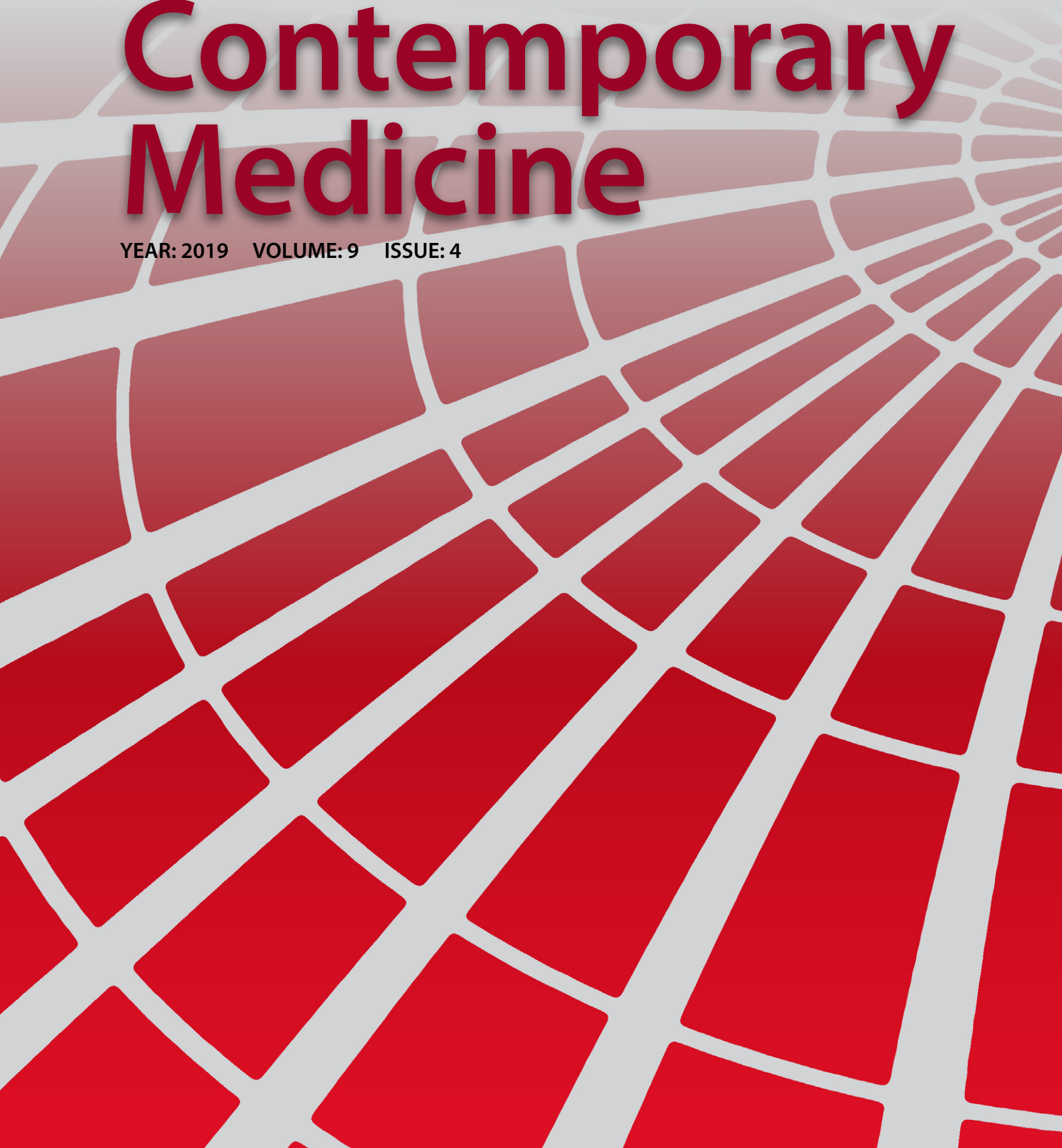


# Journal of Contemporary Medicine

YEAR: 2019 VOLUME: 9 ISSUE: 4





**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 4 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>



## 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](mailto: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 yayımlanmamak, 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](http://www.tdk.gov)),

tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://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](http://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](http://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](http://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, AYTEKİN 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](mailto: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 4 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

### ORIGINAL ARTICLES

- Frequency of fibromyalgia and its associated factors among patients with renal transplantation**  
Renal transplantasyon hastalarında Fibromiyalji sıklığı ve seyri  
Bozkurt FT, Tunç OD, Çolak T ..... 305
- Could beta blocker use in elderly hypertensive patients reduce risk of skin cancers?**  
Yaşlı hipertansif hastalarda kullanılan beta blokerler cilt kanserlerinin riski azaltır mı?  
Aktaş H, Terzi E ..... 311
- Cost of neuroimaging of patients with vertigo in emergency department**  
Acil servise baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastalarda nörogörüntüleme maliyeti  
Kablan A, Karaman S, Başol N ..... 315
- The effect of oral care given to patients on mechanical ventilatory support by two different methods on bacterial colonization in oral mucosa and oral health / Mekanik ventilatör desteğindeki hastalara iki farklı yöntemle verilen ağız bakımının oral mukozadaki bakteriyel kolonizasyon ve ağız sağlığı üzerine etkisi**  
Tali A, Karahan E, Cömert F ..... 321
- Early against classic extubation outcomes following cardiac surgery and correlation with rapid shallow breath index / Kardiyak cerrahi sonrası klasik ekstübasyona karşı erken ekstübasyonun sonuçları ve hızlı-yüzeysel solunum indeksi ile ilişkisi**  
Mungan İ, Ademoğlu D, Cankar Dal H, Kazancı D, Turan S ..... 332
- The prevalence of heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus and the relationship between clinical and endoscopic findings / Proksimal özofagusta heterotopik gastrik mukoza prevalansı ve klinik ve endoskopik bulgular arasındaki ilişki**  
Karagöz H, Karaman A ..... 338
- Comparison of lateralization thyroplasty and laser cord wedge resection in terms of voice quality in patients with bilateral abductor vocal cord paralysis / Bilateral abdükör vokal kord paralizili hastalarda lateralizasyon tiroplastisi ile lazer kord kama rezeksiyonunun postoperatif ses kalitesi açısından karşılaştırılması**  
Tüzün D, Suoğlu Y, Gözeler MS ..... 343
- An investigation of waiting times of patients admitted to the general surgery clinic from an emergency department / Acil servisten genel cerrahi kliniğine yatırılan hastaların bekleme sürelerinin incelenmesi**  
Yüksel M, Kaya H, Çavdar F, Eraybar Atmaca S, İşler Y ..... 349
- Analysis of bed use performance of pediatrics clinics in Turkey / Türkiye'de pediatri kliniklerinin yatak kullanım performansının analizi**  
Yiğit A ..... 354
- Retrospective evaluation of children after stem cell transplantation: Single center experience**  
Kök hücre nakli yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi  
Güngörer V, Yılmaz Keskin E, Fişgin T ..... 359
- Home pelvic floor muscle training with electromyographic biofeedback to treatment of the urinary incontinence: Short term results. A prospective analysis / Uriner inkontinans tedavisinde pelvik taban egzersizleri nöromodülasyon-biofeedback için evde egzersiz eğitim uygulaması kısa dönem sonuçları**  
Yıldırım Sarıcı D, Özyurt R, Şık BA, Aba YA ..... 365
- Evaluation the outcome of two-stage repair in children with proximal hypospadias and severe chordee with hypospadias objective penile evaluation (HOPE) scoring / Proksimal hipospadiasli ve ciddi kordili çocukların iki aşamalı ameliyat sonuçlarının hipospadias objektive penis skorlama (HOPE) ile değerlendirilmesi**  
Bıçakçı Ü, İssı Y, Yağız B, Demirel BD ..... 373



## CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 4 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

### ORIGINAL ARTICLES

- Pediatric age group of liver, spleen and kidney dimensions ultrasonographic nomograms**  
Ultrasonographic nomograms of liver, spleen and kidney dimensions in pediatric age group  
Üner Ç..... 378
- Knowledge level of senior nursing students about kangaroo care: A multicenter research**  
Ünal Toprak F, Turan Z, Şentürk Erenel A ..... 384
- Primary Sjögren syndrome serological test results and clinical relationship of the seroimmunological tests in the primary Sjögren syndrome**  
Limon M, Tezcan D, Gülcemal S, Yılmaz S, Akdam N ..... 391
- Demographic, etiological and clinical characteristics of patients with leukocytoclastic vasculitis single center experience**  
Tezcan D, Limon M, Gülcemal S, Yılmaz S ..... 395
- Comparison of potassium citrate and magnesium treatments in pediatric patients with urolithiasis**  
Elmacı AM, Dönmez Mİ ..... 400
- The role of bioelectrical impedance analysis in assessment of fluid volume status in chronic hemodialysis patients**  
Selvi Öztörün H, Kendi Çelebi Z, Koçak S, Kutlay S, Nergizoğlu G, Duman N, Ertürk Ş ..... 403

### CASE REPORT

- In the differential diagnosis of wheezy infant, Chilaiditi syndrome caused by empty bottle absorption**  
Hişiltılı çocuğun ayırıcı tanısında, boş biberon emmenin neden olduğu Chilaiditi sendromu  
Bostancı İ, Üner Ç, Erdoğan D ..... 410

### REVIEWS

- Asthma and obesity**  
Mermit Çilingir B, Günbatır H ..... 412
- Evaluation of breast milk centers initiative in Turkey and system recommendation**  
Kabasakal E, Bozkurt Ö ..... 417
- What is neuroleptic malignant syndrome? Diagnosis and treatment approaches**  
Baltacıoğlu M, Hocaoğlu Ç ..... 424
- The use of octreotide in the treatment of chylothorax**  
Şilotoraksın tedavisinde oktreotidin kullanımı  
Esme H ..... 432



# Frequency of fibromyalgia and its associated factors among patients with renal transplantation

## Renal transplantasyon hastalarında Fibromiyalji sıklığı ve seyri

Firdevs Tuğba Bozkurt,<sup>1</sup> Oytun Derya Tunç,<sup>2</sup> Turan Çolak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Pendik Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Nephrology, Başkent University Hospital of Medicine, Ankara, Turkey

### Abstract

**Introduction:** Musculoskeletal complications such as fibromyalgia syndrome may occur following renal transplantation. However, frequency and the course of this condition have not been deeply assessed in this group of patients. This study aimed to investigate the frequency of fibromyalgia syndrome and identify the factors associated with its occurrence in patients who underwent renal transplantation for end-stage renal disease.

**Methods:** The demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients were recorded in this observational study. All patients were assessed in outpatient setting for the presence of fibromyalgia and classified into three groups in the following order: Group 1, normal patients; Group 2, possible fibromyalgia; Group 3, fibromyalgia syndrome. In addition, Fibromyalgia Impact Questionnaire was administered.

**Results:** A total of 128 patients who underwent renal transplantation were included. Three groups did not differ with regard to the age, marital status, smoking history, etiology of the renal failure and laboratory findings ( $p>0.05$ ). However, female gender was more frequent among patients with fibromyalgia. Fatigue, sleep disturbance, irritable colon syndrome, depression and antidepressant use were also more common and Fibromyalgia Impact Questionnaire score was higher in patients with fibromyalgia. A multivariate logistic regression analysis identified Fibromyalgia Impact Questionnaire score and antidepressant use as significant independent predictors of fibromyalgia syndrome and possible fibromyalgia (OR 1.2 [95% CI 1.1–1.3],  $p<0.001$ ; OR 21.0 [95% CI 1.2–357.2],  $p=0.035$ ).

**Discussion and Conclusion:** Fibromyalgia syndrome shows a tendency to occur more commonly in renal transplant patients than in normal population, where depression is accompanied by these conditions. The treatment strategy could be established on the relief of sleep disturbance, fatigue, and irritable colon syndrome, which are more frequently observed in patients with fibromyalgia syndrome.

**Keywords:** End-stage renal disease, fibromyalgia; musculoskeletal system; observational study; renal transplantation.

### Özet

**Amaç:** Fibromiyalji sendromu gibi kas-iskelet sistemi komplikasyonları renal transplantasyondan sonra görülebilir. Ancak, bu durumun sıklığı ve seyri bu grup hastalarda derinlemesine incelenmemiştir. Bu çalışmada, fibromiyalji sendromunun sıklığının araştırılması ve son dönem böbrek hastalığı nedeniyle renal transplantasyon yapılan hastalarda fibromiyalji görülmesi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Gözlemsel çalışmamızda hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kayıt edildi. Tüm hastalar fibromiyalji varlığı açısından poliklinikte değerlendirildi ve sırasıyla üç gruba ayrıldı: Grup 1, normal hastalar; Grup 2, olası fibromiyalji; Grup 3, fibromiyalji sendromu. Ek olarak, Fibromiyalji Etki Anketi dolduruldu.

**Bulgular:** Renal transplantasyon yapılan toplam 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, medeni hal, sigara kullanımı, böbrek yetmezliği etyolojisi ve laboratuvar bulguları açısından üç grup arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak, fibromiyalji sıklığı kadınlarda daha fazlaydı. Fibromiyalji hastalarda, halsizlik, uyku bozukluğu, irritable bağırsak hastalığı, depresyon ve antidepressan kullanımı daha fazla ve aynı zamanda Fibromiyalji Etki Anketi skoru daha yüksekti. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda Fibromiyalji Etki Anketi skorunun ve antidepressan kullanımının fibromiyalji sendromu ve olası fibromiyalji için anlamlı bağımsız belirteçler olduğu saptandı (OR 1.2 [95% CI 1.1–1.3],  $p<0.001$ ; OR 21.0 [95% CI 1.2–357.2],  $p=0.035$ ).

**Sonuç:** Depresyonun da eşlik ettiği fibromiyalji sendromu normal popülasyona göre renal transplant hastalarında görülme eğilimi göstermektedir. Tedavi stratejisi uyku bozuklukları, yorgunluk ve irritable kolon sendromu daha yüksek oranda Fibromiyalji sendromlu hastalarda görüldüğünden bunları düzeltmeye yönelik oluşturulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Son dönem böbrek hastalığı; fibromiyalji; kas iskelet sistemi; gözlemsel çalışma; renal transplantasyon.



Fibromyalgia syndrome (FMS) is a noninflammatory condition characterized by the presence of widespread bodily pain and multiple tender points on physical examination.<sup>[1]</sup> Other than the pervasive pain, comorbidities those may impair the quality of life in these patients include fatigue, sleep disturbance, stiffness, depression, anxiety as well as the cognitive dysfunction, which undermine the individuals' ability to cope with the life events and ability to communicate with others.<sup>[2]</sup> In this regard, FMS represents a major health problem.

The reported prevalence for FMS in the general population ranges between 0.5% and 5.8% increasing with age and reaching a peak between ages 40 and 60; and female to male ratio is 4 to 9:1.<sup>[3,4]</sup> In addition, 10% to 20% of the patients admitting to rheumatology outpatient units have been diagnosed with this condition.<sup>[5]</sup> Despite its common occurrence, the underlying etiopathogenesis of FMS has not been clearly identified in which is suggested to be a complex interplay between genetic and environmental factors.<sup>[6,7]</sup>

Chronic renal failure is characterized by the development of uremia due to chronic, progressive, and irreversible impairment of kidney function.<sup>[8]</sup> Obviously, renal transplantation represents a superior therapeutic modality as compared to dialysis for the treatment of chronic renal failure and it is associated with improved quality of life and survival in patients with end stage renal failure.<sup>[9]</sup> Recent advances in the field of kidney transplantation have provided significant improvement in success rate in patients undergoing this procedure.<sup>[10]</sup> Musculoskeletal including other organ system complications might occur after renal transplantation. Most of these complications lead to bone and joint pain, those generally does not differ from FMS in spite of the findings obtained from physical examination and laboratory analysis. However, presence of such findings does not confirm the diagnosis of FMS, which could be accompanied by other pathologies of the musculoskeletal system. To our knowledge, no previous studies have assessed the incidence and clinical progress of FMS in renal transplant patients.

The purpose of the present study was to determine the frequency of FMS, and assess the factors associated with the occurrence of this condition, in patients after renal transplantation.

## Materials and Method

### Patients

An observational and cross-sectional design was selected. A total of 128 patients who underwent renal transplantation between January 1998 and December 2013, admitted to regular follow-up outpatient visits between December 2013 and December 2014, and patients with a serum creatinine level below 3 mg/dl as well as the absence of transplant rejection, osteoporosis, active infection, or elevated C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were included in this study. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients were recorded. In addition, laboratory data within the past 6-month period prior to study inclusion were

also obtained from the hospital database and recorded. Patient without any of the data mentioned above were excluded from the study. All patient data were recorded and analysed anonymously. This study was conducted in accordance with the principles of Helsinki Declaration as well as national human research legislation. Ethics Committee of Baskent University Hospital reviewed and approved this study protocol.

### Diagnostic criteria

All patients were assessed in outpatient settings with physical examination, family and medical history of all patients were completed in outpatient unit. The diagnosis of fibromyalgia was made based on the American College of Rheumatology (ACR) classification.<sup>[11]</sup> Patients were inquired about elicited pain at previously described points of tenderness by the ACR. A pressure of four kg per square centimeter with one kg per square centimeter increment per second using the pulp of the thumb was exerted at each of the points. Oral expression of pain and tenderness by the patient was considered an indication of a positive test result. Patients were separated into three groups as follows: Patients with a history of widespread pain for more than three months and the presence of tender points more than 11 on examination were diagnosed as FMS and enrolled in Group III. Patients with a pain history more than three months and the presence of tender points between six and 10 on examination were diagnosed as possible fibromyalgia and included in Group II. Other patients with normal physical examination findings were considered as control and enrolled in Group I.

### Fibromyalgia Impact Questionnaire

In order to assess the effect of pain on activities of daily living, the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) with a total score between 0 and 100 was administered to all patients. A higher score indicates more severe restriction of the activities of daily living. The FIQ was originally developed by Burchardt et al., and the validity and reliability of the Turkish version were established by Sarmer et al.<sup>[12,13]</sup>

### Statistical analysis

The normality of the variables was assessed using Kolmogorov Smirnov test, while Levene test was used to analyze the homogeneity of the variances. Descriptive statistics were expressed as mean±standard deviation or median (range) for continuous and ordinal numerical variables, while number of cases and percentage (%) were used for the presentation of categorical variables. The variances between three groups were assessed by using one-way ANOVA test, since Kruskal-Wallis test was used for the values with abnormal distribution or unequal variances. When a significance was identified with Kruskal Wallis test, Conover's non-parametric pairwise comparison test was used to determine the group responsible for the significant difference. Categorical variables were assessed using Pearson's chi-square test, Fisher's Exact test or likelihood ratio. Multiple logistic regression analysis was used to identify the independent determinants for differentiating between con-

**Table 1. Demographical characteristics of the study groups**

	Group I, normal (n=107)		Group II, possible fibromyalgia (n=7)		Group III, fibromyalgia syndrome (n=13)		p
	n	%	n	%	n	%	
Age, y (mean±SD)	37.9±11.3		31.4±9.8		37.7±11.0		0.334 <sup>a</sup>
Female gender	41	8.3	4	57.1	13	100.0	<0.001 <sup>*b</sup>
Marital status							
Single	39	36.4	4	57.1	3	23.1	
Married	65	60.7	3	42.9	9	69.2	0.545 <sup>b</sup>
Widow/divorced	3	2.8	0	0.0	1	7.7	
Smoking	6	5.6	1	14.3	1	7.7	0.705 <sup>c</sup>

SD: Standard deviation; <sup>a</sup>Kruskal-Wallis test; <sup>b</sup>Chi-square test; <sup>c</sup>Fisher's exact test; \*p<0.05.

**Table 2. Comparison of the groups with regard to clinical characteristics**

	Group I, normal (n=107)		Group II, possible fibromyalgia (n=7)		Group III, fibromyalgia syndrome (n=13)		p
	n	%	n	%	n	%	
Findings and symptoms							
Joint swelling	7	6.5	0	0.0	3	23.1	0.118 <sup>b</sup>
Paresthesia	22	20.6	1	14.3	5	38.5	0.334 <sup>b</sup>
Restless leg syndrome	21	19.6	3	42.9	1	7.7	0.182 <sup>b</sup>
Sleep disturbance	33	30.8	3	42.9	13	100.0	<0.001 <sup>*b</sup>
Fatigue	47	43.9	3	42.9	12	92.3	0.002 <sup>*b</sup>
Irritable colon syndrome	10	9.3	1	14.3	5	38.5	0.035 <sup>*b</sup>
History of depression	16	15.0	1	14.3	6	46.2	0.045 <sup>*b</sup>
Family history of depression	13	12.1	0	0.0	4	30.8	0.091 <sup>c</sup>
Medications							
Tacrolimus	57	53.3	1	14.3	7	53.8	0.109 <sup>b</sup>
Sirolimus	28	26.2	3	42.9	6	46.2	0.255 <sup>c</sup>
Cyclosporine	21	19.6	3	42.9	0	0.0	0.022 <sup>*b</sup>
Antidepressant	3	2.8	3	42.9	4	30.8	<0.001 <sup>*c</sup>
FIQ Score, (mean±SD)	12.4	1.5–63.0	34.4	23.4–46.6	58.4	20.4–65.2	<0.001 <sup>*a</sup>

SD: Standard deviation; <sup>a</sup>One-way ANOVA test; <sup>b</sup>Chi-square test; <sup>c</sup>Fisher's exact test; \*p<0.05.

trols and "possible fibromyalgia" and "fibromyalgia syndrome" groups. All candidate factors that were found to have an impact on univariate statistical analyses were included in the regression model. Odds ratio and 95% confidence intervals were calculated for each variable. Analyses were performed by Statistical Package for Social Sciences version 11.5 program (SPSS Inc., Chicago, IL). A p value <0.05 was considered as statistically significant.

## Results

A total of 128 patients were included in this study. Table 1 shows demographical characteristics of the patients. There was no difference found between age, marital status and smoking history of the groups (p=0.334, p=0.545, p=0.705, respectively). The frequency of FMS in females was significantly higher compared to males with possible fibromyalgia and controls (100%,

57.1%, p=0.007; 100%, 38.3%, p<0.001; respectively). There was no significance found between groups among each of the following etiological factors: Alport syndrome, crush syndrome, diabetes, focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, gut, hypertension, IgA nephropathy, nephritic syndrome, nephrotic syndrome, oxalosis, polycystic kidney disease, pyelonephritis, urolithiasis, vesicoureteral reflux, congenital renal disease, and unknown etiology (p>0.05 for all). Groups also did not show any difference in terms of serum Alanine transaminase (ALT), Aspartate-Aminotransferase (ALP), creatinine, Calcium, Phosphorus, CRPESR, albumin, thyroid stimulating hormone (TSH), parathyroid hormone, or lactate dehydrogenase (LDH) levels (p>0.05 for all).

