.^[4,13] Hastamıza yapılan işitme testinde patolojik bulgu saptanmasa da poliklinik takiplerinde işitmenin tekrar değerlendirilmesi planlandı.

Günümüzde WBS için kesin bir tedavi yoktur, ancak hastaların yaşam kalitelerini arttırmak bilişsel ve sosyal yeterliliklerin gelişimini etkin bir biçimde sağlayabilmek, olgularda kardiyovasküler, endokrin, nöromotor sistemleri de içine alan multisistemik yaklaşım benimsemek son derece önemlidir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde klinik bulgular değişken olduğundan, hastaların tanı alma yaşları genellikle gecikir. Sendromun etkili yönetimi için olgulara erken tanı konulması son derece önemlidir. Takipte yıllık olarak genel sistemlerin muayenesi, görme taraması, işitme değerlendirilmesi, her iki koldan kan basıncının ölçümü, kardiyolojik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri, serum glukozu ve kalsiyum düzeyi ile spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ve tam idrar tetkiki yapılması önerilmektedir.^[3,4] Olgumuzda aileye genetik danışmanlık verilmiş ve ilgili bölümlere yönlendirme yapılmıştır.

Sonuç olarak süt çocuklarında, hastamızda olduğu gibi özgül fenotipik bulgular belirgin olmayabilir. Özellikle dismorfik bulguları olan olgularda konjenital kalp hastalıkları (SVAS, PPAS gibi) tespit edildiğinde ayırıcı tanıda Williams-Beuren sendromu mutlaka düşünülmelidir. Hastaların erken tanısı ve multidisipliner bir ekiple düzenli takibi hastanın yaşam kalitesinin artmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-8.
2. Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 1964;13:471-483.
3. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatr* 2001;107:1192-1204.
4. Pober BR. Williams-Beuren Syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):239-52.
5. Morris CA. Introduction: Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 May 15; 154C(2): 203-208.
6. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest*. 2008 May;118(5):1606-15.
7. Eronen M, Peippo M, Hiippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, Kähkönen M. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet*. 2002 Aug;39(8):554-8.
8. Culler FL, Jones KL, Deftos LJ. Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. *J Pediatr*. 1985 Nov;107(5):720-3.
9. Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC et al. Thyroid Morphology and Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents with Williams Syndrome. *J Pediatr*. 2007 Jan;150(1):62-5.

10. Kim YM, Cho JH, Kang E, Lee BH, Choi JH, Yoo HW. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Mar;21(1):15-20.
11. Sforzini C, Milani D, Fossali E, Barbato A, Grumieri G, Bianchetti MG, Selicorni A. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov;17(11):899-902.
12. Viana MM, Frasson M, Galvão H, Leão LL, Stofanko M, Gonçalves-Dornelas H, da Silva Cunha P. Ocular Features in 16 Brazilian Patients with Williams-Beuren Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(3):234-8.
13. Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):390-5.