Table 2 compares the groups with regard to symptoms and findings, medications and FIQ score. Fatigue was higher in Group

III compared to Group I and Group II (92.3%, 43.9%,  $p < 0.001$ ; 92.3%, 42.9%,  $p = 0.031$ , respectively). Sleep disturbance was found higher in Group III than in Group I and Group II (100.0%, 30.8%,  $p < 0.001$ ; 100.0%, 42.9%,  $p = 0.007$ , respectively). The frequency of irritable colon syndrome and depression history in Group III were significantly higher compared to Group I (38.5%, 9.3%,  $p = 0.001$ ; 46.2%, 15.0%,  $p = 0.014$ , respectively). Cyclosporine use was found higher in Group II than in Group III (42.9%, 0%,  $p = 0.031$ , respectively). Antidepressant use was significantly higher in Group II and Group III compared to Group I (42.9%, 2.8%,  $p = 0.003$ ; 30.8%, 2.8%,  $p = 0.003$ , respectively).

The FIQ score was higher in Group II and Group III, than in Group I (34.4 vs. 12.4,  $p < 0.001$ ; 58.4, 12.4,  $p < 0.001$ , respectively). A multivariate logistic regression analysis showed that FIQ score (OR 1.2 [95% CI 1.1–1.3],  $p < 0.001$ ) and antidepressant use (OR 21.0 [95% CI 1.2–357.2],  $p = 0.035$ ) was significant independent predictors of fibromyalgia syndrome, where they were also significant independent predictors of possible fibromyalgia (OR 1.1 [95% CI 1.1–1.2],  $p = 0.002$ ; OR 13.3 [95% CI 1.4–127.4],  $p = 0.025$ , respectively).

## Discussion

The present study found a remarkably high frequency of fibromyalgia in renal transplant patients and findings indicate that FIQ scores and antidepressant use represent independent predictors of fibromyalgia syndrome and possible fibromyalgia in this group of patients.

The ACR 1990 criteria are commonly used to establish a diagnosis of fibromyalgia, which requires the presence of widespread pain for more than three months as well as tender points (in at least 11 of the 18 test points) on physical examination.<sup>[11]</sup> Comorbidities does not rule out the diagnosis of fibromyalgia. In a study by Middleton et al. a group of patients failing to meet the ACR diagnostic criteria in spite of the presence of fibromyalgia symptoms had been isolated and identified as patients with “possible fibromyalgia”.<sup>[14]</sup> These individuals experience pain in at least four quadrants in addition to positive exam result in six to 10 tenderness points. Based on this categorization, we also opted to define a group of patients with “possible fibromyalgia”.

The frequency of fibromyalgia syndrome was found in 10.15% of our 128 renal transplant patients which is two-fold of reported values for the general population as ranged from 0.5% to 5.8%.<sup>[3]</sup> Furthermore, inclusion of patients with positive physical examination findings, in spite of failing to meet the diagnostic criteria, would further increase the number of subjects with fibromyalgia and fibromyalgia associated status (15.6%). A possible explanation for that is the sample population which included the patients with multi-drug use, frequent visits to hospital due to infections or rejection, fear of graft loss, psychosomatic disorders, and a low threshold for pain due to chronic and serious health conditions.

Patients with a diagnosis of FMS or possible FMS were found to have significantly higher FIQ scores. In addition, the FIQ

score is an independent predictor of FMS or possible FMS. The evidence that FIQ score is helpful for establishing the diagnosis of FMS in renal transplant patients those generally exhibit different characteristics compared to general population may have clinical implications. The presence of higher FIQ scores in patients with FMS and possible FMS, which evaluate the effect of pain or other health conditions on daily activities, suggested that FIQ may have a useful role in the assessment and treatment of renal transplant patients for FMS.

In contrast to the association between fibromyalgia syndrome and psychiatric disorders, several studies have reported an increased frequency of depression in renal transplant patients.<sup>[15,16]</sup> Disorders associated with chronic pain may lead to depression, and nearly 20% of FMS patients have depressive symptoms and experience difficulty in coping with stress that has a negative impact on daily activities.<sup>[16]</sup> Although conflicting data have been published, it has been proposed that fibromyalgia may be associated with personal or family history of depression in individuals diagnosed with FMS.<sup>[17]</sup>

In the current study, history of depression was observed higher in patients with FMS than others since no difference in family history was detected. Previous studies have generally focused on populations without chronic conditions, and in a study sample like ours, higher rates of depression than in the general population may be noted even in the absence of family history of depression. In general, our findings support the association between FMS and depression. Therefore, it can be speculated that FMS and depression share some common diagnostic criteria, even if the clinicians decide to use routine anti-depressant therapy without the presence of fibromyalgia in renal transplant patients. Furthermore, the content and dosage of anti-depressants in renal transplant patients diagnosed with FMS requires close monitorization for the potential drug toxicity which might be elucidated by further studies.

Fibromyalgia Syndrome is four to nine times more common in females than males.<sup>[4]</sup> The lower incidence in males could be associated with the few numbers of tender points leading to incorrect or missed diagnosis.<sup>[18]</sup> In the study by Buskila et al., females were found to have a lower threshold for pain than males, thus explains the more frequent occurrence of FMS among females.<sup>[19]</sup> In our study, all patients in Group III were female. Although FMS is known to be more common among females than males in general population, it is interesting to note that all renal transplant patients in our study diagnosed with FMS were female. This is probably due to the small sample size of our study. Nevertheless, this observation is consistent with the reported female predominance in FMS.

The link between fibromyalgia syndrome, fatigue, and sleep disturbances has been well established. Sixty to 90% of FMS patients report sleep disturbance when clinically assessed.<sup>[20]</sup> The effect of sleep disturbance on the quality of life was examined in previous studies that showed the presence of poor sleep quality was demonstrated in 96% of the participants.<sup>[21]</sup> Generally, FMS patients experience fatigue and weakness

more frequently, which may be associated with the increased occurrence of depression and sleep disturbance. Dailey et al. reported significantly increased frequency of both physical and cognitive fatigue in fibromyalgia patients.<sup>[22]</sup> Although these parameters were not significant predictors in our study, patients diagnosed with FMS had significantly higher frequency of fatigue.

Soft tissue swelling, dysmenorrhea, Raynaud's phenomenon, and restless leg syndrome have been reported to occur in approximately 61%, 41%, 18.2%, and 31% of FMS patients, respectively.<sup>[23–26]</sup> In our study, there were no significant differences between FMS and control group with regard to these conditions, which is most likely due to low sample size.

Fibromyalgia Syndrome with irritable bowel syndrome (IBS) have been reported to occur together in a significant proportion as 40% of FMS patients.<sup>[27]</sup> Similarly, our patient groups exhibited significant differences in terms of IBS frequency in which was significantly higher among FMS patients (38.5%).

No specific diagnostic laboratory tests exist for FMS, and laboratory parameters are generally within the normal range and are mostly used for differential diagnosis. Extensive diagnostic testing is rarely required and may lead to clinical confusion.<sup>[28]</sup>

In our study, the evaluation of the mean values of CRP, ESR, creatinine, ALT, calcium, albumin, LDH, TSH, and parathormone in the past 6-month period did not reveal any significant associations with the diagnosis of FMS. In addition, no associations between FMS and the etiology of renal failure were observed.

Currently there is a lack of data on the relationship between fibromyalgia and the use of immunosuppressive treatment in renal transplant patients. Our patients with FMS (Group III) had no use of cyclosporine. This may be due to a switch to other medications such as tacrolimus and sirolimus from cyclosporine due to complications such as calcineurin toxicity or acute rejection.

## Conclusions

Fibromyalgia syndrome occurs more commonly in renal transplant patients, particularly in female transplant patients, compared to general population. Depression may co-exist with both of these conditions. The treatment strategy could be established on the relief of sleep disturbance, fatigue and irritable colon syndrome those are observed higher in patients with Fibromyalgia syndrome. We believe that further studies with larger sample size are warranted to confirm these observations.

**Acknowledgment:** We thank our patients and healthcare personnel of our facility for their collaboration and contributions.

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

## References

1. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2007;62:145–151. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.09.013>
2. Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Güven SS. Fibromyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2013;19:42–47. <https://doi.org/10.4274/tod.38258>.
3. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1279–1298. <https://doi.org/10.1002/art.24000>.
4. Kosek E. Fibromyalgia. In: Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS, eds: *Handbook of Clinical Gender Medicine*. Basel: Karger; 2012,164–168.
5. Dönmez A, Erdoğan N. Fibromiyalji sendromu. *Klinik Gelişim.* 2009;22:60–64.
6. Koçyiğit BF, Gür A, Altındağ Ö, Akyol A, Gürsoy S. Comparison of education and balneotherapy efficacy in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized, controlled clinical study. *Agri.* 2016;28:72–78. <https://doi.org/10.5505/agri.2015.77699>.
7. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:218.
8. Çavdar İ, Aksoy G, Kamber A, Akyolcu N. Böbrek Transplantasyonu Olacak Hasta Ve Donörlerin Uygulama Öncesi Anksiyete Düzeylerinin Saptanması Ve Verilen Eğitimin Anksiyeteye Etkisinin Araştırılması. *Hemşirelik Bülteni.* 1999;43:293–301.
9. Trbojević J, Nešić D, Stojimirović B, Nešić V. Quality of life of end-stage renal failure patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The Scientific Journal FACTA Universitatis.* 1998;5:64–68.
10. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2012;22:77–82. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.97101>.
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multi-center Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–172.
12. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18:728–733.
13. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9–12.
14. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1181–1188.
15. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry.* 1985;142:441–446.
16. Wallace DJ, Wallace JB. *Making sense of fibromyalgia*, 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Oxford University Press; 2014.
17. Katz RS, Kravitz HM. Fibromyalgia, depression, and alcoholism: a family history study. *J Rheumatol.* 1996;23:149–154.
18. Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome. *Drugs.* 2010;70:1–14. <https://doi.org/10.2165/11530950-00000000-000000>.
19. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A, Abu-Shakra M. Fibromyalgia syndrome in men, *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:47–51.
20. Mufson M, Regestein QR. The spectrum of fibromyalgia disorders.

- Arthritis Rheum. 1993;36:647–650.
21. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008;59:961–967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>.
  22. Dailey DL, Keffala VJ, Sluka KA. Do cognitive and physical fatigue tasks enhance pain, cognitive fatigue, and physical fatigue in people with fibromyalgia? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:288–296. <https://doi.org/10.1002/acr.22417>.
  23. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome: a clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum.* 1985;28:138–145.
  24. Terzi R, Terzi H, Kale A. Evaluating the relation of premenstrual syndrome and primary dysmenorrhea in women diagnosed with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:334–339. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.009>.
  25. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, Karlson EW. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* 2009;36:82–88. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080212>.
  26. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ.* 1996;312:1339.
  27. Yılmaz S, Erdem H. Fibromiyalji sendromunun klinik ve laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics.* 2009;2:9–15.
  28. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, Häuser W. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:528952. <https://doi.org/10.1155/2013/528952>.





# Could beta blocker use in elderly hypertensive patients reduce risk of skin cancers?

## Yaşlı hipertansif hastalarda kullanılan beta blokerler cilt kanserlerinin riski azaltır mı?

Habibullah Aktaş,<sup>1</sup> Erdinç Terzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Karabük Training and Research Hospital, Karabük, Turkey

<sup>2</sup>Department of Dermatology, İstinye University Liv Hospital, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Introduction:** Beta blockers are commonly used medications mainly in the treatment of cardiovascular health problems for years. Other known indications are migraine, anxiety, thyrotoxicosis and infantile hemangiomas. In addition to these, recent studies shows they have anticancer properties. We aimed to investigate possible preventive effect of beta blockers in the occurrence of nonmelanoma skin cancers in elderly hypertensive patients.

**Methods:** The study included 318 patients over the age of fifty and who have been using medication at least for two years. The data were obtained between May 2016-June 2018. Nonusers patients were admitting to the same clinic for another dermatological reason. Patients using more than one antihypertensive were classified in the beta blocker group if they use beta blocker. Gender, age, skin diagnosis and types of drugs were noted and compared with statistically.

**Results:** 318 patients were assessed, 157 (49.4%) were male, 161 (50.6%) were female. Average age of patients was 72.5. 73% of beta blocker group had no skin lesion. This rate was 39.5% and 21.6% for other antihypertensive agents group and non-user group respectively.

**Discussion and Conclusion:** Patients using beta-blockers were less likely to have solar keratoses and nonmelanoma skin cancers. Preventive effect of beta blocker type antihypertensive agents against skin carcinogenesis was demonstrated in this retrospective observational study.

**Keywords:** Beta blockers; nonmelanoma skin cancer.

Actinic keratosis and non melanoma skin cancers are generally seen in elderly people. Skin aging and ultraviolet exposure are known to increase the frequency of these diseases.<sup>[1]</sup> Although there are small exceptions, it can be stated that more

### Özet

**Amaç:** Beta blokerler genellikle kardiyovasküler sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Diğer bilinen endikasyonları migren, anksiyete, tirotoksikoz ve infantil hemanjiomlardır. Bunlara ek olarak, son zamanlarda yapılan çalışmalarda antikanser özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Yaşlı hipertansif hastalarda beta blokerlerin melanom dışı deri kanserleri oluşumunda olası koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya elli yaş üstü ve en az iki yıldır ilaç kullanan 318 hasta dahil edildi. Veriler Mayıs 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında elde edildi. Hiç ilaç kullanmayan hastalar aynı kliniğe başka bir dermatolojik nedenden ötürü gelenlerden seçildi. Birden fazla antihipertansif kullanan hastalar beta bloker kullanıyorlarsa, beta bloker grubunda yer aldı. Cinsiyet, yaş, ve ilaç türleri not edildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 318 hasta değerlendirildi, 157'si (%49,4) erkek, 161'i (%50,6) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 72,5 idi. Beta bloker grubunun %73'ünde cilt lezyonu yoktu. Bu oran diğer antihipertansif ajan grubu ve kullanıcı olmayan grupta sırasıyla %39.5 ve %21.6 idi.

**Sonuç:** Beta-bloker kullanan hastaların solar keratoz ve melanom dışı cilt kanseri olma olasılığı daha düşüktü. Bu retrospektif gözlem çalışmasında beta bloker tipi antihipertansif ajanların cilt kanseri gelişimine karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Beta blokör; nonmelanoma deri kanseri.

time to exposing to ultraviolet and older age, more chance to have actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer.

Hypertension is a common health problem all over the world. Its prevalence increases with age.<sup>[2]</sup> So that, the use of antihy-



pertensive medication is higher in elderly people, and almost all patients have to continue to use them until the end of their life. This continuous use may be associated with changes in human body including cancer occurrence.

Some antihypertensive drugs related to cancer is still a matter of debate. There are blood pressure medicines that are claimed to increase or decrease the incidence of some types of cancer. In a large study, it was reported that angiotensin receptor blockers (ARB), one of the mostly used antihypertensive drugs, are linked to a small increase in cancer occurrence.

<sup>[3]</sup> In another study, relationship between cancer and use of ARBs was refused along with some other antihypertensive drugs including angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi),  $\beta$  blockers, diuretics, and calcium channel blockers except ACEi and ARBs combinations.<sup>[4]</sup>

Beta-blockers are more involved in the cancer relationship than other antihypertensive drugs. Because beta adrenergic system may play role in cancer development leading a hypothesis that beta blocker medication may inhibit cancer progression.<sup>[5]</sup>

Several observational studies reported the protective effect of  $\beta$ -blockers in melanoma, multiple myeloma, breast, lung, pancreas and prostate cancers.<sup>[6-9]</sup> An experimental animal study suggested that carvedilol, a beta blocker agent, may prevent ultraviolet exposure-related skin carcinogenesis when applied topically.<sup>[10]</sup>

In the light of these knowledges, we investigated the use of antihypertensive drugs in patients with actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer in a small group of elderly patients in order to learn their possible effects in cancer development.

## Materials and Method

This study was performed retrospectively in the dermatology outpatient clinic of Karabuk Training and Research Hospital and Istinye University Liv Hospital. The data were obtained between May 2016-June 2018. The diagnosis of solar keratoses was made by a same dermatologist clinically with a few pathologically when needed. All cancer diagnoses were put histopathologically by the pathology department of same hospital. If a patient has both solar keratosis and non-melanoma skin cancer, patient was accepted in the non-melanoma group. The use of antihypertensive drugs was learned from the patient data file. The study included patients over the age of fifty and who have been using medication at least for two years. Nonusers patients were admitting to the same clinic for another dermatological reason. Patients using more than one antihypertensive were classified in the beta blocker group if they use beta blocker. Gender, age, skin diagnosis and types of drugs were noted and compared with statistically. Other influencing factors such as skin type, exact duration of drug use and ultraviolet exposure were ignored in this study. Patients taking antihypertensive less than two years were accepted as nonuser.

The statistical software used was IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc,

Chicago, IL, USA). Normality of the distribution was evaluated with Kolmogorov-Smirnov test. Numeric variables that show normal distribution were given as mean $\pm$ standart deviation, non-numeric variables median $\pm$ deviation and categorical variables were given as frequency. Differences between groups were evaluated with Student-t test for numeric variables that are normally distributed, and Mann Whitney U test for non-numeric variables that are not normally distributed.  $P<0.05$  was considered sufficient for statistically significance.

## Results

The files of 318 patients were assessed, 157 (49.4%) were male, 161(50.6%) were female. Average age of patients was  $72.58\pm 6.53$ .

There were 78 (24.5%) patients on beta blocker therapy. 57 (73.1%) of them had no skin lesion. Of the beta blocker taking patients, only one (1.2%) patient had SCC, 7 (9%) had BCC and 13 (16.7%) had solar keratosis. Out of 124 (39%) taking other antihypertensives, 3 (2.4%) had SCC, 33 (26.6%) had BCC, 39 (31.5%) had solar keratosis and 49 (39.5%) had no lesion. From 116 (36.5%) patients not taking any hypertensive drug, only 25 (21.6%) had no skin lesions while 9 (7.7%) had SCC, 37 (31.9%) had BCC and 45 (38.8%) had solar keratosis.

A total of 187 (58.8%) patients had solar keratosis, basaliomas or squamous cell carcinomas of skin. 77 (24.2%) BCC, 13 (4.1%) SCC and 97 (30.5%) solar keratosis cases were diagnosed. 131 (41.2%) cases were found to be no premalign or malign skin lesion. While only one SCC (1.2%) case was detected in beta blocker using patients, 9 SCC (7.7%) cases for nonuser group, 3 SCC (2.4%) cases for other antihypertensive group were found. BCC and SCC. BCC, SCC and solar keratosis were seen statistically significant lower in beta blocker taking patients ( $p<0.01$ ) (Table 1).

There were 38 (49.3%) female, 39 (50.7%) male BCC cases, 52 (52.5%) female, 47 (47.5%) male solar keratosis cases, 4 (30.1%) female, 9 (69.2%) male SCC cases. 65 (50.4%) female and 64 (49.6%) male patients had no skin lesions. There was no statistically significant difference between groups regarding sex and age ( $p>0.05$ ). Of 22 patients using diuretics as alone or part of combination, 11 (50%) had no skin lesion while remaining 11 (50%) had only solar keratosis. They were 14 (63.3%) males and 8 (36.7%) females.

## Discussion

Solar keratosis and nonmelanoma skin cancers are one of the major health problems of elderly people, especially in light-skinned individuals. Solar keratosis is a premalignant skin disease that can be converted to nonmelanoma skin cancers. Although these lesions do not constitute a major problem in terms of mortality, they carry importance for the quality of life and economic burden. Likewise, hypertension is more common in older age and therefore with solar keratoses and nonmelanoma skin cancers, they often overlap in the same patients.<sup>[11,12]</sup>

**Table 1. Skin cancers and solar keratosis in the elderly hypertensive patients**

Patients	β blocker drugs		Other antihypertensive drugs		Not taking any hypertensive drug	
	n	%	n	%	n	%
SCC	1	1.2	3	2.4	9	7.7
BCC	7	9	33	26.6	37	31.9
Solar keratosis	13	16.7	39	31.5	45	38.8
No skin lesions	57	73.1	49	39.5	25	21.6
Total	78	100	124	100	116	100

Beta blockers are a group of drugs that are used frequently in the treatment of hypertension and arrhythmia by blocking catecholamine binding to the adrenergic receptors.<sup>[13]</sup> In addition to cardiovascular effects, beta blockers are also beneficial in many diseases such as migraine, glaucoma, anxiety, essential tremor thyrotoxicosis and infantile hemangiomas.<sup>[14]</sup> In recent years, anticarcinogenic properties of beta-blockers, especially propranolol, have also attracted attention.<sup>[15]</sup> It is not surprising that beta-blockers may be involved in the treatment or prevention of cancer when it is thought that the growth and spread of tumors are also dependent on functions such as angiogenesis and adrenergic activity in cancer progression.<sup>[16–18]</sup>

Chang et al. demonstrated that both topical and oral carvedilol prevented carcinogenesis in an experimental model of epidermal hyperplasia as topical form was more effective.<sup>[19]</sup> Carvedilol was suggested a novel chemopreventive agent in that study.

In a recent paper, Gandini et al. reported that calcium channel blockers increase nonmelanoma skin carcinomas and beta blockers increase melanoma risk.<sup>[20]</sup> Similarly Hank et al. reported an association between beta blocker use and BCC development.<sup>[21]</sup> However, our study showed a different outcome in this subject unlike these studies. Moreover, beta blocking agents have been suggested a beneficial effect on melanoma prognosis.<sup>[22,23]</sup>

In this study, we observed that patients using beta-blockers were less likely to have solar keratoses and nonmelanoma skin cancers. BCC was detected in only 7 of the 72 patients who have used beta blockers, 33 of the 111 patients who have used other antihypertensive drugs and 37 of the 102 patients who have not used any antihypertensive medication. The positive effect of Beta blockers on the development of BCC was statistically significant. Again, SCC was diagnosed in only 1 of the patients treated with beta blocker, 3 patients with other antihypertensive drugs and 9 of SCC in nonusers. In all patient groups, the ages were almost similar. When compared to nonusers, although the number of patients is very low, but patients on beta blocker treatment seems to have less SCC.

Precancerous solar keratosis appeared as similar number in all three groups. It can be argued that beta blockers might have prevented or slowed the conversion to malignancy at

this stage. Skin lesions were generally more in nonusers than in antihypertensive drug users. Although this difference is remarkable in beta blocking agent users, other antihypertensives seemed more beneficial than nonusers for preventing SCC. Could it be hypothesized that hypertension itself has a protective effect on development of SCC?

Due to photosensitizing properties, diuretics were thought as potential inducers of SCC.<sup>[24]</sup> 11 from 22 diuretic using patients had no lesion while remaining 11 had solar keratosis. No malignant skin lesion was noted. As compared with nonusers who have 82 solar keratosis and nonmelanoma out of 102 patients, there seems no inducing solar keratosis in diuretic using patients. There was no difference between female patients and male patients in terms of skin lesions and drug use.

The major factors in the development of skin cancers are skin type, ultraviolet exposure and advanced age. As the UV exposure is prolonged and the skin type is fair, pale and freckled, the incidence of solar keratosis, melanoma and nonmelanoma skin cancers increases.<sup>[25]</sup> This feature of the patients was not considered in the study. It is one of the main limitations of this research.

As a summary, despite there are conflicting reports about antihypertensive medication on cancer risk, we modestly demonstrated the favorable effect of beta blockers in elderly patients. However, we believe that our observations, although based on small numbers and with its flaws, would trigger larger trials.

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

## References

- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87,425-34.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension.* 2015;65,252-6.
- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11,627-36.
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011;12,65-82.

5. Akbar S, Alsharidah MS. Are beta blockers new potential anti-cancer agents? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15,9567-74.
6. Melhem-Bertrandt A, et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29,2645-52.
7. De Giorgi V, Gandini S, Grazzini M, et al.  $\beta$ -blockers: a new and emerging treatment for melanoma. *Recenti Prog Med*. 2012;103,11-6.
8. Hwa YL, Shi Q, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation. *Am J Hematol*. 2017;92,50-55.
9. Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, et al. Use of  $\beta$ -blockers is associated with prostate cancer specific survival in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *Prostate*, 2013;73,250-607.
10. Huang KM, et al. Topically Applied Carvedilol Attenuates Solar Ultraviolet Radiation Induced Skin Carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10,598-606.
11. Joel L. Cohen. Actinic Keratosis Treatment as a Key Component of Preventive Strategies for Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3, 39-44.
12. Robles NR, Macias JF. Hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;12,135.
13. Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad*. 2009;121:90-8.
14. Akbar S, Alorainy MS. The current status of beta blockers' use in the management of hypertension. *Saudi Med J*. 2014;35,1307-17.
15. Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-Propranolol as an anti-cancer agent. *E cancer medical science*. 2016;12,10,680.
16. He JJ et al. Activation of  $\beta$ -adrenergic receptor promotes cellular proliferation in human glioblastoma. *Oncol Lett*. 2017;14,3846-3852.
17. Lin X, Luo K, Lv Z, Huang J.  $\beta$ -adrenoceptor action on pancreatic cancer cell proliferation and tumor growth in mice. *Hepatogastroenterology*. 2012;59,584-8.
18. Hondermarck H, Jobling P. The Sympathetic Nervous System Drives Tumor Angiogenesis. *Trends Cancer*. 2018;4,93-94.
19. Chang A, et al. Prevention of skin carcinogenesis by the  $\beta$ -blocker carvedilol. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8,27-36.
20. Gandini S, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:1-9.
21. Hank et al. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27,279-288.
22. De Giorgi V, Grazzini M, Gandini S, et al. Treatment with  $\beta$ -blockers and reduced disease progression in patients with thick melanoma. *Arch Intern Med*. 2011;171,779-81.
23. Lemeshow S, Sorensen HT, Phillips G, et al.  $\beta$ -Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20,2273-9.
24. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multi-centre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167 (Suppl 2),1-13.
25. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36,167-176.



# Cost of neuroimaging of patients with vertigo in emergency department

## Acil servise baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastalarda nörogörüntüleme maliyeti

Ali Kablan,<sup>1</sup> Serhat Karaman,<sup>2</sup> Nurşah Başol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Mardin State Hospital, Mardin, Turkey

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey

### Abstract

**Introduction:** The fact that many diseases cause symptoms of vertigo and that some of them are life-threatening make it difficult to manage vertigo in emergency departments (ED). Parallel to these difficulties, the number of neuroimaging use in diagnosis is increasing. In this study, it is aimed to evaluate the neuroimaging costs of patients with vertigo in ED.

**Methods:** The study was carried out with a retrospective review of the files of the patients with vertigo who were admitted to ED between 01.01.2013 and 31.12.2013. Patients were classified into 6 groups; central, peripheral, cardiac and blood pressure-induced, induced by internal causes, psychogenic, and vertigo related to other causes. Costs and the total cost of these groups were determined and the ratios were analyzed statistically.

**Results:** Of the 381 patients; 31 (8.1%) patients were seen to be in the central, 175 (45.9%) in the peripheral vertigo. 72 of patients were seen to have been examined with computerized tomography (CT) and 35 with magnetic resonance imaging (MRI). Neuroimaging was observed to have been implemented mostly on the central induced group. The highest neuroimaging cost was in the peripheral vertigo group. However, when the cost per patient was calculated, the group with the lowest cost of each patient was the peripheral vertigo group.

**Discussion and Conclusion:** This study is the first study in Turkey for the cost analysis patients with a complaint of vertigo in ED. Avoiding unnecessary costs, along with the algorithms to be developed, can be possible with good and accurate patient management in ED.

**Keywords:** Cost; emergency department; dizziness; neuroimaging; Vertigo.

### Özet

**Amaç:** Pek çok hastalığın baş dönmesi belirtisi vermesi ve bunlardan bazılarının hayatı tehdit edici nitelikte oluşu acil servislerde baş dönmesi yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu zorluklara paralel olarak da tanıda nörogörüntüleme kullanım sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada baş dönmesi şikayeti ile acil servise başvuran hastaların nörogörüntüleme maliyetleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma hastanemiz Acil Tıp Kliniğine 01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında ana şikayeti baş dönmesi olan hastaların dosyalarının geriye dönük incelenmesi ile yürütüldü. Tüm hastaların dosya bilgilerinden yaş, cinsiyet, anamnez, tanısız tetkikler ve yapılan tetkiklerin maliyeti veri toplama formlarına kaydedildi. Hastaların acil servis sonuç tanıları santral nedenli baş dönmesi, periferik nedenli baş dönmesi, kardiyak ve tansiyon nedenli baş dönmesi, dahili nedenlere bağlı baş dönmesi, psikojenik nedenli baş dönmesi ve diğer nedenler olmak üzere 6 grupta sınıflandırıldı. Bu grupların maliyetleri ve toplam maliyet tespit edilerek oranları istatistiksel olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 381 hastanın %59.8'i kadın (n:228), %40.2'si erkek (n:153) olup yaş ortalamaları 46,12±18,92 idi. Tanılarına göre gruplandırıldığı santral nedenli baş dönmesi grubunda 31 (%8.1), periferik grupta 175 (%45.9), kardiyak veya tansiyon nedenli grupta 43 (%11.2), dahili nedenli grupta 18 (%4.7), psikojenik grupta 6 (%1.5) ve diğer nedenli grupta 108 (%28.3) hasta yer aldı. Tüm hastaların 72'sine (%18.8) BT, 35'ine (%9.1) MRG çekildiği gözlemlendi. En fazla santral nedenli gruba nörogörüntüleme yapıldığı görüldü (BT %41.9, MRG %32.2). Nörogörüntüleme maliyetinin en yüksek olduğu grup, periferik vertigo grubunda idi. Ancak hasta başı maliyet hesap edildiğinde, bir hastanın maliyetinin en az olduğu grup periferik vertigo grubuydu.

**Sonuç:** Acil servise baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastaların yıl geçtikçe artması ve hekimlerin önemli bir patolojiyi atlamak istememesi nedeniyle bu hastaların hastane maliyetinin giderek arttığı bilinmektedir. Bu çalışma Türkiye'de acil servisteki baş dönmesi başvurularında maliyet analizinin yapıldığı ilk çalışmadır. Gereksiz maliyeti önlemek; geliştirilecek olan algoritmalarla birlikte, acil serviste iyi ve doğru bir hasta yönetimi ile mümkün olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Maliyet; acil servis; baş dönmesi; vertigo; nörogörüntüleme.



Vertigo is one of the most common reasons of patient admissions in both emergency departments (ED) and neurology departments. Literature informs that all admissions have reached 2.4%, while ED arrivals have reached 26%.<sup>[1]</sup> Despite this high prevalence, assessing vertigo is a challenging task for physicians. The scanty description of symptoms by patients, and confusing the concepts of vertigo, dizziness, light headedness, balance disorder, anxiety and exhaustion make it more difficult to make a diagnosis.<sup>[2]</sup> The most common reason for dizziness is vertigo (54%).<sup>[3]</sup> Vertigo is defined as the movement perception without any actual movement.

Vertigo is classified in two groups; those being central and peripheral. Peripheral vertigo is generally benign. Central vertigo is, while quite uncommon, life threatening.<sup>[4]</sup> Thus, the distinction must definitely be made in the ED. The aetiology, most of the time, can only be determined through the medical record and physical examination.<sup>[5]</sup> Cases of vertigo in the ERs have been determined as 44% peripheral vertigo, 16% psychiatric reasons, 11% central vertigo. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV) (16%), labyrinthitis (9%), and Menier (5%) are seen as causes for general peripheral vertigo. Other reasons include Cerebro Vascular Diseases (CVD) (6%), cardiac arrhythmias (1,5%) and brain tumours (<1%). 13% of the patients describe vertigo induced by unknown reasons. Some studies have reported the rate of unexplained vertigo cases as 40-80%.<sup>[6]</sup>

The fact that the vertigo complaint is also indicative of some serious illnesses (posterior circulatory stroke, transient ischemic attack, cardiac arrhythmia, etc.) and the physician's desire to make a correct diagnosis increase the cost.<sup>[7]</sup> However, an increase in the proportion of central pathologies over the years has also increased the concern for central pathology in patients with vertigo. The use of Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) has thus increased over time. However, the ineffective use of neuroimaging has been one of the main causes of cost escalation. In the United States (USA), about 2.3 million people are admitted to ED due to vertigo. About \$ 1.6 billion is spent in the health sector per year on vertigo.<sup>[7]</sup>

In this study, it was aimed to determine the symptomatological and etiologic subgroups of patients examined for vertigo in the Gaziosmanpaşa University, Department of Emergency Medicine and to compare these data with the literature in the light of medical records, physical examination findings and examinations performed, and especially the neuroimaging costs.

## Materials and Method

The study was carried out with a retrospective review of the files of the patients who are admitted to the ED between 01.01.2013 and 31.12.2013 for mainly vertigo, with the approval dated 07.07.2015 given by Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethical Board (GOP 14-KAEK-234). Patients with the diagnosis code (ICD) R42 and

those diagnosed with vertigo on the Enlil-His data system of the hospital have been included in the study. Patients with missing information have been excluded from the study.

Age, gender, time of admission, medical records, background information, diagnostic tests (laboratory results, brain imaging) were collected from the files of patients in data collection forms. Patients were assessed for additional diseases (such as chronic internal diseases, neurological diseases, psychiatric disorders, meningitis, benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), previous LVH, malignancy) that can pose a risk for vertigo and for cerebrovascular disease.

The numbers of consultation, numbers of hospitalization days, numbers of rest days, imaging examinations (MRI, CT), blood laboratory cost information of all patients and ED annual invoice costs were recorded. The MRI imaging results of patients had been obtained with the device with the system number 60001MRS01, of the brand General Electric (Tesla 1.5), while the CT images were obtained with the Siemens Somatom Spirit.

Patients' ED diagnoses were classified into six groups: central vertigo, peripheral vertigo, cardiac and blood pressure-induced vertigo, vertigo induced by internal causes, psychogenic vertigo, and other causes.

Imaging reports of patients who underwent neuroimaging were reviewed. Those with central pathology after the CT reports were classified as Chronic atrophic changes, acute ischemia, mass, chronic atrophic changes + acute ischemia and other pathologies. After reviewing the MRI reports, acute diffuse restriction was classified as chronic ischemic findings, mass, and other pathologies.

According to physical examination findings, patients with slow onset of vertigo, weeks to months of vertigo, patients with findings of vertical nystagmus and CNS, or patients with neuroimaging pathology were included in the central vertigo group. Patients who described a normal and sudden onset vertigo and of whom the neuroimaging results and CNS examination are normal, those who have a positive Dix-Hallpike Test, those who have vertigo triggered by head movements, or those of whom the eardrum examination were pathological were included in the peripheral group. Patients with dysrhythmia and / or blood pressure abnormalities and those who do not fit the central and peripheral groups were included in the cardiac and blood pressure-induced group. Patients with glucose metabolism impairment, thyroid dysfunction, electrolyte imbalance and anaemia were grouped as vertigo induced by internal-caused cases. Patients with anxiety, depression, mood disorders were grouped as psychogenic. Patients outside these groups were classified as cases of "other causes".

## Statistical Analysis

The statistical analyses were conducted on the package program named IBM SPSS for Windows, Version 22.00. Frequency and percentage values were used in summarizing categorical variables, while arithmetic averages, minimum maximum

**Table 1. Distribution of surveyed patients by different variables**

Gender (Total=381)	F	%
Female	228	59.8
Male	153	40.2
Age	Average	Min.-Max.
	46.12±18.92	17-88
ED diagnosis (Total=381)	F	%
Central vertigo	31	8.1
Peripheral vertigo	175	45.9
Cardiac and blood pressure induced vertigo	43	11.2
Internal	18	4.7
Psychogenic	6	1.5
Other causes	108	28.3

values and Standard deviation were utilized in summarizing continuous variables. Parametric tests were used to compare continuous variables according to categorical variables, and homogeneity counts of normality and variances were tested beforehand. Multiple regression analyses were performed to determine the relative importance of CT, MRI, and blood screening factors in the bills of patients who were admitted to emergency departments for vertigo. The chi-square analysis was performed to determine whether the patients had central pathology, based on whether or not they were scanned with MRI. In addition, the presence of central pathologies of patients based on whether a CT was performed was also assessed with the chi-square test.

**Results**

There were a total of 381 patients assessed as part of the study, 228 (59.8%) of which were female, and 153 (40.2%) male. By age, the average age of patients was determined to be 46,12 (±18,92), age range to be 17-88; with a minimum of 17 years and a maximum of 88 years of age. Patients were grouped into six according to their ED diagnoses, those being the vertigo types: central, peripheral, cardiac or blood pressure-induced, internally induced, psychogenic and vertigo related to other causes (Table 1).

**Table 2. Distribution of patients scanned with ct or mri according to test results**

	F	%
CT (Total=381)		
Normal Findings	47	12.3
Chronic atrophic changes	18	4.7
Acute ischemia	2	0.5
Mass	2	0.5
Atrophic changes + acute ischemia	2	0.5
Other	1	0.3
Non-scanned	309	0.81
MRI (Total=381)		
Normal findings	24	6.3
Acute diffuse restriction	5	1.3
Chronic ischemic findings	2	0.5
Mass	3	0.8
Other	1	0.3
Non-scanned	346	90.8

It was observed that CTs were performed on 72 (18.8%) of central imaging patients and MRIs were performed on 35 (9.1%). While most patients on which CTs were performed gave normal findings, it was seen that pathologically and most commonly, atrophic changes were observed. The most common pathology for patients who have been scanned with MRI was acute ischemic changes. All results were assessed to see that the CT was the most commonly preferred imaging method in diagnosis (Table 2).

The average of ED invoice costs and hospitalization periods of patients were assessed. According to this, the average ED invoice cost of patients was TL 75 (\$39,4), and the Standard deviation values TL 66 (\$34,7). The minimum value of invoice costs was determined as TL 11 (\$5,7), while the maximum was TL 430 (\$226,3).

The parameters that affect the ED invoice costs were assessed with the linear regression analysis (Table 3). According to the results, it was observed that the MRI, CT, CBC, Biochemistry Routine and Additional Tests were statistically meaningful parameters in predicting the Emergency Invoice Cost. The predictor variable with the biggest explanatory power according

**Table 3. Simple linear regression analysis results**

Predictor variables	β	Standard error	Standardized β	t	p
MRI	11.15	3.45	0.12	3.24	0.001
CT32.51	2.48	0.49	13.11	0.001	
CBC	3.95	1.07	0.14	3.70	0.001
Biochemistry Routine	3.91	1.83	0.09	2.14	0.033
Additional Tests	29.14	3.91	0.30	7.45	0.001

N=364, R<sup>2</sup>=.56, p=.001; Constant (32.62).

The regression equation that can be used in estimating the invoice cost is as follows:  $\hat{Y} = 32.62 + 11.15 * MRI + 32.51 * CT + 3.95 * CBC + 3.91 * BC \text{ Routine} + 29.14 * \text{Additional Tests}$ .

**Table 4. Neuroimaging costs according to diagnosis groups**

Result diagnoses	CT(f)	CT cost (TL)	MRI(f)	MRI cost (TL)
Central vertigo (Total=31)	13 (%41.9)	786.5 (\$413.9)	10 (%32.2)	715 (\$376.3)
Peripheral vertigo (Total=175)	32 (%18.2)	1.936 (\$1018.9)	14 (%8)	1.001 (\$526.8)
Cardiac and blood-pressure induced vertigo (Total=43)	9 (%20.9)	544.5 (\$286.5)	5 (%11.6)	357.5 (\$188.1)
Vertigo induced by internal causes (Total=18)	2 (%11.1)	121 (\$63.6)	1 (%5.5)	71.5 (\$37.6)
Psychogenic (Total=6)	2 (%33.3)	121 (\$63.6)	1 (%16.6)	71.5 (\$37.6)
Other (Total=108)	14 (%12.9)	847 (\$445.7)	4 (%3.7)	286 (\$150.5)

**Table 5. Annual total and per patient costs according to diagnosis groups**

Result diagnoses	Total annual cost (TL)	Cost per patient (TL)
Central vertigo (Total=31)	3.570 (\$1.878.9)	115 (\$60.5)
Peripheral vertigo (Total=175)	11.241 (\$5.916.3)	64 (\$33.6)
Cardiac and blood-pressure induced vertigo (Total=43)	4.204 (\$2.212.6)	97 (\$51)
Vertigo induced by internal causes (Total=18)	1.676 (\$882.1)	93 (\$48.9)
Psychogenic (Total=6)	476 (\$250.5)	79 (\$41.5)
Other (Total=108)	7.456 (\$3.924.2)	69 (\$36.3)

to the Standardized Beta values was the CT. The predictor variables altogether explained 56% of the invoice cost. Table 3 provides the Simple Linear Regression Analysis results.

The neuroimaging ratios and cost values according to result diagnoses have been given below (Table 4). According to this, it was determined that neuroimaging methods are used most on the patient group which is thought to have central vertigo. Despite the fact that the peripheral vertigo group has the highest number of patients, it was seen that the groups on which neuroimaging was used the least were the internally induced and peripheral vertigo groups. It was observed that the CT costs were higher than MRI costs for all patient groups. The group of which the neuroimaging cost is highest was seen to be the peripheral vertigo group.

The annual total cost was assessed according to result diagnoses, according to which costs per patient were calculated (Table 5). According to this, although the patient group with the highest total cost is the peripheral vertigo group, the one with the lowest cost per patient was also the peripheral vertigo group. It was determined that the group in which costs per patient were the highest was the patient group which was presumed to have central vertigo.

The total annual healthcare service cost of our department was TL 2.364.216 (\$1.244.324) The annual cost of patients complaining from vertigo was TL 28.623 (\$15.064,7). TL 4.356 (\$2.292,6) was spent on CT, while TL 2.502 (\$1.316,8) was spent on MRIs. Accordingly, it was seen that the vertigo patients take up 1.2% of the total annual cost of our department. Neuroimaging costs, on the other hand, constituted 0.1% of the total annual cost.

## Discussion

Vertigo is a complaint that affects 20-30% of the general population and is commonly seen in the EDs.<sup>[8]</sup> Approximately 20% of elder patients (over 60) have been reported to experience serious vertigo attacks at a level that affects their daily activities.<sup>[9]</sup> Vertigo affects life quality of patients negatively. Particularly repetitive vertigo attacks have serious social and economic effects, and these cause significant restrictions.<sup>[10]</sup> Due to the fact that aetiology can only be determined with medical records and physical examination, it is important to know the approach to the patient who was admitted to emergency department for vertigo in terms of avoiding unnecessary tests, improving life quality with correct diagnosis and treatment, preventing labour loss, and for patients with a serious neurological disease, avoiding time loss.<sup>[11]</sup>

Physicians, for central and peripheral vertigo to be distinguished, take advantage of the high sensitivity of and easy access to the radiological imaging methods. The frequent use of imaging methods for patients who apply to the hospital with complaints of vertigo also increases the annual invoice costs. Another reason for this increase is different factors playing a role in the aetiology of balance disorders, and the lack of a standard test to be used for diagnosis.

The vertigo complaint can be observed as a symptom of many diseases. A study conducted by Kroenke et al. has determined peripheral vertigo to be the most common reason for vertigo. This was followed by other reasons, psychiatric reasons, unknown reasons and central reasons.<sup>[3]</sup> A prospective study on 100 ambulant patients followed due to persistent vertigo has reported 54 patients to have vestibular disorders, 16 patients



to have psychiatric disorders, and 10 patients central causes.<sup>[11]</sup> Correlating with this information, in our study, peripheral vertigo was seen most commonly among patients and the highest number of patients were in this group. Other causes include cardiac and blood pressure induced vertigo followed by central causes. Central vertigo cases are the group of patients with the highest mortality in vertigo. In our study, ischemic stroke was the most frequently detected situations in central vertigo cases. CT is the most preferred imaging method to detect posterior fossa haemorrhages or large masses causing vertigo among central causes.<sup>[12]</sup> The reasons for CT to be the first preference are; easy access, speed and CT being cheaper in comparison with MRIs. Although frequently preferred, CT is of low value in the diagnosis of vertigo.<sup>[13]</sup> MRI is more advantageous in acute stroke assessment. Particularly diffusion oriented images provide convenience in comparison to CT in acute ischemic damage change assessment.<sup>[14-17]</sup> However, MRI cannot be found in many EDs and is quite expensive.<sup>[18-22]</sup> MRI sensitivity is lower than CT in internal brain haemorrhage cases where 6 hours have passed since the start.

In a retrospective study carried out in the USA in 2008, the number of patients admitted to EDs has been reported to have increased by 37% between 1995 and 2004. Again, it was seen that within the same time period, the number of CT and MRI scans requested for these patients had increased significantly, by 169%. In a study conducted by Newman-Toker et al., it was observed that compared to the control group, patients who were admitted to emergency departments with complaints of vertigo have been asked tests and imagings at a significantly higher rate.<sup>[18]</sup>

According to Gardner et al., the rate of CT and MRI use had increased more than all other tests in the evaluation of vertigo, but there was no change in the rate of determination of central nervous system pathologies. In the same study, the fact that there are no validated methods to distinguish the causes for vertigo between stroke and non-stroke cases was held responsible for the increasing imaging costs.<sup>[23]</sup>

The evaluation and management of patients who are admitted to ED with complaints of vertigo is quite expensive. It is estimated that the national cost of patients who have applied to EDs in the USA with complaints of vertigo have reached important values, and that these patients constitute 4% of the annual total emergency department costs by exceeding \$ 4 million. As far as we know, there are no studies conducted in Turkey that analyses the costs of this subject. Besides that, the studies on cost analyses in the literature are insufficient. According to a study carried out by Tehrani et al., the estimated number of patients who were admitted to the EDs for vertigo in 2011 in the USA is 3.9 million.<sup>[24]</sup> The total cost estimate is 70% higher than the previous national cost estimate (\$1.1 billion/1992, \$2.32 billion/2011, 3 equivalent national estimates). On average, the cost per admission is \$1004, with an overall cost of \$3.9 billion, in 2011 related to emergency department admissions for vertigo. The ratios of vertigo admissions, cost for each admission, annual national cost values are as follows;

25.7%, \$768, \$757 million for otologic/vestibular diseases; 16.5%, \$1489, \$ 941 million for cardiovascular diseases, 3.1%, \$1059, \$127 million for cerebrovascular diseases. Although the most common diagnoses are otologic and vestibular causes, it is estimated that cardiovascular diseases are associated with the total high cost of patients describing vertigo. The increase in costs has been argued to be associated with the increase in ED admissions over time (2.0 million admissions in 1995, 3.9 million admissions in 2011) and an increase in diagnostic imaging methods (from 10% in 1995 to 40% in 2011). It has been shown in the study that the cost estimate may be in a wide range because the diagnostic tests were used disproportionately for patients with vertigo. In our study, similar to Tehrani et al.'s study, the group with the greatest number of patients and the highest total cost was found to be the group with peripheral causes. Unlike the above given study, central vertigo, in the cost-per-patient ratio, is seen to be more costly. In our study, the effect of the neuroimaging methods on the cost calculation was assessed, and thus clearer results were revealed. In our study, it was found that the costs (especially the cost of CT) were determined to be high due to the use of the neuroimaging methods in the central vertigo group. One study reported that 12% of the total costs of ED visits were due to neuroimaging methods. Accordingly, the cost of CT imaging was estimated at \$ 360 million, and the cost of MRI imaging was estimated at 110 million. Our study has found that the annual cost of vertigo patients constitutes 1.2% of the annual cost of our department, and the neuroimaging scans done on these patients constitute 0.1% of the total annual cost. The ratio was found to be lower than the study of Tehrani et al.<sup>[24]</sup>

## Conclusion

The underlying pathologies in ED patients with vertigo vary in a wide spectrum. It has been seen that the cost of patients with vertigo has increased gradually due to the year-over-year increase in the number of emergency patients with vertigo and the unwillingness of physicians to bypass central causes. The fact that our study has come up with a lower cost compared to the literature is a positive finding for our ed, but it is also true that this is a problem in the context of all EDs. It may be possible to take under control unnecessary costs with good and accurate patient management in EDs. In our opinion, the lack of algorithms to standardize the selection of neuroimaging methods and to enable us to reach the diagnosis in the literature has an important share in this increase. In this patient group, it may be possible to reduce hospital costs by developing algorithms that enable us to reach diagnosis and provide access to diagnosis and start with medical records and physical examination findings.

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

**Funding:** There is no funding sources and financial relationship for this study.

## References

1. Navi B.B., Kamel H., Shah M.P., Grossman A.W. Rate and predictors of serious neurological causes of vertigo in the emergency department. *Mayo Clin Proc*, 2012; 87(11): p. 1080-8.
2. Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82. Review.
3. Kroenke K., Hoffman R.M., and Einstadter D. How common are various causes of vertigo? A critical review. *South Med J*, 2000; 93(2),160-7.
4. Ozakin E., Coskun F., Sarac S. Value of magnetic resonance imaging and audiology in the emergency department in differential diagnosis of peripheral and central vertigo. *Turkiye Klinikleri J of Med Sci*, 2012; 32(1): 1-6.
5. Post R.E. and Dickerson L.M. Vertigo: A diagnostic approach. *Am Fam Physician*, 2010; 82(4): 361-368.
6. Collie M.J.H. and Ramsey A.R. Differentiating Benign Paroxysmal Positional Vertigo from Other Causes of Vertigo. *JNP*, 2014; 10(6): 393-400.
7. Kim A.S., Fullerton H.J. and Johnston S.C. Risk of vascular events in emergency department patients discharged home with diagnosis of vertigo or vertigo. *Ann Em Med*, 2011; 57(1): 34-41.
8. Neuhauser H.K., Von Brevern M., Radtke A., Lezius F. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*, 2005; 65(6): 898-904.
9. Karatas M. Central vertigo and vertigo: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *The Neurologist*, 2008; 14(6): 355-364.
10. Yardley L., Owen N., Nazareth I., Luxon L., Prevalence and presentation of vertigo in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Prac*, 1998; 48(429): 1131-1135.
11. Kroenke K., Lucas C.A., Rosenberg M.L., Causes of persistent vertigo: a prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann of Int Med*, 1992; 117(11): 898-904.
12. Kim A.S., Sidney S., Klingman J.G., Johnston S.C., Practice variation in neuroimaging to evaluate vertigo in the ED. *The Am J Emerg Med*, 2012; 30(5): 665-672.
13. Wasay M., Dubey N., and Bakshi R., Vertigo and yield of emergency head CT scan: is it cost effective? *EMJ*, 2005; 22(4): 312-314.
14. Fiebach J., Schellinger P.D., Jansen O., Meyer M., CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order Diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33(9): 2206-2210.
15. Bryan R.N., Levy L.M., Whitlow W.D., Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *Am J Neurorad*, 1991; 12(4), 611-620.
16. Mohr J.P., Biller J., Hilal S.K., Yuh W.T.C., Tatemichi T.K., Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*, 1995; 26(5):807-812.
17. Warach S., Gaa J., Siewert B., Wielopolski P., Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Anns of Neurology*, 1995; 37(2): 231-241.
18. Newman-Toker D.E., Hsieh Y.H., Camargo C.A., Spectrum of vertigo visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. In *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. Elsevier.
19. Edlow J.A., Newman-Toker D.E. and Savitz S.I., Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *The Lancet. Neurology*, 2008; 7(10): 951-964.
20. Kerber K.A., Brown D.L., Lisabeth L.D., Smith M.A., Stroke among patients with vertigo and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*, 2006; 37(10),2484-7.
21. Seemungal B.M. and Bronstein A.M., A practical approach to acute vertigo. *Practical neurology*, 2008; 8(4), 211-221.
22. Labuguen R.H., Initial evaluation of vertigo. *Am Fam Physician*, 2006; 73(2):244-251.
23. Gardner R.L., Sarkar U., Maselli J.H., Factors associated with longer ED lengths of stay. *The Am J Emerg Med*, 2007; 25(6):643-650.
24. Saber Tehrani A.S., Coughlan D., Rising Annual Costs of Dizziness Presentations to US Emergency Departments. *Acad Emerg Med*. 2013 Jul;20(7):689-96.



# The effect of oral care given to patients on mechanical ventilatory support by two different methods on bacterial colonization in oral mucosa and oral health

## Mekanik ventilatör desteğindeki hastalara iki farklı yöntemle verilen ağız bakımının oral mukozadaki bakteriyel kolonizasyon ve ağız sağlığı üzerine etkisi

Ayşe Tali,<sup>1</sup> Elif Karahan,<sup>2</sup> Füsün Cömert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Health Sciences, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

<sup>2</sup>Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

<sup>3</sup>Department of Medical Microbiology, Belent Ecevit University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey

### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to examine oral care given to the patients on mechanical ventilatory support by two different methods on bacterial colonization and oral health.

**Methods:** This study had a design including an experimental and a control group. Sample was composed of 30 patients who had mechanical ventilatory support less than 24 hours. Patients in the experimental group were applied toothbrush and serum physiological; and control group was applied oral care by abeslang and a sponge soaked with NaHCO<sub>3</sub>. Both groups were given oral care four times a day for four days. Oral health was evaluated by "oral assessment scale", and bacterial colonization was assessed based on bacteriological culture results of samples taken by cotton swab at days 1 and 4.

**Results:** It was found that almost half of the patients in both groups had insufficient saliva that was more viscous than normal; and dental plaques were decreased among the patients in the experimental group. In terms of bacteria in the oral mucosa, no statistically significant differences were found between the groups based on the comparison of culture results from days 1 and 4. It was found that both methods used for oral care were effective; and they had no superiority over each other.

**Discussion and Conclusion:** It was concluded that application of regular oral care for the patients on mechanical ventilatory support as part of care protocols decreased bacterial colonization and had a protective and improving effect on oral health.

**Keywords:** Mechanical ventilator; oral care; oral mucosa; toothbrush; intensive care.

### Özet

**Amaç:** Mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda iki farklı yöntemle verilen ağız bakımının oral mukozadaki bakteriyel kolonizasyon ve ağız sağlığı üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma, deneysel kontrollü çalışma tasarımı ile yürütülmüştür. Örnekleme, en az 24 saat mekanik ventilatör desteği alan 30 hasta oluşturmuştur. Deney grubundaki hastalara serum fizyolojik ve diş fırçası ile kontrol grubundaki hastalara NaHCO<sub>3</sub> ile ıslatılmış spanç ve abeslang ile ağız bakımı uygulanmıştır. Her iki gruba da dört gün süreyle günde dört kez ağız bakımı verilmiştir. Ağız sağlığı "ağız değerlendirme ölçeği" ile, bakteri kolonizasyonu ise 1. ve 4. gün pamuklu eküvyon çubukla ağızdan alınan örneklerin bakteriyolojik kültür sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastalara verilen dört günlük ağız bakımı sonucunda her iki grupta da hastaların yarısına yakınında tükürüğünün yetersiz ve normalden daha yoğun olduğu; deney grubundaki hastaların diş plaklarında azalma olduğu görülmüştür. Ağız mukozasında bulunan bakteriler bakımından, 1. ve 4. gün alınan kültür sonuçlarının karşılaştırılmasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Ağız bakımında kullanılan her iki yöntemin de etkin ancak birbirine üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Mekanik ventilatör desteğindeki hastalar için bakım protokollerini çerçevesinde düzenli ağız bakımı yapılmasının bakteri kolonizasyonunu azalttığı, ağız sağlığını koruyucu ve geliştirici etkisi görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Mekanik ventilatör; ağız bakımı; ağız mukozası, diş fırçası; yoğun bakım.



Mechanical ventilation is used to support or provide respiration of the patients having respiratory failure by increasing alveolar ventilation. Mechanical ventilators are used for carrying out respiratory functions. Pathogen colonization is commonly seen especially among the patients who undergo ventilation treatment. Some of the causes are the lack of using appropriate techniques in airway aspiration, lack of swallowing reflexes and oropharyngeal contamination.<sup>[1]</sup>

It is highly important to maintain oral mucosa integrity in patients on mechanical ventilatory support. Among the patients with mechanical ventilatory support, medication used for treatment, inability of the patients to take liquids or foods by mouth, systemic dehydration, dryness in oral mucosa due to stress and tachypnea, increase in sympathetic stimulation and decrease in saliva secretion due to lack of nutrition may affect oral mucosa health negatively. Besides, presence of endotracheal tube, presence of pressure on the mucosa, permanent opening of the mouth and adhesive bands or bandages used for the detection of endotracheal tube may cause a disturbance in the integrity of mouth and surrounding tissues.<sup>[2-4]</sup>

When sufficient oral hygiene could not be provided in the intensive care patients who could not meet individuals needs independently and who were followed up mostly under sedation, oral problems such as bad breath, alterations in the sense of taste, gingivitis, mouth dryness, lip cracks, stomatitis and mouth ulcers have been observed.<sup>[5]</sup> Moreover, entry of the bacteria into respiratory tract is facilitated in these patients due to endotracheal tube; and secretion is increased by accompanying disturbance in coughing reflex. The increase in secretion causes changes in the oral flora and formation of dental plaques due to the replacement of gram positive bacteria, which generate normal flora in the mouth, by gram negative bacteria.<sup>[4,6]</sup> These changes also increase the risk for developing ventilator-associated pneumonia (VAP) among the patients on mechanical ventilatory support.<sup>[7]</sup> Considering the effect of VAP on the duration of hospitalization and its cost analysis, it was indicated that care costs of a patient increased by 30.000–40.000 dollars with the extension of the duration of hospitalization due to VAP for an average of ten days. The development of these problems is also important in terms of increasing mortality rates as well as extending the hospitalization time in the intensive care unit. A regular oral care should be implemented as part of care protocols in order to prevent these problems and to enhance quality of care.<sup>[4,8]</sup>

In the literature, there is not an absolute evidence regarding the frequency of oral care; but there are different data. Data retrieved by daily assessment of oral mucosa may be guiding for determining the frequency of oral care.<sup>[3,9]</sup> In the literature, the use of toothbrush for oral care has been reported to be the best and most effective tool for the patients on mechanical ventilatory support.<sup>[10,11]</sup> Based on the results of evidence-based studies, it was observed that use of soft toothbrushes decreased microbial colonization by removing plaques and foreign substances found in the mouth.<sup>[12]</sup> It was reported that oral care

applied by toothbrush was more effective than oral care by sponge sticks among the patients on mechanical ventilatory support; oral care by sponge sticks was insufficient for cleaning dental plaques and therefore, toothbrush was required to be used as long as there was no risk of pain and bleeding.<sup>[2,10]</sup>

In recent years, vacuum toothbrushes have been used for oral care of the patients on mechanical ventilatory support in order to prevent the formation of plaques and infection. Vacuum toothbrushes, that are simple and effective products for providing oral hygiene, protect health of oral mucosa by brushing the teeth and maintain the openness of airway by preventing the formation of mucus, plaque and bacteria inside the mouth due to its feature of aspiration.<sup>[12,13]</sup>

The number of studies for the use of toothbrushes in patients, whose respirations are supported by mechanical ventilation, is limited. This study was carried out to determine the effects of oral care given by two different methods to the patients getting mechanical ventilatory support on bacterial colonization in oral mucosa and oral health.

## Materials and Method

### Design

The study was carried out experimentally to determine the effects of oral care given by two different methods to the patients on mechanical ventilatory support.

### Setting

The study was conducted between 03.26.2017 and 02.20.2018. It was carried out in Anaesthesia and Reanimation Intensive Care and General Intensive Care Units of Bulent Ecevit University Health Practice and Research Center. In these intensive care units, each nurse was providing care for an average of three patients. The maintenance of oral care was the responsibility of the nurse. Oral care was routinely provided for the patients on mechanical ventilatory support in these intensive care units by sponges soaked with  $\text{NaHCO}_3$  and abeslang for four times a day or as frequent as the patients needed.

### Sample

The universe of the study included patients who underwent mechanical ventilation treatment in Anaesthesia and Reanimation Intensive Care and General Intensive Care Units of Bulent Ecevit University Health Practice and Research Center. During one year period, a total of 216 patients underwent mechanical ventilation treatment. Sample of the study was composed of patients who had mechanical ventilatory support by endotracheal intubation method for less than 24 hours and who did not have any oral care during this period, whose mechanical ventilatory support continued at least for four days, who did not have any respiration-associated infectious pathogens and who did not have oral problems such as stomatitis, mouth ulcer, candidiasis and gingivitis. 126 patients were not eligible for study inclusion criteria and excluded from the study. 25 patients were also excluded due to early

extubation and 35 patients were excluded due to the development of eksitus. The sample was composed of 30 patients. Sample power was calculated as 70% including an effect size of 0.81. The first patient who assigned to the sample group was determined by lot using simple random method. Then, patients were classified as experimental (n=15) and control (n=15) groups.

### Instruments and Data Collection

A patient identification and follow-up form, oral assessment scale and culture results of oral samples were used for data collection. Factors, that were thought to affect oral health, were evaluated by patient identification and follow-up form.<sup>[2,3]</sup> Oral assessment scale that was used to evaluate oral cavity in the study was developed by Eilers et al.<sup>[14]</sup> and revised by Yates.<sup>[15]</sup> The reliability of oral assessment scale was 0.91. This scale was composed of five parts including lips, oral mucosa gum, tongue, teeth and saliva. Each part was scored between 1–4; and total score of oral assessment scale ranged between 4–20. In terms of oral mucosa health, an oral assessment scale score less than 5 was considered as normal, between 6–10 as mild dysfunction, between 11–15 as moderate dysfunction and between 16–20 as severe dysfunction.<sup>[15]</sup>

Two distinct oral care protocols were used in the study. Patients were randomly assigned to experimental and control groups. Patients in the experimental group were given serum physiological, low pressure aspirator and toothbrush; and patients in the control group were applied oral care by sponge soaked with NaHCO<sub>3</sub> and abeslang. Oral care protocols were applied by the same researcher for each patient four times a day during four days. Assessments were made based on patient follow-up and oral assessment scale at days 1 and 4; and oral sampling was made for culture by the same researcher. Cultures of oral samples were evaluated by the same specialist in the same laboratory.

Oral samples were taken at days 1 and 4 before the implementation of oral care. Samples that were taken by a cotton swab were inoculated on a bloody, chocolate-like and EMB (EosinMethylene Blue) agars (Oxoid). Bloody and chocolate-like agars were incubated under the condition of 5% CO<sub>2</sub>, and EMB agars were incubated at normal atmospheric conditions at 37°C for 48 hours. Agar plaques were evaluated for growth at 24 and 48 hours following incubation. Grown bacteria were identified by traditional methods;<sup>[16]</sup> and APISTREP, API E, API NE and API Coryne kits were used as bacterial identification kits when required.

### Ethical Considerations

An ethics committee approval was obtained from non-interventional Clinical Research Ethics Committee of Kocaeli University. An institutional authorization was taken from Zonguldak Bulent Ecevit University Health Practice and Research Center in order to conduct the study. The guardians of the patients included in the sample group provided informed consents.

### Data Analysis

Data obtained in the study were assessed by using SPSS (Statistical Package for Social Science) 19.0 package program. Numbers, percentages and mean analyses were used to evaluate variables that were included in patient identification and follow-up form and oral assessment scale. Pearson Chi-Square test, Fisher Exact test, t test and Mann Whitney U were used to compare groups. McNemar test was used to compare categorical data within the groups.

### Limitations

Due to the difficulties in providing vacuum toothbrushes, oral care was applied by low pressure aspirators in experimental group. 186 patients, who did not meet inclusion criteria, were excluded from the study. Seven patients, who did not have teeth, were enrolled in the control groups due to the difficulties in finding sufficient number of patients meeting inclusion criteria.

### Results

Both groups were found to be similar based on patients' age, sex, reason for hospitalization in intensive care, their states of having regular oral care before hospitalization, bacteria grown as a result of tracheal aspirate, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) and Glasgow Coma Scale ( $p>0,05$ ). Patients, who were lacking teeth, were significantly more in control group ( $p=0,006$ ) (Table 1).

At assessments of the patients in experimental and control groups at days 1 and 4, medications causing alterations in oral mucosa, state of enteral nutrition, body temperature, leukocyte count, thrombocyte count, characteristics of oral secretions, PaO<sub>2</sub> and FiO<sub>2</sub> values and lung sounds were found to be comparable ( $p>0,05$ ) (Table 2).

Based on oral assessment scale, it was observed that lips, oral mucosa and gums were smooth, pink-colored, wet and intact in most of the patients in experimental and control groups at days 1 and 4; and among most of the patients, tongues were less dry, red areas and papillae were evident on a number of fields and a mild whitening was observed. For the assessment of teeth in the same scale, very few debris was found in almost half of the patients in both groups and debris was mostly like a visible plaque between teeth. In the assessment of saliva, it was seen that saliva was inadequate, more viscous than normal and was causing a difficulty in swallowing in nearly half of the patients. Groups were found to be similar based on oral assessment scale ( $p>0,05$ ) (Table 3).

In this study, bacteria that were identified in oral culture were *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Methyline* resistant coagulase negative staphylococcus (MRKNS), germ tube negative yeast, *Candida*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*,

Table 1. Patient demographics

Characteristics	Experimental (n=15)		Control (n=15)		X <sup>2</sup> -t	p value
	n	%	n	%		
Age					X <sup>2</sup> =1.263	0.532
18–40	2	13.30	1	6.60		
41–65	6	40.00	4	26.70		
66 and over	7	46.70	10	66.70		
Gender					X <sup>2</sup> =1.222	0.231
Male	7	46.70	10	66.70		
Female	8	53.30	5	33.30		
Reason for hospitalization					X <sup>2</sup> =3.105	0.540
Loss of consciousness	2	13.30	3	20.00		
Arrest after	2	13.30	5	33.30		
COPD, respiratory failure	8	53.30	6	40.00		
Motor vehicle accident	2	13.30	1	6.70		
With chronic renal failure	1	6.80	0	0.00		
Regular oral care before hospitalization					X <sup>2</sup> =1.677	0.195
Yes	10	66.70	13	86.70		
No	5	33.30	2	13.30		
Number of teeth					X <sup>2</sup> =10.196	0.006
Normal	5	33.30	1	6.60		
Missing teeth	10	66.70	7	46.70		
None dental	0	0.00	7	46.70		
A result of tracheal aspirate					X <sup>2</sup> =10.152	0.255
Reproduction None	7	46.70	4	26.70		
Normal respiratory flora	1	6.70	3	20.00		
<i>Acinetobacter</i>	0	0.00	3	20.00		
<i>Pseudomonas</i>	0	0.00	1	6.70		
<i>E. coli</i>	2	13.30	2	13.30		
Germ tube+ yeast	2	13.30	0	0.00		
Coryneobacteri	1	6.70	2	13.30		
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	6.70	0	0.00		
Aspergillus	1	6.70	0	0.00		
Scales					X <sup>2</sup> =2.182	0.336
GKS Skore						
3	10	66.70	12	80.00		
4–6	2	13.30	0	0.00		
7–11	3	20.00	3	20.00		
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>		
APACHE	26.6	5.705	30.8	6.581	t=-1.868	0.072
SAPS II	56.73	13.72	61.06	14.33	t=-0.846	0.405

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; GKS: Glasgow Coma Scale; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; SD: Standard deviation.

Methiciline sensitive coagulase negative *staphylococcus*, Methiciline sensitive *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Micrococcus* spp. Comparison of the bacteria found in oral mucosa at days 1 and 4 based on groups was given in Table 2. No significant differences were found between culture growth of the bac-

teria found in the samples at days 1 and 4 based on experimental and control groups ( $p>0,05$ ). At the end of oral care applied four times a day for four days, bacterial colonizations were found to be decreased or similar except *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli* and *Micrococcus* spp in both groups at days 1 and 4 (Table 4).

**Table 2. Comparison of 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> day group distributions according to the treatment/care approach of patients**

Characteristics	Experimental (n=15)		Control (n=15)		X <sup>2</sup> /P
	n	%	n	%	
Number of drugs used* (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =0.556/p=0.355
1-3	8	53.30	10	66.70	
4 and more	7	46.70	5	33.30	
Number of drugs used* (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.136/p=0.500
1-3	8	53.30	9	60.00	
4 and more	7	46.70	6	40.00	
State of enteral nutrition (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =1.154/p=0.299
Feeding	1	6.70	3	20.00	
Not feed	14	93.30	12	80.00	
State of enteral nutrition (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.536/p=0.358
Feeding	6	40.00	8	53.30	
Not feed	9	60.00	7	46.70	
Body temperature (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =1.043/p=0.593
36-37	12	80.00	11	73.30	
37.1-37.9	3	20.00	3	20.00	
38 and more	0	0.00	1	6.70	
Body temperature (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.381/p=0.827
36-37	11	73.40	10	66.70	
37.1-37.9	2	13.30	3	20.00	
38 and more	2	13.30	2	13.30	
Leukocyte count (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =4.867/p=0.088
Normal	0	0.00	4	26.70	
Leukocytosis	11	73.30	9	60.00	
Leukopenia	4	26.70	2	13.30	
Leukocyte count (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =1.679/p=0.432
Normal	2	13.30	5	33.30	
Leukocytosis	9	60.00	7	46.70	
Leukopenia	4	26.70	3	20.00	
Thrombocyte count (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =1.874/p=0.392
Normal	8	53.30	11	73.30	
Thrombocytosis	1	6.70	0	0.00	
Thrombocytopenia	6	40.00	4	26.70	
Thrombocyte count (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =2.877/p=0.237
Normal	8	53.30	9	60.00	
Thrombocytosis	1	6.70	2	13.30	
Thrombocytopenia	6	40.00	4	26.70	
Oral secretions (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =4.641/p=0.200
Serous	2	13.30	7	46.70	
Mucolytic	1	6.70	0	0.00	
Purulent	10	66.70	7	46.70	
Hemorrhagic	2	13.30	1	6.60	
Oral secretions (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =2.500/p=0.475
Serous	3	20.00	5	33.30	
Mucolytic	1	6.70	1	6.70	
Purulent	9	60.00	9	60.00	
Hemorrhagic	2	13.30	0	0.00	
PaO <sub>2</sub> values (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =7.417/p=0.025
79 and below	7	46.70	1	6.70	
80-100	1	6.60	5	33.30	
101 and above	7	46.70	9	60.00	

**Table 2 (Cont.). Comparison of 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> day group distributions according to the treatment/care approach of patients**

Characteristics	Experimental (n=15)		Control (n=15)		X <sup>2</sup> /P
	n	%	n	%	
PaO <sub>2</sub> values (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =2.800/p=0.247
79 and below	3	20.00	2	13.30	
80–100	4	26.70	1	6.70	
101 and above	8	53.30	12	80.00	
FiO <sub>2</sub> values (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =3.404/p=0.182
0–40	2	13.30	1	6.70	
41–60	6	40.00	11	73.30	
61 and above	7	46.70	3	20.00	
FiO <sub>2</sub> values (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.168/p=0.920
0–40	7	46.70	6	40.00	
41–60	5	33.30	6	40.00	
61 and above	3	20.00	3	20.00	
Lung sounds (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =3.921/p=0.687
Normal	3	20.00	4	26.70	
Rough breathing	2	13.30	1	6.70	
Raller	4	26.70	5	33.20	
Ronkus	1	6.70	1	6.70	
Raller and roncus	2	13.30	0	0.00	
Breathing sound reduction	1	6.70	3	20.00	
Unheard of sound	2	13.30	1	6.70	
Lung sounds (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =3.067/p=0.800
Normal	2	13.30	2	13.30	
Rough breathing	3	20.00	3	20.00	
Raller	4	26.70	6	40.00	
Ronkus	1	6.70	1	6.70	
Raller and roncus	2	13.30	0	0.00	
Breathing sound reduction	1	6.70	2	13.30	
Unheard of Sound	2	13.30	1	6.70	

\*Antibiotics, corticosteroids, antihistamines, anticholinergics, tranklizans, anticonvulsants, antihypertensives, H2 receptor antagonists, bronchodilators, betablocytes, drugs containing tricyclic antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, atropinics.

## Discussion

In recent years, the importance of oral care has been highly emphasized in order to prevent VAP due to the similarities of bacteria found inside the mouth and bacteria that were identified in the lungs among the patients on mechanical ventilatory support. Oral care can be implemented by various tools and solutions at different frequencies. In the study by Berry et al., it was indicated that the frequency of oral care varied based on the conditions of the patients, and it should be given by toothbrush at least two times per day.<sup>[8]</sup> Cutler et al. stated that oral care, that was given every 2–4 hours, accelerated healing.<sup>[9]</sup> Again in this study, oral care was applied four times a day. The increase in dental plaques caused the accumulation of bacteria in oral mucosa. Dental plaques can be removed by brushing method and these bacteria can also be eliminated.

<sup>[17]</sup> Marino et al. have concluded that toothbrushes were more

effective than sponge sticks in cleaning dental plaques.<sup>[18]</sup> It was also reported that VAP was decreased among the patients, who were given oral care by vacuum toothbrushes and 0.12% chlorhexidine gluconate solution twice a day, compared to the ones who were applied oral care by sponge sticks and hydrogen peroxide solution six times a day.<sup>[19]</sup> Mori et al. have found that incidence of VAP and bacterial colonization were decreased in patients who were given oral care by toothbrushes three times a day in adult intensive care units compared to the patients who were not.<sup>[20]</sup> According to the results of a meta-analysis (n=1408), it was indicated that toothbrushing method did not decrease the ratio of VAP significantly in general and it did not have a positive effect on mortality and hospitalization in intensive care; and it was also indicated that more research was needed on this subject.<sup>[21]</sup>

In many studies examining the efficiency of various oral care



**Table 3. Comparison of 1st and 4<sup>th</sup> day group distribution according to Oral Assessment Scale**

Evaluation criteria	Experimental		Control		X <sup>2</sup> -U/p
	n	%	n	%	
Lips (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =0.186/p=0.500
Smooth, pink, wet, intact	11	73.30	12	80.00	
Less creased and dry, one or more reds	4	26.70	3	20.00	
Dry and slightly swollen bubbles in one of two places	0	0.00	0	0.00	
Very dry and edematous, whole lip with inflammation, diffuse bubble or ulceration	0	0.00	0	0.00	
Lips (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.848/p=0.654
Smooth, pink, wet, intact	10	66.70	12	80.0	
Less creased and dry, one or more reds	4	26.60	2	13.30	
Dry and slightly swollen bubbles in one of two places	1	6.70	1	6.70	
Very dry and edematous, whole lip with inflammation, diffuse bubble or ulceration	0	0.00	0	0.00	
Oral mucosa and gum (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =2.967/p=0.227
Smooth, pink, wet, intact	13	86.60	11	73.30	
Wound or red areas in two places where pale and slightly dry	1	6.70	4	26.70	
Dry and slightly swollen, diffuse redness, more than two bubbles, red area	1	6.70	0	0.00	
Very dry and edematous, all of the mucosa quite red and inflamed many ulcers	0	0.00	0	0.00	
Oral mucosa and gum (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =2.040/p=0.361
Smooth, pink, wet, intact	13	86.60	12	80.00	
Wound or red areas in two places where pale and slightly dry	1	6.70	3	20.00	
Dry and slightly swollen, diffuse redness, more than two bubbles, red area	1	6.70	0	0.00	
Very dry and edematous, all of the mucosa quite red and inflamed many ulcers	0	0.00	0	0.00	
Tongue (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =1.487/p=0.475
Smooth, pink, wet, intact	2	13.30	1	6.70	
Less dry, red areas and papillae, mild whitening	12	80.00	14	93.30	
Dry and slightly swollen, usually broken but ends and papilla ethanred, a two-place bubble	0	0,00	0	0.00	
Quite dry and edematous thick and clogged, fully inflamed, end zone quite red numerous fluffy and ulcer	1	6.70	0	0.00	
Tongue (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =0.000/p=0.999
Smooth, pink, wet, intact	5	33.30	5	33.30	
Less dry, red areas and papillae, mild whitening	10	66.70	10	66.70	
Dry and slightly swollen, usually broken but ends and papilla ethanred, a two-place bubble	0	0.00	0	0.00	
Quite dry and edematous thick and clogged, fully inflamed, end zone quite red numerous fluffy and ulcer	0	0.00	0	0.00	
Tooth (day 1 <sup>st</sup> )					U=57/p=0.826
Clean, no debris and plaque	6	40.00	2	25.00	
There is very little debris, mostly like a visible plaque between teeth	7	46.7	6	75.00	
Moderate amount of debris appears on the tooth enamel or clutched debris	2	13.3	0	0	
Teeth with debris coated, abraded gingiva	0	0	0	0	

**Table 3 (Cont.). Comparison of 1st and 4<sup>th</sup> day group distribution according to Oral Assessment Scale**

Evaluation criteria	Experimental		Control		X <sup>2</sup> -U/p
	n	%	n	%	
Tooth (day 4 <sup>th</sup> )					U=49/p=0.430
Clean, no debris and plaque	8	53.4	2	25	
There is very little debris, mostly like a visible plaque between teeth	5	33.3	6	75	
Moderate amount of debris appears on the tooth enamel or clutched debris	2	13.3	0	0	
Teeth with debris coated, abraded gingiva	0	0	0	0	
Saliva (day 1 <sup>st</sup> )					X <sup>2</sup> =3.000/p=0.392
Thin, watery and much amount of	4	26.60	6	40.00	
Less amount of saliva	3	20.00	2	13.30	
Saliva saliva is inadequate and more intense than normal, difficulty in swallowing	7	46.70	4	26.70	
Saliva is dense and in adequate, sticky or sputum	1	6.70	3	20.00	
Saliva (day 4 <sup>th</sup> )					X <sup>2</sup> =1.778/p=0.620
Thin, watery and much amount of	4	26.60	5	33.30	
Less amount of saliva	3	20.00	1	6.70	
Saliva saliva is inadequate and more intense than normal, difficulty in swallowing	7	46.70	6	40.00	
Saliva is dense and in adequate, sticky or sputum	1	6.70	3	20.00	

protocols among the patients on mechanical ventilatory support through an experimental design, no significant differences were found in oral bacterial colonization. It was indicated that *S. aureus*, gram negative bacteria, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species were mostly colonized in oral mucosa.<sup>[22-24]</sup> In parallel to the relevant literature, similar bacterial species were found to grow in oral mucosa also in this study. In addition to this, bacteria in oral mucosa were found to be decreased or similar between days 1 and 4 following the initiation of oral care protocols. Yao et al. have observed a significant decrease in the cumulative ratio of VAP based on the results of oral care which was provided twice a day for seven days.<sup>[24]</sup> In this current study, no VAP diagnoses were made in both groups; but, some symptoms and findings that might be associated with VAP were obtained during the assessments made. In both groups, there were patients having a purulent secretion, patients having lung sounds as rales and rhonchi and patients having decreased lung sounds; however, no significant differences were detected between these assessments. Besides, bacteria found in the oral mucosa and bacteria grown in tracheal aspirates were found to be similar; and this reminded that VAP development risk was high among these patients.

Serum physiological and NaHCO<sub>3</sub> have been commonly used for oral care in the clinics; and the effect of chlorhexidine was also evaluated in clinical studies. In the study by Berry et al., it was reported that the incidence of VAP was lower among the patients, who were provided oral care by serum physiological and NaHCO<sub>3</sub>, compared to the ones who were given chlorhexidine; but NaHCO<sub>3</sub> was found to have more positive

effect on oral mucosa.<sup>[12]</sup> In the other studies, it was found that chlorhexidine did not have a significant effect on the incidence of VAP compared to toothbrush method.<sup>[21,22]</sup> In this study, different solutions used for oral care or different cleaning methods such as brushing and abeslang did not change the outcome of bacterial intensity inside the mouth.

In this study, lips, oral mucosa, gum, tongue, teeth and saliva were evaluated for the assessment of oral health. Oral care protocols were applied successfully within 24 hours following the initiation of mechanical ventilatory support treatment; and it was observed during 4-day follow-up period that there was not an impairment in oral health, but there was a mild whitening in most of the patients and saliva was found to be more viscous in nearly half of them. The appearance of debris and plaques was decreased among the patients who underwent oral care by toothbrushes. This situation showed that tooth brushing method was more effective than abeslang in cleaning plaques. In the study by Ozveren, it was indicated that vacuum toothbrush was more effective in oral care and it had an improving effect on oral health.<sup>[4]</sup> In the study by Marino et al., it was reported that there were significant reductions in gingival index and dental plaques among the patients who were given oral care by toothbrushes.<sup>[18]</sup> Electrical toothbrushes were found to be more effective than manual toothbrushes in removing plaques and preventing gingivitis.<sup>[25]</sup> The results of our study were in accordance with the relevant literature; and suggested that oral health might be impaired with the extension of mechanical ventilatory treatment.

**Table 4. Comparison of bacteria identified in oral culture on day 1 and day 4 according to groups**

Days	Bacteria	Experimental		Control		Test/p
		n	%	n	%	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Streptococcus oralis</i>					McNemar=0.500/p=0.999
	Negative	13	86.70	12	80.00	
	Positive	2	13.30	3	20.00	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Streptococcus oralis</i>					
	Negative	15	100.00	13	86.70	
	Positive	0	0.00	2	13.30	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Corynebacterium striatum</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	14	93.30	13	86.70	
	Positive	1	6.70	2	13.30	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Corynebacterium striatum</i>					
	Negative	15	100.00	13	86.70	
	Positive	0	0.00	2	13.30	
Day 1 <sup>st</sup>	Methiciline resistant coagulase negative					McNemar=0.125/p=0.219
	Negative	9	60.00	9	60.00	
	Positive	6	40.00	6	40.00	
Day 4 <sup>th</sup>	Methiciline resistant coagulase negative					
	Negative	13	86.70	13	86.70	
	Positive	2	13.30	2	13.30	
Day 1 <sup>st</sup>	Germ tube negative yeast					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	14	93.30	14	93.30	
	Positive	1	6.70	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	Germ tube negative yeast					
	Negative	14	93.30	15	100.00	
	Positive	1	6.70	0	0.00	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Candida albians</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	13	86.70	11	73.30	
	Positive	2	13.30	4	26.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Candida albians</i>					
	Negative	14	93.30	11	73.30	
	Positive	1	6.70	4	26.70	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Enterobacter cloacae</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Enterobacter cloacae</i>					
	Negative	15	100.00	15	100.00	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Enterococcus spp</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Enterococcus spp</i>					
	Negative	15	100.00	15	100.00	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>					McNemar=0.999p=0.999
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
	Negative	14	93.30	13	86.70	
	Positive	1	6.70	2	13.30	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Escherichia coli</i>					McNemar=0.500/p=0.999
	Negative	14	93.30	12	80.00	
	Positive	1	6.70	3	20.00	

**Table 4 (Cont.). Comparison of bacteria identified in oral culture on day 1 and day 4 according to groups**

Days	Bacteria	Experimental		Control		Test/p
		n	%	n	%	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Escherichia coli</i>					
	Negative	12	80.00	12	80.00	
	Positive	3	20.00	3	20.00	
Day 1 <sup>st</sup>	Methiciline sensitive coagulase negative <i>staphylococcus</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	14	93.30	13	86.70	
	Positive	1	6.70	2	13.30	
Day 4 <sup>th</sup>	Methiciline sensitive coagulase negative <i>staphylococcus</i>					
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 1 <sup>st</sup>	Methiciline sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>					McNemar=-*/p=-*
	Negative	14	93.30	14	93.30	
	Positive	1	6.70	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	Methiciline sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>					
	Negative	14	93.30	14	93.30	
	Positive	1	6.70	1	6.70	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Acinetobacter baumannii</i>					McNemar=-*/p=-*
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Acinetobacter baumannii</i>					
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Pseudomonas aeruginas</i>					McNemar=0.999/p=0.999
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Pseudomonas aeruginas</i>					
	Negative	15	100.00	15	100.00	
Day 1 <sup>st</sup>	<i>Micrococcus spp.</i>					McNemar=0.999/p=0.0999
	Negative	14	93.30	15	100.00	
	Positive	1	6.70	0	0.00	
Day 4 <sup>th</sup>	<i>Micrococcus spp.</i>					
	Negative	15	100.00	14	93.30	
	Positive	0	0.00	1	6.70	

\*No statistical analysis.

## Conclusions and Suggestions

It was concluded in this study that both methods used were effective in oral care and they did not have advantage over each other. It was recommended to prefer using soft toothbrushes and to perform oral care regularly based on oral care protocols in order to remove dental plaques and to maintain oral hygiene among the patients on mechanical ventilatory support.

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

**Financial Disclosure:** This study was supported by Zonguldak Bülent Ecevit University Scientific Research Projects Coordinator (Project No: 2016-19093093-01).

## References

- Kayış M. Effects of different concentrations of chlorhexidine gluconate used for oral care on oral flora. Acibadem University Health Sciences Institute. İstanbul; 2014.
- Abidia R. Oral care in the intensive care unit: A review. J Contemp Dent Pract 2007;8(1):1-8.
- Dikmen Y. Oral care management in intensive care patient: Literature review within the framework evidence based practices. J DU Health Sci Inst 2017; 7(1): 45-52.
- Özveren H, Uçar H. Effects of oral care provided with three different tools in patients receiving mechanical ventilation. JHS 2017;14(4): 4507-4519.
- Malkin B. The importance of patient's oral health hand nurses' role in assessing and maintaining it. Nurs Times. 2009; 105-17.
- Weber CD. Applying adult ventilator-associated pneumonia bun-

- dle evidence to the ventilated neonate. *Advances in Neonatal Care* 2016;16(3): 178-190.
7. Grap MJ, Munro CL, Unoki T, Hamilton VA, Ward KR. Ventilator-associated pneumonia: The potential critical role of emergency medicine in prevention. *J Emerg Med* 2012; 42: 353-362.
  8. Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K, Ollerton R. Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised control trial. *Int J Nurs Stud* 2011; 48(6): 681-8.
  9. Cutler C, Davis N. Improving oral care in patients receiving mechanical ventilation. *AJCC* 2005; 14 (5): 389-394.
  10. Ali NS. Critical care nurses' knowledge and compliance with ventilator associated pneumonia bundle at cairo university hospitals. *JEP* 2013; 4(15): 66-78.
  11. Atay S, Karabacak Ü. Oral care in patients on mechanical ventilation in intensive care unit: Literature review. *Int J Res Med Sci*. 2014; 2(3): 822-9.
  12. Berry A, Davidson P, Rolls K, Masters J. Systematic literature review of oral hygiene practices for intensive care patients receiving mechanical ventilation. *AJCC* 2007; 16 (6): 552-562.
  13. Ames NJ. Evidence to support tooth brushing in critically ill patients. *AACN* 2011; 20(3): 242-251.
  14. Eilers J, Berger A, Petersen M. Development testing and application of the oral assesment guide. *ONF* 1988; 15: 325-330.
  15. Yates J. The rol of a meticulous oral hygiene program in reducing oral assessment scores, mucosal plaque scores, colonization of dental plaque and expositioonto pathogn colonization that may lead to nosocomial respiratory infections in a selected icu patient population, George Mason University; 2002.
  16. Kohlerschmidt DJ, Musser KA, Dumas NB. Identification of aerobic gram- negative bacteria. Edit: Goldman E, Green HL. *Practical Handbook of Microbiology* 2<sup>nd</sup> ed. Taylor&Francis Group; 2009.
  17. Needleman IG, Hirsch NP, Leemans M, et al. Randomized controlled trial of tooth brushing to reduce ventilator associated pneumonia pathogens and dental plaque in a critical care unit. *J Clin Periodontol* 2011; 38(3): 246-52.
  18. Marino PJ, Hannigan A, Haywood S, et al. Comparison of foam swaps and toothbrushes as oral hygiene interventions in mechanically ventilated patients: A Randomised split mouth. *Study BMJ Open Res* 2016;14(3):1-10.
  19. Boop M, Darby M, Loftin K, Broschious S. Effect of daily oral care with 0.12% chlorhexidine gluconate and a standart oral care protocol on the development of nosocomial pneumonia in intubated patients: A pilot study. *J Dent Hygiene* 2006; 80 (3): 1-13.
  20. Mori H, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura N. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 230-36.
  21. Alhazzani W, Smith O, Muscedere J, Medd J, Cook D. Tooth brushing for critically ill mechanically ventilated patients: a systematic review and meta analysis of randomized trials evaluating ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2013; 41: 646-55.
  22. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, Mc Clish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, tooth brushing, and preventing ventilator associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2009; 18(5):428-437.
  23. Roca Biosca A, Anguera Saperas L, García Grau N, Rubio Rico L, Velasco Guillén MC. Prevention of mechanical ventilator-associated pneumonia: A comparison of two different oral hygiene methods. *Enferm Intensiva*. 2011; 22: 104-111.
  24. Yao LY, Chang CK, Maa SH, Wang C, Chen CC. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator associated pneumonia. *J Nurs Res*. 2011; 19: 289-9.
  25. Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008; 47(12):1562-1570.



# Early against classic extubation outcomes following cardiac surgery and correlation with rapid shallow breath index

## Kardiyak cerrahi sonrası klasik ekstübasyona karşı erken ekstübasyonun sonuçları ve hızlı-yüzeysel solunum indeksi ile ilişkisi

İbrahim Mungan, Derya Ademoğlu, Hayriye Cankar Dal, Dilek Kazancı, Sema Turan

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Ankara Training and Research City Hospital, Ankara, Turkey

### Abstract

**Introduction:** Overnight postoperative ventilation following cardiovascular surgery was a routine procedure since 1960 and the usage of high-dose opioid anesthetic techniques strengthens the need. However early extubation of postcardiac patients has been claimed as safer and more cost-effective approach. Rapid shallow breath index (RSBI) is used widely to standardize weaning from Mechanical ventilatory support (MVS) and to predict failure of attempt. The aim of this retrospective study was to determine the impact of early extubation on post-cardiovascular surgery patients and the possible correlations of RSBI values.

**Methods:** This retrospective analysis was performed including 230 consecutive patients -who underwent cardiac surgery from September 2017 to January 2018 in a tertiary state hospital.

**Results:** There was significant difference between early extubated group and conventional group in the prevalence of comorbidities, duration of surgery, LOS in hospital and in the ICU. There was no significant difference between groups either in mechanical ventilation parameters including RSBI, mortality or morbidity.

**Discussion and Conclusion:** Early extubation offers a substantial advantage in terms of accelerated recovery, shorter intensive care unit, and hospital stay, suggesting that efforts to reduce extubation times are cost-effective. Early Extubation following cardiac surgery can be managed in a successful manner and comparing to conventional practices it saves valuable hours of patients. RSBI, in the original cut-off point, was found useless as a weaning parameter while the threshold value for weaning failure was 31.

**Keywords:** Cardiac surgery; early extubation; rapid shallow breath index.

### Özet

**Amaç:** Kardiyovasküler cerrahiyi takiben -postoperatif dönemde gece boyunca-ventilasyon 1960'dan beri rutin bir prosedürdü ve yüksek dozda opioid anestezi tekniklerinin kullanılması bu ihtiyacı pekiştiriyordu. Ancak bu hastaların erken dönemde ekstübasyonu, daha güvenli ve daha uygun maliyetli bir yaklaşım olarak öne sürülmüştür. Hızlı yüzeysel solunum indeksi (RSBI), Mekanik ventilatör desteğinden (MVS) ayırmayı standardize etmek ve bu girişimdeki başarısızlığı öngörmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, kardiyovasküler cerrahi sonrası erken ekstübasyonun sonuçlar üzerine etkisini ve RSBI değerleri ile olası ilişkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif analiz, bir Üçüncü Basamak Devlet Hastanesinde Eylül 2017'den Ocak 2018'e kadar olan dönemde, kardiyak cerrahi geçirilen 230 ardışık hasta dahil edilerek yapıldı.

**Bulgular:** Erken ekstübasyon uygulanan grup ile konvansiyonel grup arasında komorbidite sıklığı, cerrahi süresi, hastanede ve YBÜ'de kalış süresinde anlamlı fark saptandı. RSBI gibi mekanik ventilasyon parametrelerinde, mortalite veya morbiditede gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Erken ekstübasyon hızlandırılmış iyileşme, daha kısa yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Bu da ekstübasyon zamanlarını azaltma çabalarının maliyet-etkin olduğunu düşündürmektedir. Kardiyak cerrahiyi takiben erken ekstübasyon başarılı bir şekilde yönetilebilir ve geleneksel uygulamalarla kıyaslandığında değerli hasta saatlerini korur. RSBI Orijinal eşik değeri olarak ele alındığında MVS'den ayırma parametresi olarak yetersiz bulunurken, bu çalışmada gözlenen cut-off değeri 31 olarak gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Kardiyak cerrahi; erken ekstübasyon; hızlı yüzeysel solunum indeksi



Overnight postoperative ventilation following cardiovascular surgery was a routine procedure since 1960 after the demonstration of frequent postoperative respiratory complications. The usage of high-dose opioid anesthetic techniques for cardiac surgery, strengthen the necessity of postoperative mechanical ventilation as in the classical approach.<sup>[1]</sup> However, for about twenty years, this approach has been discussed in many studies. Early extubation, removal of endotracheal tube within 6 hours after the surgery, of postcardiac patients has been claimed as safer and more cost-effective approach. It is correlated with lower rates of respiratory complications and lower use of resources and becomes a common goal of postoperative recovery after cardiac surgery.<sup>[2,3]</sup>

Weaning from mechanical ventilatory support (MVS) continues to be an erroneous technique and dependent mainly on clinicians' experiences. Some parameters and calculated formulas like the ratio of respiratory frequency (f) to tidal volume (Vt)- also known as rapid shallow breath index (RSBI) – is used widely to standardize weaning from MVS and to predict failure of attempt. These formulas are utilized to convert weaning procedure from an art to a science.<sup>[4,5]</sup>

There is another important point and it is that as clinicians try to hasten weaning, premature termination of mechanical ventilation risk emerges. And it is known that postcardiac patients are more susceptible to physiological stress and the damage to myocytes is devastating.<sup>[1]</sup> Because of that, in the intensive care unit (ICU) proper management of these patients and mechanical ventilation issue remains to be an important clinical challenge.<sup>[6]</sup> The aim of this retrospective study was to determine the impact of early extubation on post-cardiovascular surgery patients recovery, intensive care unit stay, and overall hospital stay and the possible correlations of RSBI values with early extubation and the outcomes.

## Materials and Method

This retrospective analysis was performed including 230 consecutive patients -who underwent cardiac surgery from September 2017 to January 2018 in a tertiary state hospital. The procedures included were coronary artery bypass graft surgery, valvular replacement, thoracoabdominal aort aneurysm and dissections, and cardiomyopathy, comprising both urgent and emergent cases. Reoperated patients, individuals less than 18 years of age, patients with preoperative MVS need and off-pump surgeries were excluded from the study.

All patients underwent surgery by the same group of cardiac surgeons and standard anesthetic techniques were utilized. Patients were transferred to the ICU immediately after the operation and as a standardized procedure the lungs were ventilated using pressure-controlled ventilation, with goals of peak inspiratory pressure less than 30 cm H<sub>2</sub>O, pH 7.35-7.45, pO<sub>2</sub> >80 and pCO<sub>2</sub> <50. During the ICU process hemodynamic and neurological status as well as MVS parameters recorded in a hourly manner. As a routine procedure in our institution

at first hours of the ICU course, patients were supported with pressure- Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (P-SIMV) and before extubation they were at spontaneous trials with Spontaneous Pressure Support mode or Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) mode. In these modes, the pressure support was ranging from 8 to 16 cm H<sub>2</sub>O with Positive End Expiratory Pressure varying from 3 to 6 cm H<sub>2</sub>O. All patients were weaned off the ventilator using a standard stepwise protocol and when they fulfilled standard criteria-hemodynamic, respiratory and neurological parameters- they were extubated.<sup>[7]</sup> The weaning decision had been given by clinicians and intensivists other than study contributors.

## Data Acquisition

All clinical variables of patients were retrospectively collected from our institutional database. The patients were divided into two groups: Group A, those extubated in less than 6 h (n=63) after arrival to ICU and Group B, those extubated in more than 6 h (n=167). Both groups were analyzed on the following variables: surgery type, duration of surgery, medical history of the patients, preoperative ejection fraction, respiratory frequency, respiratory tidal volume, RSBI, expired minute volume, post-operative complications (infections and mortality), weaning failure, need for tracheostomy, length of stay (LOS) in ICU and in hospital at all.

The extubation was considered a failure when patients needed reintubation within 48 h for any reason and in any case of prolonged mechanical ventilation need percutaneous dilatational tracheostomy procedure was performed. Blood stream infection is defined as (+) blood cultures post-operatively and respiratory infection is defined as (+) cultures of sputum, transtracheal fluid or transthoracic fluid; consistent clinical findings (including chest x-ray). Neurological complication is defined as transient ischemia, stroke, cerebrovascular accident or any motor dysfunction with (+) computerized tomography findings postoperatively continuing for greater than 72 hours. Mortality as a variable in this study was described as death from any cause occurring within 30 days after surgery.

## Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and MedCalc 15.8 software (MedCalc, Ostend, Belgium). Data were analyzed, and the continuous variables were reported as mean±standard deviation (SD), and nominal variables were reported as total number and percentages.

Variables were first evaluated by One-Sample Kolmogorov-Smirnov test as a normality test to choose the type of statistical tests –parametric or non-parametric test–, and the results showed that asymp. Sig. (2-tailed) levels ≤0.05 so we decided to use non-parametric tests. For statistical analysis, correlations between variables were evaluated for significance by using the Spearman's rho test. Categorical variables were evaluated by the Kruskal Wallis Test and Mann-Whitney U test of contingency. In all analyses, a 'p' value less than 0.05 was con-

**Table 1. Demographic data and operational details of groups\***

	All (230)	Group A (n=63)	Group B (n=167)	p value <sup>+</sup>
Age (years)	56.83 (±12.93)	54.56 (±14.81)	57.69 (±12.08)	0.306
Gender (male)	161 (70%)	48 (76.2%)	113 (67.7%)	0.209
Operation type				
Coronary bypass	137 (59.56%)	34 (53.96%)	103 (61.67%)	0.058
VR	67 (29.13%)	23 (36.5%)	44 (26.34%)	
TAAA	15 (6.52%)	4 (6.34%)	11 (6.58%)	
Cardiomyopathy	11 (4.78%)	2 (3.17%)	9 (5.38%)	
Duration of surgery (minutes)	313.77 (±96.18)	292.3 (±104.38)	321.86 (±91.93)	0.032
Medical history				
COPD	12 (5.2%)	1 (1.6%)	11 (6.6%)	0.023
Renal disease	10 (4.3%)	2 (3.2%)	8 (4.8%)	
CHF	15 (6.5%)	2 (3.2%)	13 (7.8%)	
DM	8 (3.5%)	3 (4.8%)	5 (3%)	
Preoperative EF	52.61 (±10.09)	52.19 (±10.52)	52.77 (±9.95)	0.808

\*: Values are either expressed as mean±standard deviation or n (%); +: p values calculated for comparison of early versus conventional extubation group by statistical analysis. VR: Valvular replacement; TAAA: Thoraco abdominal aort aneurysm and dissections; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CHF: Congestive heart failure; DM: Diabetes mellitus; EF: Ejection fraction.

**Table 2. Postoperative outcomes with morbidity and mortality of groups\***

	All (230)	Group A (n=63)	Group B (n=167)	p value <sup>+</sup>
LOS in-hospital (days)	7.5 (±5.31)	6 (±1.75)	8.07 (±6.05)	<0.001
LOS in- ICU (days)	2.30 (±3.53)	1.43 (±1.27)	2.62 (±4.02)	0.001
WF	15 (6.5%)	3 (4.8%)	12 (7.2%)	0.508
Tracheostomy	3 (1.4%)	0	3 (1.8%)	0.285
NC	12 (5.2%)	3 (4.8%)	9 (5.4%)	0.849
In-hospital mortality	8 (3.5%)	2 (3.2%)	6 (3.6%)	0.878
Infectious complications				
Surgical site infections	6 (2.6%)	3 (4.8%)	3 (1.8%)	0.996
Blood stream infections	3 (1.3%)	0	3 (1.8%)	
Respiratory infections	9 (3.9%)	2 (3.2%)	7 (4.2%)	
Surgical complications	7 (3%)	2 (3.17%)	5 (2.99%)	0.86

\*: Values are expressed as either mean±standard deviation or n (%); +: p values calculated for comparison of early versus conventional extubation group by statistical analysis. LOS: Length of stay; NC: Neurological complications; WF: Weaning failure; ICU: Intensive care unit.

sidered statistically significant and comparisons were 2-tailed. The discrimination, which express the ability of the predictor of weaning success- like RSBI- according to the estimated failure was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. The ROC curves were established as discrimination measurements with distributions per 10%, according to the predicted failure and the obtained curve was appraised using the calculated area under the curve (AUC). AUC values >0.75 was appraised as satisfactory, AUC values >0.8 was appraised as well, and AUC values >0.9 was appraised as very good.

An extra formal consent other than the patients had given prior to hospitalization was not required for the current study because it was a case-control medical record review. Since our study was in the category of non-interventional clinical

research with its retrospective structure, no ethics committee approval was applied.

This study adhered to the principles in accordance with the Helsinki declaration of 1975, as revised in 2008.

## Results

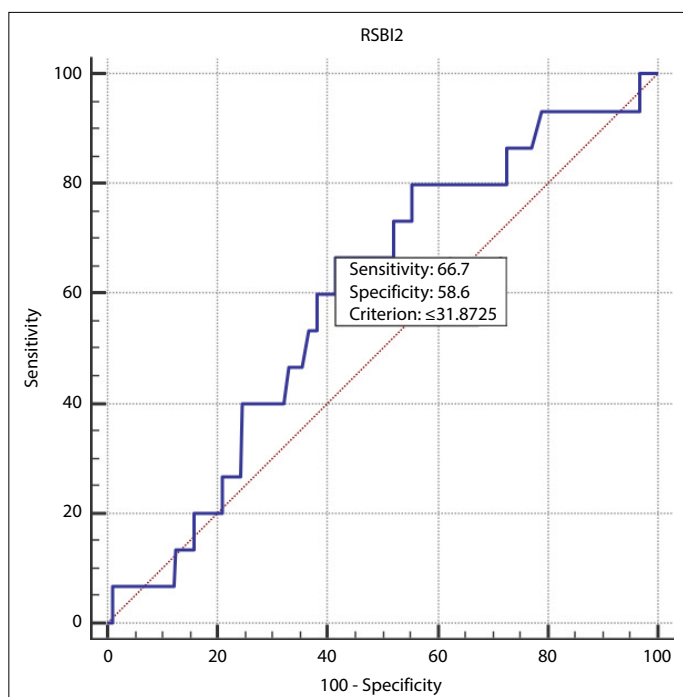
The relationship of demographic data and operational details with early and conventional extubation groups is shown in Table 1. Patients in Group A were younger in contrast to patients in Group B but the difference was not significant statistically (54,56 versus 57,69; p=0,306). There was significant difference between groups in the prevalence of congestive heart failure, diabetes mellitus, and respiratory illness (p=0,023). With respect to preoperative cardiac parameters, Group A and



**Table 3. Extubation times and mechanical ventilation parameters of groups\***

	All (230)	Group A (n=63)	Group B (n=167)	p value*
Frequency	16.63 ( $\pm$ 2.18)	16.17 ( $\pm$ 1.88)	16.81 ( $\pm$ 2.27)	0.058
Tidal volume	499 ( $\pm$ 79.23)	484 ( $\pm$ 79.39)	504 ( $\pm$ 78.72)	0.063
EMV	9.47 ( $\pm$ 1.69)	9.48 ( $\pm$ 1.69)	9.47 ( $\pm$ 1.7)	0.633
Extubation time calculated	9.04 ( $\pm$ 5.28)	5.44 ( $\pm$ 0.77)	10.4 ( $\pm$ 5.62)	Not
RSBI	34.08 ( $\pm$ 6.61)	34.09 ( $\pm$ 6.07)	34.07 ( $\pm$ 6.83)	0.607
EMV>10.1	143 (62.2%)	42 (66.7%)	101 (60.5%)	0.389

\*: Values are expressed as either mean $\pm$ standard deviation or n (%); +: p-values calculated for comparison of early versus conventional extubation group by statistical analysis. EMV: Expired minute volume; RSBI: Rapid shallow breath index.



**Figure 1.** Receiver operating characteristic (ROC) curve of RSBI with low sensitivity and specificity. ROC: Receiver operating characteristic; RSBI: Rapid shallow breath index.

Group B had similar left ventricular ejection fraction (LVEF) (52,19 versus 52,77). It is shown that not the type of surgery but the duration of surgery was found correlated with extubation time- between groups (292,3 min.versus 321,86 min.;  $p=0,032$ ).

Two deaths occurred among patients of Group A and 6 deaths in group B and in the view of mortality there was no statistical significant difference between groups. Patients postoperative outcomes with morbidity and mortality are listed in Table 2. There was no significant difference in the incidence of post-operative complications between groups. The ICU stay was shorter in Group A than in Group B, as shown in Table 2 (1,43 versus 2,62 days;  $p=0,001$ ). Also, patients in Group A were discharged from the hospital earlier than those in Group B, LOS in hospital was shorter (6 days versus 8,07 days;  $p<0,001$ ).

**Table 4. Area under the curve levels with RSBI**

Area under the ROC curve (AUC)	0.599
Standard error <sup>a</sup>	0.0720
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0.532 to 0.663
z statistic	1.373
Significance level P (Area=0.5)	0.1699

ROC: Receiver operating characteristic; RSBI: Rapid shallow breath index.

In Table 3 it is shown that group A patients were extubated in 5,44 h ( $\pm$ 0,77), and group B patients were extubated in 10,4 h ( $\pm$ 5,62), as expected. There were no significant difference between groups in mechanical ventilation parameters including RSBI and EMV greater than 10,1.

The discriminating power as the probability of weaning failure, assessed using the AUC, was not high enough with RSBI (AUC 0.599) while Youden index criterion was 31,87- too much lower than original cut- off value, 105- (Figure 1 and Table 4).

## Discussion

Mechanical ventilatory support during postsurgical period assists clinician not only by improving oxygenation but also by reducing preload after cardiac surgery.<sup>[1]</sup> Because of that, some cardiovascular clinics choose conventional or late extubation whereas some prefers early extubation as a method. Improvements in ICU practice, as well as in surgery and anesthesia, have evolved previous conventional approaches to fast-track recovery and early extubation following cardiac surgery is an important part of this.<sup>[7]</sup> Nevertheless early extubation time changes in different studies and there is no exact description of it. Mostly in the literature 6 hours is described as a cut-off point and in this study it is defined as endotracheal tube removal within 6 h of ICU admission.<sup>[8]</sup>

Early extubation is claimed to be advantageous over conventional method but risk of premature weaning is still intimidating like Damocles sword.<sup>[9]</sup> Besides that there is no validated criteria in a prospective manner style. Some mechanical ventilatory parameters and formulas like RSBI <105 are proposed to estimate successful weaning as it is considered to be important to detect the failure in the extubation process.<sup>[10]</sup> Yet it

is known that cardiovascular diseases and older age may make prediction power less accurate.<sup>[5,11]</sup> In our study groups, mean ages were similar and it was 56,83 years in whole population. Mean RSBI value is 34 – even not close to cut-off value of 105 that was proposed as a weaning failure predictor by Yang and Tobin<sup>[12]</sup> – and no statistical difference between groups were detected. It is consistent with latter studies that showed smaller threshold for RSBI.<sup>[13]</sup> Our findings showed that even in lower cut-off values, like 31, RSBI has poor predictive power of weaning failure in the postcardiac patients.

In previous studies it is shown that intraoperative factors do not have an important role in early extubation so in our study we did not analyse intraoperative factors.<sup>[14]</sup>

Both delayed and premature extubation have been associated with adverse outcomes. Besides that, decreased morbidity rates, increased cardiac efficiency with less nosocomial pneumonia and atelectasia rates are advantages of early extubation as it is discussed in some studies. In these studies it is claimed that early extubation expedites the return of ciliary function and this recovers respiratory functions earlier than conventional approach so less nosocomial pneumonia risk occurs.<sup>[15]</sup> We could not find any statistical difference between groups according to morbidity and mortality so we can conclude that early extubation has no relation with increased morbidity and mortality as well. Besides that LOS in hospital and in ICU was reduced in early extubation group and difference was significant statistically, thus decreasing cost in the postoperative period became a major advantage as it is emphasized in recent studies.<sup>[9,11]</sup>

Although this study was designed in a retrospective manner, special precautions were taken in study process to avoid bias. In our study contributors /authors had no affect on extubation time, postcardiotomy patients were weaned from mechanical ventilation when they were awake, warm, hemodynamically stable, oxygenated and ventilated adequately. The weaning decision was done by the clinicians and intensivists other than authors. Nevertheless one should admit that without randomized prospective trials it is hard to make inferences about safety and utility of early extubation in postcardiotomy patients. But we also thought that this does not embower the beneficial role of early extubation.

Early extubation offers a substantial advantage in terms of accelerated recovery, shorter intensive care unit, and hospital stay, suggesting that efforts to reduce extubation times are cost-effective.<sup>[1,16]</sup> This benefit can be achieved through either lowering the intensity of intraoperative anesthesia, decreasing postoperative sedation, or instituting a policy of early extubation without other specific interventions. In a meta analysis, in which early extubation was compared to conventional extubation by using five trials' data, only reduction of anesthetic doses intraoperatively has been correlated with shortened mechanical ventilatory support and the other outcomes were not different in early extubation group.<sup>[17]</sup> This meta analysis is important in means of safety of the early extubation.

## Conclusion

Early Extubation following cardiac surgery can be managed in a successful manner and comparing to conventional practices it saves valuable hours of patients. Our study findings show that early extubated patients spend less time in the ICU and the hospital consistent with previously published data. RSBI is valuable only in cutoff point 31, and that is lower than original cutoff point which was 105 with low sensitivity and specificity.

## Limitations

Limitations of this study include all those inherent to any retrospective single-institution analysis. All data elements, however, were collected from institutional database with strict definitions. Additionally, unvalued for confusing parameters could have affected the results and the low median time of endotracheal intubation with small number of patients could overshadow the relations. But this study demonstrates the undeniable benefits of early extubation in cardiovascular surgery.

**Authorship statement:** All authors had full access to the data and participated in the data collection, design and writing of the manuscript. Each author has seen and approved the submitted version.

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

**Funding:** This study was not financially supported.

## References

1. Rashid A, Sattar KA, Dar MI, Khan AB. Analyzing the outcome of early versus prolonged extubation following cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14(4):218–23
2. Zayat R, Menon AK, Goetzenich A, et al. Benefits of ultra-fast-track anesthesia in left ventricular assist device implantation: a retrospective, propensity score matched cohort study of a four-year single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2017;12:10. doi:10.1186/s13019-017-0573-9
3. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, et al. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia.* 2009;1(2):39-47.
4. Huaranga AJ, Wang A, Haro MH, Leyva FJ. The weaning index as predictor of weaning success. *J Intensive Care Med.* 2013 Nov-Dec;28(6):369-74. doi: 10.1177/0885066612463681.
5. Jeganathan N, Kaplan CA, Balk RA. Ventilator Liberation for High-Risk-for-Failure Patients: Improving Value of the Spontaneous Breathing Trial. *Respir Care.* 2015 Feb;60(2):290-6. doi: 10.4187/respcare.03111.
6. Siner JM, Connors GR. Protocol-based care versus individualized management of patients in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(6):870-877.
7. Chan JL, Miller JG, Murphy M, et al. A Multidisciplinary Protocol-Driven Approach to Improve Extubation Times Following Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018 Mar 9. pii: S0003-4975(18)30319-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.008. [Epub ahead of print]

8. Wong WT, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD003587.
9. Cove ME, Ying C, Taculod JM et al. Multidisciplinary extubation protocol in cardiac surgical patients reduces ventilation time and length of stay in the intensive care unit. *Ann Thorac Surg* 2016;102(1):28.34.
10. Karthika M, Al Enezi FA, Pillai LV, Arabi YM. Rapid shallow breathing index. *Annals of Thoracic Medicine*. 2016;11(3):167-176. doi:10.4103/1817-1737.176876.
11. Cheikhrouhou H, Kharrat A, Derbel R, et al. L'effet de l'extubation precoce apres chirurgie cardiaque pour la rehabilitation post opératoire. *The Pan African Medical Journal*. 2017;28:81. doi:10.11604/pamj.2017.28.81.11432.
12. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445–50.
13. Juern JS. Removing the critically ill patient from mechanical ventilation. *Surg Clin North Am*. 2012;92(6):1475-83.
14. Engoren M, Buderer NF, Zacharias A, et al. Variables predicting reintubation after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67(3):661–5.
15. Akhtar MI, Sharif H, Hamid M, et al. Fast Track Extubation In Adult Patients On Pump Open Heart Surgery At A Tertiary Care Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016 Oct-Dec;28(4):639-643.
16. David RA, Brooke BS, Hanson KT, et al. Early extubation is associated with reduced length of stay and improved outcomes after elective aortic surgery in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2017 Jul;66(1):79-94.e14. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.122. Epub 2017 Mar 31.
17. Meade MO, Guyatt G, Butler R, et al. Trials comparing early vs. late extubation following cardiovascular surgery. *Chest* 2001;120:445S–53S.



# The prevalence of heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus and the relationship between clinical and endoscopic findings

## Proksimal özofagusta heterotopik gastrik mukoza prevalansı ve klinik ve endoskopik bulgular arasındaki ilişki

Hatice Karagöz,<sup>1</sup> Ahmet Karaman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Acıbadem Kayseri Hospital, Kayseri, Turkey

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Acıbadem University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Introduction:** In this study, we aimed to investigate the prevalence of HGMPE and the relationship between clinical and endoscopic findings.

**Methods:** Between December 2013 and February 2018, a total of 4126 patients, 2091 women and 2035 men, who underwent esophagogastroduodenoscopy in the gastroenterology unit of Acıbadem Kayseri Hastanesi were retrospectively screened. Totally, 122 patients, 54 women and 68 men found to have heterotopic gastric mucosa and a control group of age and sex matched 241 patients, 107 women and 134 men who do not have heterotopic gastric mucosa were included the study.

**Results:** We found the prevalence of HGMPE 2.96% in our study. In the HGMPE + group, the three most common symptoms were stomach pain (48.4%), dyspepsia (16.4%) and reflux symptoms (13.1%). The three most common symptoms in the HGMPE - group were stomach pain (44.8%), dyspepsia (20.3%) and abdominal pain (11.2%). Dysphagia was significantly higher in the case group, whereas abdominal pain was higher in the control group ( $p=0.037$  and  $p=0.024$ , respectively). No statistically significant difference was found between the HGMPE + and HGMPE - groups in terms of stomach ache, cough, dyspepsia, LPR symptoms, GIS bleeding, suspected GIS cancer and nausea and vomiting ( $p>0.05$  for each).

**Discussion and Conclusion:** Despite the differences in the results of studies on the prevalence of HGMPE, we think that HGMPE may be a more common endoscopic finding if the endoscopist becomes more aware of this lesion. Although the controversies remain regarding the clinical significance of this entity, increasing number of cases of neoplastic transformation has further increased the importance of HGMPE.

**Keywords:** Cervical inlet patch; dysphagia; esophagus; heterotopic gastric mucosa; laryngopharyngeal reflux.

### Özet

**Amaç:** Heterotopik gastrik mukoza (HGMPE), genellikle proksimal özofagusta lokalize olan ektopik gastrik mukoza adasıdır. HGMPE' nin klinik önemi esas olarak asit üretimi ve neoplastik dönüşüm kapasitesi ile ilişkilidir. Bu çalışmada HGMPE prevalansı ile klinik ve endoskopik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2013 ile Şubat 2018 arasında Acıbadem Kayseri Hastanesi gastroenteroloji ünitesinde özofagogastroduodenoskopi yapılan 2091 kadın ve 2035 erkek toplam 4126 hasta retrospektif olarak tarandı. 54 kadın ve 68 erkekte oluşan toplam 122 HGMPE + hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 107 kadın ve 134 erkekte oluşan toplam 241 kişilik HGMPE - kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda HGMPE prevalansını %2,96 olarak saptadık. HGMPE + grupta en sık görülen üç semptom sırasıyla mide ağrısı (48,4%), dispepsi (16,4%) ve reflü semptomlarıyken (13,1%); HGMPE - grupta ise sırasıyla mide ağrısı (44,8%), dispepsi (20,3%) ve abdominal ağrıydı (11,2%). Disfaji, hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken, kontrol grubunda abdominal ağrı daha fazlaydı. HGMPE + ve HGMPE - gruplar arasında reflü özofajit, duodenal ülser ve alt özofageal sfinkter eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** HGMPE prevalansı ile ilgili çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklara rağmen, eğer endoskopistin bu lezyonla ilgili farkındalığı artarsa HGMPE'nin daha sık rastlanan bir endoskopik bulgu olabileceğini düşünüyoruz. Bu bulgunun klinik önemi ile ilgili tartışmalar devam etse de, artan sayıda neoplastik transformasyon HGMPE'nin önemini daha da artırmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Servikal inlet patch; disfaji; özofagus; heterotopik gastrik mukoza; laringofaringeal reflü.



Heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus (HGMPE), first described by Schumidt in 1805, is an island of ectopic gastric mucosa located in the proximal esophagus and commonly just below the upper esophagus sphincter.<sup>[1]</sup> It is also called as “inlet patch” or “cervical inlet patch”.<sup>[2]</sup> Rarely, it can be found in the other parts of the esophagus<sup>[2,3]</sup> and also there are cases reported in the literature where it was seen in the gallbladder or cystic duct,<sup>[4]</sup> duodenum,<sup>[5]</sup> ampulla of Vater<sup>[6]</sup> and anus.<sup>[7]</sup> HGMPE is widely considered to be a congenital anomaly but recent studies have proposed that it might be an acquired condition.<sup>[1,8,9]</sup>

The incidence of HGMPE varies between 4–10% in different endoscopic studies.<sup>[10–14]</sup> The largest autopsy series in 1000 children found the incidence of HGMPE as 4.5%.<sup>[11]</sup>

Currently, there are three theories proposed for the development of HGMPE. The first and the most widely accepted theory is that: During the 10<sup>th</sup> week of gestational life, the esophagus is covered with columnar epithelium. At the 24 wk of gestation the squamous epithelium begins to appear in the middle 1/3 of the esophagus and from there it spreads distally and proximal. If this procedure is not completed, some columnar cells may be present at birth, and heterotopic gastric mucosa can be observed in the upper third of the esophagus.<sup>[1,2]</sup> The second theory is the metaplastic transformation of the squamous lining to columnar from chronic acid injury as seen in Barrett's esophagus.<sup>[8]</sup> The third theory involves rupture of proximal esophageal retention cystic glands.<sup>[9]</sup>

Based on clinical, endoscopic and histological characteristics, a clinico-pathologic classification has been described by von Rahden et al. for the categorization of HGMPE (Table 1).<sup>[1]</sup>

The majority of patients found to have HGMPE are in group 1 and they are detected incidentally during evaluation for other gastrointestinal complaints. The patients with type II and III have symptoms probably related to the acid secretion of the patch. These include LPR symptoms (such as regurgitation, dysphagia, hoarseness, globus, throat discomfort and chronic cough) and strictures and bleeding.<sup>[1,2]</sup>

The clinical significance of HGMPE is mainly related with its capacity to produce acid and neoplastic transformation.<sup>[15]</sup> There are also reports in the literature that inflammatory and pathologic changes such as atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma can be seen.<sup>[2,16,17]</sup> HGMPE can be colonized by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and even the prevalence has been reported to be as high as 82%.<sup>[18]</sup> There are many complications of HGMPE reported in the literature such as adenocarcinoma, intestinal metaplasia, stricture, web, ulceration and bleeding, fistula, perforation.<sup>[17,19–25]</sup>

Currently, there is not a consensus guideline established for the surveillance of HGMPE. Incidental identification of HGMPE does not require specific treatment but the symptomatic patients should be treated. For the detection of unsuspected findings or malignancy; the biopsies should be taken and the lesions must be evaluated by histological examinations.<sup>[26]</sup>

In this study, we aimed to investigate the prevalence of

**Table 1. Clinico-pathological classification for heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus**

Category	Description	Symptoms/findings
I	Asymptomatic	None
II	Symptomatic	Laryngopharyngeal reflux
III	Symptomatic with benign complications	Strictures/webs/fistula/bleeding
IV	Intra-epithelial dysplasia	None/non-specific
V	Malignant transformation	Asymptomatic/dysphagia

HGMPE and the relationship between clinical and endoscopic findings.

## Materials and Method

Between December 2013 and February 2018, a total of 4126 patients, 2091 women and 2035 men, who underwent esophagogastroduodenoscopy in the gastroenterology unit of Acibadem Kayseri Hospital were retrospectively screened, using the hospital records. This study was approved by the Acibadem University Ethics Committee. All patients were performed esophagogastroduodenoscopy with a white light video endoscopy using high definition system (Olympus Evis Exera II CV180, NBI).

Totally, 122 patients, 54 women and 68 men found to have HGM (HGMPE +) were included the study. After removal of 122 patients from 4126 patients, a control group of 241 patients, 107 women and 134 men (HGMPE - group), was formed from the remaining patients, similar in age and gender to the individual case group.

## Statistical Analyses

For statistical analysis, the Statistical Package for the Social Sciences [SPSS] v 20 was used. We reported continuous variables as mean±standard deviation. Categorical variables were defined as numbers (n) and percentages (%). Fisher's exact test or chi-square test were used to analyze symptom differences between the HGMPE + and HGMPE - groups. P-values <0.05 were considered significant.

## Results

Among 122 patients included in the study, 54 (44.3%) were females and 68 (55.7%) were males. The mean age of the females in the patient group was 39.46±12.71 and the males was 38.76±13.23.

Among 241 patients in the control group, 107 (44.4%) were females, and 134 (55.6%) were males.

The mean age of the females in the control group was 39.85±12.45 and the males was 38.63±13.08. There was no statistically significant differences among the groups according to the age and gender (p>0.05).

We found the prevalence of HGMPE 2.96% in our study and

**Table 2. The prevalence of symptoms reported in HGMPE + and HGMPE - patients**

Symptoms reported	Prevalence %		p value
	HGMPE +	HGMPE -	
LPR symptoms	13.1%	8.7%	NS
Dyspepsia	16.4%	20.3%	NS
Stomach pain	48.4%	44.8%	NS
Dysphagia	9.0%	3.7%	p=0.037
GIS bleeding	5.7%	5.0%	NS
Nausea-vomiting	0.00%	2.5%	NS
Abdominal pain	4.1%	11.2%	P=0.024
Cough	0.8%	0.8%	NS
Suspected GIS cancer	2.5%	2.9%	NS

HGMPE: Heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus; LPR: Laryngopharyngeal reflux; GIS: Gastrointestinal system; NS: not significant.

also observed 14 (11.47%) patients that have more than single lesion.

The lesion sizes were as follows: 22 (%18.9) of the lesions were found to be between 0–10 mm, 74 (%63.2) were between 10–30 mm and 21 (%17.9) were higher than 30 mm.

The symptoms of patients were categorized in nine main groups. These were: stomach pain, dyspepsia, laryngopharyngeal reflux (LPR) symptoms, dysphagia, abdominal pain, gastrointestinal system (GIS) bleeding, cough, suspected GIS cancer and nausea and vomiting.

In the HGMPE + group, the three most common symptoms were stomach pain (48.4%), dyspepsia (16.4%) and reflux symptoms (13.1%). The three most common symptoms in the HGMPE - group were stomach pain (44.8%), dyspepsia (20.3%) and abdominal pain (11.2%).

Dysphagia was significantly higher in the case group, whereas abdominal pain was higher in the control group (p=0.037 and p=0.024, respectively).

No statistically significant difference was found between the HGMPE + and HGMPE - groups in terms of stomach ache, cough, dyspepsia, LPR symptoms, GIS bleeding, suspected GIS cancer and nausea and vomiting (p>0.05 for each).

The prevalence of symptoms reported in HGMPE + and HGMPE - patients are shown in Table 2.

In this study, we also examined the endoscopic findings of the patients as well as symptoms. Reflux esophagitis was found in 8.2%<sup>[10]</sup> patients in the HGMPE + group and 4.1%<sup>[10]</sup> patients in the HGMPE - group but it was not a statistically significant difference (p=0.1).

Duodenal ulcer was found in 17.2%<sup>[21]</sup> patients in the HGMPE + group and 10.8%<sup>[26]</sup> patients in the HGMPE - group but it was not a statistically significant difference (p=0.08).

Lower esophageal sphincter (LES) deficiency was found in 24.6%<sup>[30]</sup> patients in the HGMPE + group and 22%<sup>[53]</sup> patients

in the HGMPE - group but it was not a statistically significant difference (p=0.578).

## Discussion

HGMPE, is an island of ectopic gastric mucosa located in the proximal esophagus.<sup>[1]</sup> Compared to the other esophageal disorders, there are few numbers of publications on this entity and the controversies remain regarding the clinical significance of this entity.<sup>[15]</sup> The reported prevalence of HGMPE varies in different studies. We found the prevalence of HGMPE 2.96% in our study. This was 1.1% in the study of Avidan et al.,<sup>[8]</sup> 0.1% in the study of Neumann et al.,<sup>[27]</sup> 10% in the study of Borhan-Manesh et al.,<sup>[3]</sup> 5.6% in the study of Chong et al.,<sup>[28]</sup> 11% in the study of Weickert et al.,<sup>[29]</sup> and 4.9% in the study of Jacobs et al.<sup>[30]</sup>

The prevalence of HGMPE reported in different studies from Turkey were as follows: 1% in the study of Alagozlu et al.,<sup>[19]</sup> 1.8% in the study of Yuksel et al.,<sup>[31]</sup> 1.67% in the study of Akbayir et al.<sup>[16]</sup> and 3.6% in the study of Poyrazoglu et al.<sup>[32]</sup>

The symptoms reported were not consistent between the studies. The prevalence rate of LPR symptoms has been reported to be as high as 73.1% in a study of Chong et al. and all of the LPR symptoms including chronic cough, sore throat/hoarseness, globus, regurgitation and heartburn were found to be significantly higher in the HGMPE + group compared to the HGMPE - group.<sup>[28]</sup> Akbayir et al. found the prevalence of LPR symptoms as 45% but they did not find statistical significance between the HGMPE + and HGMPE - groups.<sup>[16]</sup> In our study, we found the LPR symptoms prevalence as 13.1% in the HGMPE + group and 8.7% in the HGMPE - group and there was no statistically significant difference among the groups (p>0.05).

In our study, the prevalence of dysphagia was found to be higher in the HGMPE + group. It was 9.0% in HGMPE + group and 3.7 in HGMPE - group and this was statistically significant (p=0.037). This was not a surprising result when we think about the close proximity of HGMPE with the laryngopharyngeal complex. Similarly, there are reports in the literature showing the high prevalences of dysphagia in the patients with HGMPE. Baudet et al.,<sup>[33]</sup> Porazoglu et al.<sup>[32]</sup> and Neumann et al.<sup>[27]</sup> also reported that dysphagia was found to be higher in the patients with HGMPE +.

We found dyspepsia prevalence as 16.4% in HGMPE + group and 20.3% in HGMPE - group but there was not statistically significant difference among the groups (p>0.05). Alagozlu et al. also reported that dyspepsia prevalences were not statistically significant between the HGMPE + and HGMPE - groups.<sup>[19]</sup> We did not find any statistically significant difference between the HGMPE + and HGMPE - groups in terms of stomach ache, cough, dyspepsia, LPR symptoms, GIS bleeding, suspected GIS cancer and nausea and vomiting (p>0.05 for each). We examined and compared the groups also for the endoscopic findings. In our study; we did not find any statistically significant difference between the HGMPE + and HGMPE -

groups in terms of reflux esophagitis, duodenal ulcer and LES deficiency.

In the literature, there are also reports on the associations between HGMPE and other endoscopic findings but the results vary between studies. For example, Avidan et al. reported significantly more reflux esophagitis, Barrett's esophagus, hiatus hernia and gastric ulcer in their study.<sup>[8]</sup> Similarly, Neumann et al. reported more reflux esophagitis, Barrett's mucosa and adenocarcinoma arising from Barrett's mucosa.<sup>[27]</sup> Jacobs et al. also reported significantly more reflux esophagitis but they did not find any significant difference for hiatus hernia, Barrett's esophagus and any gastric or duodenal ulcer.<sup>[30]</sup> On the other hand, Borhan-Monesh et al. did not find any significant difference for reflux esophagitis and Barrett's esophagus.<sup>[3]</sup> Similarly Chong et al.<sup>[28]</sup> and Weickert et al.<sup>[29]</sup> did not show any significant difference for reflux esophagitis, Barrett's esophagus, hiatus hernia, duodenal ulcer or gastric ulcer.

The studies from Turkey also report different results. Yüksel et al.<sup>[31]</sup> found significantly more reflux esophagitis and histologically proven Barrett's esophagus but no difference in hiatus hernia. Alagozlu et al.<sup>[19]</sup> reported significantly more endoscopic Barrett's esophagus in patients with HGM but not with reflux esophagitis. Akbayır et al.<sup>[16]</sup> and Poyrazoglu et al.<sup>[32]</sup> also did not show any significant difference for reflux esophagitis, Barrett's esophagus, hiatus hernia, duodenal ulcer or gastric ulcer similar to our study.

Our study has some limitations. First limitation is the retrospective nature of our study so we could not perform control endoscopies and do not know about the current situation. The second limitation of our study is that no biopsies have been taken of any of the patients and therefore we do not know about the presence of *H. pylori* colonization, atrophy, dysplasia or adenocarcinoma in the HGM specimens.

## Conclusion

Despite the differences in the results of studies on the prevalence of HGMPE, we think that HGMPE may be a more common endoscopic finding if the endoscopist becomes more aware of this lesion. We found the prevalence of HGMPE 2.96% in our study. The majority of patients are asymptomatic and are detected incidentally but also symptomatic cases can interfere with the other upper digestive disorders. Similarly, in our study, the prevalence of dysphagia was significantly higher in the HGMPE + group. The symptomatic patients should be treated and followed up for the complications. In recent years, the increasing number of cases of neoplastic transformation has further increased the importance of HGMPE. Currently, there are still many unresolved and unknown areas of HGMPE and further researches are required.

**Funding:** There was no specific funding for this study.

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

## References

1. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 543–551.
2. Chong VH. Heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 125–148
3. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 1991; 32: 968–972
4. Orizio P, Villanacci V, Bassotti G et al. Heterotopic gastric mucosa in the cystic duct. *Int. J. Surg. Pathol* 2011; 19: 364–365
5. Mann NS, Mann SK, Rachut E. Heterotopic gastric tissue in the duodenal bulb. *J. Clin. Gastroenterol* 2000; 30: 303–306
6. Jarry J, Rault A, Sa Cuhna A et al. Acute recurrent pancreatitis by heterotopic fundic mucosa at the ampulla of Vater. *Pancreas* 2009; 38: 351–353
7. Rifat Mannan AA, Kahvic M, Bharadwaj S et al. Gastric heterotopia of the anus: report of two rare cases and review of the literature. *Indian J. Pathol. Microbiol* 2008; 51: 240–241
8. Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G et al. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 717–721
9. Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 603–605
10. Takeji H, Ueno J, Nishitani H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: prevalence and radiologic findings. *Am. J. Roentgenol* 1995; 164: 901–904
11. Rector LE, Connerly ML. Aberrant mucosa in the esophagus in infants and in children. *Arch. Pathol* 1941; 31: 285–294
12. Truong LD, Stroehlein JR, McKechnie JC. Gastric heterotopia of the proximal esophagus: a report of four cases detected by endoscopy and review of literature. *Am. J. Gastroenterol* 1986; 81: 1162–1166
13. Schroeder WW, Myer III CM, Schechter GL. Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Laryngoscope* 1987; 97: 131–135
14. Taylor AL. The epithelial heterotopias of the alimentary tract. *J. Pathol* 1927; 30: 415–449
15. Chong VH. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol* 2013; 19(3): 331–338
16. Akbayır N, Alkim C, Erdem L et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 891–896
17. Lauwers GY, Scott GV, Vauthey JN. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in cervical ectopic gastric mucosa: rare evidence of malignant potential of so-called "inlet patch" Dig. Dis. Sci 1998; 43: 901–907
18. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch) *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1266–1270
19. Alagozlu H, Simsek Z, Unal S et al. Is there an association between Helicobacter pylori in the inlet patch and globus sensation? *World J. Gastroenterol* 2010; 16: 42–47
20. Ward EM, Achem SR. Gastric heterotopia in the proximal esophagus complicated by stricture. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 131–133
21. Buse PE, Zuckerman GR, Balfe DM. Cervical esophageal web asso-

- ciated with a patch of heterotopic gastric mucosa. *Abdom Imaging* 1993; 18: 227–228
22. Bataller R, Bordas JM, Ordi J et al. Upper gastrointestinal bleeding: a complication of "inlet patch mucosa" in the upper esophagus. *Endoscopy* 1995; 27: 282
  23. Katsanos KH, Christodoulou DK, Kamina S et al. Diagnosis and endoscopic treatment of esophago-bronchial fistula due to gastric heterotopy. *World J. Gastrointest Endosc* 2010; 2: 138–142
  24. García AO, Mazzadi SA, Raffo L et al. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: report of a case with a fistula. *Dis Esophagus* 2002; 15: 262–265
  25. Righini CA, Faure C, Karkas A et al. Spontaneous perforation in the upper oesophagus resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Rev. Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128: 197–200
  26. Sahin G, Adas G, Koc B et al. Is Cervical Inlet Patch Important Clinical Problem? *Int J Biomed Sci* 2014; 10(2): 129-35
  27. Neumann WL, Luján GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus ("inlet patch"): Association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 292–296
  28. Chong VH, Jalihal A. Heterotopic gastric mucosal patch of the esophagus is associated with higher prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1793–1799.
  29. Weickert U, Wolf A, Schröder C et al. Frequency, histopathological findings, and clinical significance of cervical heterotopic gastric mucosa (gastric inlet patch): a prospective study in 300 patients. *Dis Esophagus* 2011; 24: 63–68
  30. Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: a prospective study of 33 cases and review of literature. *Endoscopy* 1997; 29: 710–715
  31. Yüksel I, Usküdar O, Köklü S et al. Inlet patch: associations with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 910–914
  32. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Dagli AF et al. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological, demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 287–291
  33. Baudet JS, Alarcón-Fernández O, Sánchez Del Río A et al. Heterotopic gastric mucosa: a significant clinical entity. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:1398–1404.





# Comparison of lateralization thyroplasty and laser cord wedge resection in terms of voice quality in patients with bilateral abductor vocal cord paralysis

## Bilateral abdüktör vokal kord paralizili hastalarda lateralizasyon tiroplastisi ile lazer kord kama rezeksiyonunun postoperatif ses kalitesi açısından karşılaştırılması

Dursun Tüzün,<sup>1</sup> Yusufhan Suoğlu,<sup>2</sup> Mustafa Sitki Gözeler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinics of ENT, Turhal Government Hospital, Tokat, Turkey

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Acıbadem Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Otorhinolaryngology, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

### Abstract

**Introduction:** It was aimed to compare lateralization thyroplasty with laser cord wedge resection in terms of postoperative voice analysis, duration of hospital stay, tracheotomy rate, and decannulation time in patients with bilateral abductor vocal cord paralysis.

**Methods:** A total of 37 patients who presented to our department with bilateral abductor vocal cord paralysis between February 2005 and February 2009 were enrolled in this prospective study. External arytenoid lateralization (lateralization thyroplasty) was randomly performed in 22 patients and laser posterior cordotomy was performed in 15 patients. Fifteen healthy volunteers were assigned to the control group. Postoperative 6<sup>th</sup> month maximum phonation time (MPT), S/Z ratio, and the results of objective voice analysis [mean frequency perturbation (jitter), mean amplitude perturbation (shimmer), mean fundamental frequency (fo), and NHR (noise to harmonic ratio)] were compared between the two groups and the control group. Decannulation time, patient tracheotomy status, and duration of hospital stay were also recorded.

**Results:** The mean postoperative MPT decreased but S/Z ratio increased in both patient groups compared to the control group. The mean MPT was shorter in the external arytenoid lateralization group versus the laser posterior cordotomy group ( $p=0.011$ ). There was no statistically significant difference between the external arytenoid lateralization and laser posterior cordotomy groups in terms of mean S/Z ratio ( $p=0.306$ ). It was observed that jitter, shimmer, and NHR values were increased, i.e. voice quality impaired, in both patient groups. Jitter ( $p=0.004$ ), shimmer ( $p<0.001$ ), and NHR ( $p=0.052$ ) values were significantly increased in the laser posterior cordotomy group as compared with the external arytenoid lateralization group. No statistically significant difference was found between the external arytenoid lat-

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada bilateral abdüktör vokal kord paralizili hastalarda lateralizasyon tiroplastisi ile lazer kord kama rezeksiyon tekniklerinin postoperatif ses analizi, hastanede kalış süresi, trakeotomi oranı, dekanülasyon zamanı açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize Şubat 2005 ile Şubat 2009 tarihleri arasında bilateral vokal kord paralizisi tanısı ile başvuran 37 hasta bu prospektif çalışmaya dâhil edildi. Rastgele seçilen 22 hastaya eksternal lateralizasyon tiroplastisi, 15 hastaya da lazer kordektomi uygulandı. 15 sağlıklı gönüllüden de kontrol grubu oluşturuldu. Postoperatif 6. ayda iki grup ve kontrol grubunun maksimum fonasyon zamanı (MFZ), S/Z oranı, objektif ses analiz sonuçları [ortalama frekans pertürbasyonu (jitter), ortalama amplitüd pertürbasyonu (shimmer), ortalama temel frekans (fo) ve gürültü-harmonik oranı] değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca dekanülasyon zamanı, trakeotomi durumu, hastanede kalış süresi de kaydedildi.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda ortalama MFZ azalırken, S/Z oranının arttığı izlendi. Ortalama MFZ eksternal lateralizasyon tiroplastisi hastalarında lazer kordektomi hastalarına oranla daha kısa idi ( $p=0.011$ ). S/Z oranı bakımından iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.306$ ). Her iki hasta grubunda jitter, shimmer ve gürültü-harmonik oranının arttığı, yani ses kalitesinin bozulduğu görüldü. Lazer kordektomi grubunda eksternal lateralizasyon grubuna göre daha yüksek jitter ( $p=0.004$ ), shimmer ( $p<0.001$ ) ve gürültü-harmonik oranı ( $p=0.052$ ) değerleri tespit edildi. Ortalama fo



eralization group and the laser posterior cordotomy group in terms of the mean postoperative f (o) ( $p=0.417$ ), as well as for decannulation time ( $p=0.076$ ) and duration of hospital stay ( $p=2.30$ ).

**Discussion and Conclusion:** External arytenoid lateralization is a more preferable technique than laser posterior cordotomy because it preserves mucosal integrity and cord mass, which results in better voice quality.

**Keywords:** Jitter; laser cordectomy; lateralization thyroplasty; Shimmer.

( $p=0.417$ ), dekanülasyon süresi ( $p=0.076$ ) ve hastanede kalış süreleri ( $p=2.30$ ) bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Mukoza bütünlüğünü ve kord kitlesini koruması nedeniyle daha iyi ses kalitesine sahip olan eksternal lateralizasyon tiroplastisi tekniği, lazer kordektomiden daha tercih edilebilir bir operasyon tekniğidir.

**Anahtar Sözcükler:** Jitter; lazer kordektomi; lateralizasyon tiroplastisi; Shimmer.

The study was based on Dursun Tüzün's specialty thesis under the supervision of Yusufhan Suoğlu.

**A**lthough bilateral abductor vocal cord paralysis (BAVCP) is less common than unilateral vocal cord paralysis, it frequently appears as a life-threatening condition. Respiratory distress of various degrees may occur due to airway obstruction, usually without hoarseness.<sup>[1,2]</sup>

The most common cause of bilateral abductor vocal cord paralysis is iatrogenic. Surgical trauma following thyroidectomy remains the most important cause, followed by other traumas, trachea and esophagus surgeries, malignant diseases, prolonged intubation, and neurologic diseases.<sup>[3]</sup> Voice quality is minimally influenced by BAVCP because of adequate adduction, which results from innervation of the superior laryngeal nerve. Dyspnea and stridor are the more frequently encountered symptoms.<sup>[2]</sup> The primary goal of treatment is to preserve swallowing and phonation functions while removing airway obstruction.

Surgical treatment includes selective section of the recurrent laryngeal nerve,<sup>[4]</sup> bilateral thyroarytenoid muscle myectomy,<sup>[5,6]</sup> type II thyroplasty,<sup>[7]</sup> and laser posterior cordotomy.<sup>[8,9]</sup>

The present study compared postoperative maximum phonation time, S/Z ratio, and the parameters of objective voice analysis (jitter, shimmer, mean fundamental frequency, NHR) between lateralization thyroplasty and laser posterior cordotomy. Patients who underwent one of the surgical interventions were evaluated and compared in terms of preoperative tracheotomy status, postoperative tracheotomy status, decannulation time, and duration of hospital stay.

## Materials and Method

The study was approved by Istanbul University Istanbul School of Medicine Ethics Committee, and written consent with official sign was obtained from the patients. The study comprised 37 patients who presented to Istanbul University Istanbul School of Medicine, Department of Ear Nose and Throat, between February 2005 and February 2009, with bilateral abductor vocal cord paralysis and underwent laser posterior cordotomy or external arytenoid lateralization (lateralization thyroplasty), as well as 15 healthy subjects as the control group. Twenty-two patients were randomized to undergo external arytenoid lateralization and 15 patients underwent endoscopic laser posterior cordotomy.

The sex and age of the patients, disease etiology, presence

of tracheotomy before surgery, whether tracheotomy was performed after surgery, day of decannulation, duration of hospital stay, and the results of acoustic analyses performed 6 months after surgery were recorded for all patients. The results were compared between the two surgical groups and with the control group.

Acoustic evaluations were performed in soundproof rooms in the voice laboratory of our clinic. The /a/ sound following a deep inspiration was recorded for each patient. Acoustic analysis consisted of objective measurement of mean fundamental frequency (fo), jitter (%), shimmer (%), and noise to harmonic ratio (NHR).

The maximum /a/ sound made by each patient following a deep inspiration and the maximum /s/ and /z/ sounds, again made following a deep inspiration were recorded using a chronometer. The maximum phonation time (MPT) was calculated using the recording of the /a/ sound, and the S/Z ratio was calculated by proportioning the durations of /s/ and /z/ sounds.

All patients underwent surgery by the same surgeon. Prednisolone at a dose of 1 mg/kg was administered, unless contraindicated, to prevent laryngeal edema during surgery. In addition, broad-spectrum prophylactic antibiotics were given for 5 days following surgery. An endoscopic examination was performed during the follow-up period to prevent any likely complications such as laryngeal edema or granulation formation.

## Surgical technique

### External arytenoid lateralization

If one of the cords is motile, even slightly, on the preoperative indirect laryngoscopy, then the immotile cord was chosen; the atrophic cord was chosen if both cords were immotile. Intubation was performed under general anesthesia using a 5.5-cm intubation tube in the absence of preoperative tracheotomy. A horizontal 10-cm incision was made in line with the skin folds of the neck between the thyroid and cricoid cartilage passing through the skin, subcutaneous tissue, and the platysma muscle. The sternocleidomastoid (SCM) muscle was pulled towards to the lateral aspect. The upper thyroid pole was reached between the SCM muscle, omohyoid, and sternohyoid muscles, and the lateral surface of the thyroid cartilage was exposed. The larynx was turned towards to the opposite side using a hook, the constrictor muscle group was cut through-

**Table 1. The mean values of postoperative 6th-month voice analysis in the patient and control groups**

Technique	Arytenoid lateralization (n=22)	LASER Cordotomy (n=15)	Control (n=15)
Postoperative MPT	2.45 (0.92–5.15)	4.57 (1.88–12.01)	10.6 (5–22)
Postoperative S/Z	2.15 (0.66–7.9)	1.73 (1.04–2.64)	1.33 (0.87–1.92)
Postoperative f(0)	236 (85–480)	208 (102–441)	222 (192–261)
Postoperative jitter	1.12 (0.124–2.762)	2.15 (0.421–4.723)	0.30 (0.13–0.77)
Postoperative Shimmer	5.38 (0.447–10.1)	9.28 (4.205–14.65)	1.96 (0.582–5.08)
Postoperative NHR	0.29 (0.005–0.929)	0.462 (0.093–1)	0.013 (0.002–0.059)

Data are presented as mean (minimum–maximum). MPT: Maximum phonation time; f(0): Fundamental frequency; NHR: Noise to harmonic ratio.

out the thyroid lamina, and the apex of the sinus pyriformis was separated. The cricoarythenoid joint was exposed. The arytenoid cartilage was identified and released from the posterior cricoarytenoid muscle. The inferior horn of the thyroid cartilage was released, and the vocal process of the arytenoid cartilage was found and put on the inferior horn by passing 3/0 round prolene through two different points. The patency of the vocal cords was checked via direct laryngoscopy. Dissimilarly, in the Woodman<sup>[10]</sup> surgery, the arytenoid body was removed by leaving the vocal process. It is necessary to preserve the laryngeal mucosal integrity to achieve precise blood control (hematoma prevention), and to avoid excessive cauterization for mucosal nutrition, not to impair.

#### Laser endoscopic posterior cordotomy

Posterior cordotomy was performed using suspension microlaryngoscopy. For suspension microlaryngoscopy, a Zeiss 16f microscope with a 400-mm lens and a laser laryngoscope were used. A Sharplan 30C laser was used with 14-watt (continuous 0.1 mm width) power, intermittent cut, and vaporization. A laser-resistant intubation tube was used in patients without preoperative tracheotomy and the area surrounding the vocal cord was protected with wet pads. Injury to the anterior two thirds of the vocal cord and other parts of the laryngeal mucosa was avoided. Laser exposure to the vocal process of the arytenoid cartilage and the internal surface of the thyroid cartilage was also avoided. Posterior cordotomy was performed through the anterior aspect of the arytenoid.

#### Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 14.0 was used for the statistical analyses. T-test and Chi-square test were used for the comparison of the postoperative 6<sup>th</sup> month data. The results (given as mean and standard deviation) were evaluated within 95% confidence intervals and at a significance level of  $p < 0.05$ .

#### Results

Of the 22 patients that underwent external arytenoid lateralization, 21 were women, and the mean age was  $48.97 \pm 13.1$  years (range, 23–75 years). Of the 15 patients who underwent laser posterior cordotomy, 14 were women, and the mean age was  $45.56 \pm 12.32$  years (range, 21–68 years). The mean age

was  $31.6 \pm 8.48$  years (range, 21–49 years) in the control group, which consisted of healthy subjects (13 women and 2 men). All patients had bilateral abductor vocal cord paralysis with a duration of paralysis ranging between 3 months and 240 months (mean: 53.27 months). With regard to the etiologic causes, the most common cause was surgical trauma following thyroidectomy ( $n=34$ ). The cause of paralysis was trauma in one patient and idiopathic in two patients.

Preoperative tracheotomy was present in 6 of the 22 patients who underwent external arytenoid lateralization and in 1 patient who underwent laser posterior cordotomy. Postoperative tracheotomy was not performed in any patients who underwent laser posterior cordotomy, whereas one patient who underwent external arytenoid lateralization required postoperative tracheotomy; the patient was decannulated on day 20. No patients required prophylactic tracheotomy. Patients who underwent external arytenoid lateralization and had preoperative tracheotomy, and the patient who underwent postoperative tracheotomy were decannulated in 1–50 days (mean  $6 \pm 14.8$  days). One patient was decannulated late (50<sup>th</sup> day) because they lived far from the hospital and came late for the follow-up visit. Decannulation time was prolonged (45<sup>th</sup> day) in one patient because they developed a nosocomial infection. The patient who underwent laser posterior cordotomy and had preoperative tracheotomy was decannulated on the 5<sup>th</sup> day. No statistically significant difference was determined between the two groups in terms of decannulation time because there was one decannulated patient in the laser posterior cordotomy group ( $p=0.076$ ).

The patients who underwent external arytenoid lateralization were discharged from hospital in a mean of 5.8 days (range, 1–54 days), and the patients who underwent laser posterior cordotomy were discharged from hospital in a mean of 2.3 days (range, 1–6 days). One patient who underwent external arytenoid lateralization was discharged from the hospital on Day 54 because of a nosocomial infection. No statistically significant difference was determined between the two groups in terms of duration of hospital stay ( $p=2.30$ ).

All patients who underwent surgery had hoarseness, which was not problematic in daily life. Thirty-seven patients and the control group were compared in terms of postoperative 6<sup>th</sup> month MPT, S/Z ratio, jitter, shimmer, mean fundamental frequency (fo), and NHR values (Table 1).

The mean MPT was longer in the control group as compared with the external arytenoid lateralization and laser posterior cordotomy groups ( $p < 0.001$ ). The mean MPT was shorter in the external arytenoid lateralization group as compared with the laser posterior cordotomy group ( $p = 0.011$ ).

There was a significant difference between the control group and external arytenoid lateralization group in terms of postoperative mean S/Z ratio ( $p = 0.006$ ). The difference between the postoperative mean S/Z ratios of the control and the posterior cordotomy group was also statistically significant ( $p = 0.045$ ). There was no statistically significant difference between the external arytenoid lateralization group and the laser posterior cordotomy group in terms of postoperative mean S/Z ratio ( $p = 0.306$ ). It was observed that S/Z was increased in the external arytenoid lateralization group and the laser posterior cordotomy group compared to the control group.

No statistically significant difference was determined between the control group and the external arytenoid lateralization group ( $p = 0.555$ ), the control group and the laser posterior cordotomy group ( $p = 0.593$ ), or between the external arytenoid lateralization group and the laser posterior cordotomy group ( $p = 0.417$ ) in terms of mean fundamental frequency  $f_0$ .

The mean postoperative frequency perturbation (jitter) value was lower in the control group compared with the external arytenoid lateralization group and the laser posterior cordotomy group ( $p < 0.001$ ). The mean postoperative jitter of patients in the external arytenoid lateralization group was lower than that of patients in the laser posterior cordotomy group ( $p = 0.004$ ).

The mean postoperative amplitude perturbation (shimmer) was lower in the control group compared with the external arytenoid lateralization group and laser posterior cordotomy group ( $p < 0.001$ ). The mean postoperative shimmer value of patients in the external arytenoid lateralization group was lower than that of patients in the laser posterior cordotomy group ( $p < 0.001$ ).

The mean NHR was lower in the control group compared with the external arytenoid lateralization group and laser posterior cordotomy group ( $p < 0.001$ ). The difference between the mean postoperative NHR values of the external arytenoid lateralization group and laser posterior cordotomy group was not statistically significant ( $p = 0.052$ ).

Objective voice analysis revealed a postoperative decrease in the duration and quality of voice in both patient groups compared with the control group. Objective voice analysis was better in the external arytenoid lateralization group compared with the laser posterior cordotomy group because mucosal integrity had not been impaired and cord mass was preserved. Although phonation time was better in the laser posterior cordotomy group, voice quality was not. However, there was short-term but more qualitative voice in the external arytenoid lateralization group.

## Discussion

Bilateral vocal cord paralysis (BVCP) is frequently a life-threat-

ening condition and a common cause of death due to respiratory distress. It may sometimes be difficult to diagnose because of relatively good voice quality. Patients with BVCP have a narrow airway and inspiratory stridor. It may either be asymptomatic or require intubation or tracheotomy due to respiratory distress that results from edematous vocal cords.<sup>[1]</sup> Patients generally do not have hoarseness.

Timing for interventions other than tracheotomy remains a matter of debate. The general opinion is to wait for at least 6 months - 1 year after trauma or thyroidectomy for permanent surgical interventions.<sup>[11]</sup> Jatko and colleagues followed patients after thyroidectomy and determined permanent paralysis in only 0.5% 6 months after surgery.<sup>[12]</sup> In the present study, interventions were performed after 6 months at the earliest, and at one year at the latest.

Vocal cord lateralization is the most commonly performed method for the treatment of BVCP. It is performed either externally or endoscopically. Postoperative voice quality is decreased in all interventions performed for vocal cord lateralization. The differences between interventions are related with whether the surgical technique is difficult or easy, intraoperative bleeding is excessive or little, requirement for postoperative tracheotomy, and cosmetic outcomes.

External vocal cord lateralization techniques include total or partial arytenoidectomy, submucosal cordectomy, total ventricle and cord resection, arytenoidopexy, cricoarytenoid arthrodesis, and vocal cord lateralization.<sup>[10,13-15]</sup>

Endoscopic surgeries have come to the fore because of manipulation difficulties, prolonged duration of surgeries, impairment in the larynx skeleton, and prolonged hospital stay encountered with external approaches. Total arytenoidectomy leads to bleeding, risk of aspiration, inadequate phonation, and requirement for postoperative tracheotomy.<sup>[16]</sup> Whereas cordectomy and ventricle and band resection are good for respiration, the same cannot be claimed for the voice.<sup>[16]</sup> Different from the Woodman technique,<sup>[10]</sup> arytenoid cartilage is not removed and cord mucosa integrity is not impaired in the external arytenoid lateralization we performed. This approach is convenient, particularly in patients with short necks who are not suitable for the endoscopic approach, and for patients in whom a rigid endoscope could not be placed due to reasons such as micrognathia. Manipulation for the management of bleeding during surgery is easier compared with the endoscopic approach, and vocal cord vibrations are not impaired owing to the preserved mucosal integrity.

Endoscopic vocal cord lateralization techniques include ventriculocordectomy, arytenoidectomy, cord lateralization, laser arytenoidectomy, laser medial arytenoidectomy, laser cordectomy, and laser posterior cordotomy.<sup>[17,18]</sup> Although respiration is good in ventriculocordectomy and arytenoidectomy, voice quality is not; bleeding may occur and prophylactic tracheotomy may be required. The cord lateralization technique described by Kirschner is an easy method, but it has complications such as broken stitches and stitch-related

granulation tissue.<sup>[19]</sup> Laser arytenoidectomy is superior to external arytenoidectomy because it provides better hemostasis, no requirement for tracheotomy, easy surgical technique, safety, minimal invasiveness, and short-duration surgery.<sup>[8,9,20]</sup> The posterior aspect, which is responsible for respiration, is removed in laser posterior cordotomy, while anterior cord and arytenoid, which are responsible for phonation, are preserved; thus phonation and swallowing functions are less influenced.<sup>[21]</sup> Laser posterior cordotomy is easier, takes less time, and causes less edema and scarring than external arytenoid lateralization. Dennis and Kashima described posterior cordectomy using a carbon dioxide laser and reported adequate airway and voice quality, which improved within one year.<sup>[21]</sup>

It is expected that MPT would decrease and S/Z ratio, jitter, shimmer, and NHR would increase as a result of impaired voice quality. Maruzzi performed objective voice analysis in the 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> months after cordotomy together with arytenoidectomy taking MPT, fundamental frequency, and the intensity of sound and reported an acceptable level of impairment in voice quality and intensity.<sup>[22]</sup> Hans objectively analyzed acoustic and respiratory parameters in the preoperative period and after the postoperative 6<sup>th</sup> month and demonstrated decreased MPT but increased jitter and shimmer. The authors observed significant improvement in voice quality over the course of 2-year follow-up period.<sup>[23]</sup> Bakır S. performed endoscopic posterior cordotomy in 26 patients and determined decreased MPT but increased jitter and shimmer in objective voice analysis.<sup>[24]</sup> In the present study, postoperative 6<sup>th</sup>-month MPT was decreased, but S/Z ratio, jitter, shimmer, and NHR were increased in the 22 patients who underwent external arytenoid lateralization and in 15 patients who underwent laser posterior cordotomy. In the present study, the higher MPT but lower S/Z with laser posterior cordotomy as compared with external arytenoid lateralization was attributed to incomplete glottal closure due to the lateralized arytenoid. Jitter, shimmer, and NHR were lower with external arytenoid lateralization as compared with laser posterior cordotomy. This was attributed to the preserved mucosal integrity and vibration function, as well as preserved cord mass and tension with external arytenoid lateralization. The sound was shorter but more qualitative with external arytenoid lateralization.

In the present study, prophylactic tracheotomy was not performed in any patient. Dennis and Kashima published that posterior cordotomy with CO<sub>2</sub> laser could be performed without prophylactic tracheotomy.<sup>[21]</sup> Unsal E. performed the Thornell technique on 19 patients and performed prophylactic tracheotomy in all, and decannulation was performed in a mean of 8.5 days.<sup>[25]</sup> In the present study, postoperative tracheotomy was required in one (4.5%) patient who underwent external arytenoid lateralization and the patient was decannulated on the 20<sup>th</sup> day. No patients who underwent laser posterior cordotomy required postoperative tracheotomy. In total, postoperative tracheotomy was required in one of 37 patients (2.7%). This was 16.7% in the study conducted by Dennis and Kashima and 8% in the study of Laccourreye.<sup>[21,26]</sup> Tracheotomy

requirement was lower in the present study as compared with the literature. Patients who underwent external arytenoid lateralization were decannulated in a mean of 6 days and one patient who underwent laser posterior cordotomy and had preoperative tracheotomy was decannulated on the 5<sup>th</sup> day. Overall, the patients were decannulated in a mean of 3.7 days. No difference was determined between the two techniques in terms of decannulation days.

Bakır S. performed endoscopic posterior cordotomy and found the mean duration of hospital stay was 7 days.<sup>[24]</sup> In the present study, the mean duration of hospital stay was 2.33 days in the endoscopic laser posterior cordotomy group and 5.86 days in the external arytenoid lateralization group; overall it was 4.43 days. No difference was determined between the two techniques in terms of duration of hospital stay ( $p=2.30$ )

## Conclusion

Although laser posterior cordotomy results in longer but poor-quality noisy voice, external arytenoid lateralization results in shorter but qualitative voice. Endoscopic laser posterior cordotomy can be performed rapidly and easily, does not require postoperative tracheotomy, and hemostasis can be provided easily; however, external arytenoid lateralization provides better voice quality.

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Funding:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Conflict of interest:** All authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Holinger LD, Holinger PC, Holinger PH. Etiology of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol* 1976;85:428–36.
- Kashima HK. Bilateral vocal fold motion impairment. Pathophysiology and management by transverse cordotomy. *Ann Otol* 1991;100:717–21
- Tucker HM. Vocal cord paralysis etiology and management *Laryngoscope* 1980;90:585–90
- Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85:451–459.
- Nakamura K, Yosida T, Tsukahara K, et al. Clinical feasibility of surgeries for adductor spasmodic dysphonia: complication between thyroarytenoid myectomy and type 2 thyroplasty. *J Jpn Bronchoesophogol Soc.* 2009;60: 231–239.
- Su CY, Chuang HC, Tsai SS, Chiu JF. Transoral approach to laser thyroarytenoid myoneurectomy for treatment of adductor spasmodic dysphonia: short-term results. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:11–18.
- Woodman DG. A modification of the extralaryngeal approach to

- arytenoidectomy for bilateral abductor paralysis. *Arch Otolaryngol* 1946;43:63–5
8. Ossof RH, Karlan MS, Sisson GA. Endoscopic laser arytenoidectomy. *Laser Surg Med* 1983;293–9.
  9. Ossof Rh, Sisson GA, Duncavage JA. Endoscopic laser arytenoidectomy for the treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1984;94:1293–7.
  10. Isshiki N, Tsuji DH, Yamamoto Y, Iizuka Y. Midline lateralization thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:187–193.
  11. Tucker HM: Etiology and management. *Laryngoscope* 90: 585, 1979
  12. Jatko G, Lisborg B, Muller M, Wette V. Recurrent nerve paralysis after thyroid operations. Nerve identification and literature review. *Surgery* 1994;115: 139–143.
  13. Ada M, Öz F, Toprak M, Öktem F, Kaytaz A, Yağız C. CO2 laser arytenoidectomy in laryngeal microsurgery. *Turkish ORL Archive*. 1999;37:23–6.
  14. King BT. A new and functioning respiratory operation for bilateral abductor cord paralysis. *JAMA* 1939;112:814–23.
  15. Kelly JD. Surgical treatment of bilateral paralysis of abductor muscles. *Arch Otolaryngol* 1941;33:293–304.
  16. Eckel HE, Thumfart M, Wasserman K, et al. Cordectomy versus arytenoidectomy in the management of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 852–7
  17. Thornell WC. Intralaryngeal approach for arytenoidectomy in bilateral abductor vocal cord paralysis. *Arch Otolaryngol* 1948;47:505–8.
  18. Tucker HM: *The larynx*. 2. Edition. Thieme medical publishers Inc. New York, 1993.
  19. Kirchner F. Endoscopic lateralization of the vocal cord in abductor paralysis of the larynx. *Laryngoscope* 1979;89:1779–1782.
  20. Carbon Dioxide Laser Endoscopic Posterior Cordotomy Technique for Bilateral Abductor Vocal Cord Paralysis *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(4):401–404.
  21. Dennis DP, Kashima H. Carbon dioxide laser posterior cordectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;96:930–4.
  22. Maurizi M, Paludetti G, Galli J, Cosenza A, Di Girolamo S, Ottoviani F. CO2 laser subtotal arytenoidectomy and cordotomy in the treatment of post-thyroidectomy bilateral laryngeal fixation in adduction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:291–5.
  23. Hans S, Vaissiere J, Crevier-Buchman L, Laccourreye O, Brasno D. Aerodynamic and acoustic parameters in CO2 laser posterior transverse cordotomy for bilateral vocal fold paralysis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:330–335
  24. Bakır S, Tuncer Ü. In patients with bilateral vocal cord paralysis results of endoscopic posterior Cordotomy. *Dicle Med J*. 2006;36:178–183.
  25. Ünsal E. Öksüzler Ö. Özbek C. Aygenç E. Çelikkanat S. Özdem C. Thornell technique in the treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Kbbbbc* 15(1):7–11, 2007
  26. Laccourreye O, Paz EsCovar MI, Gerhart J, et al. Co2 laser endoscopic posterior partial transverse cordotomy for bilateral paralysis of the vokal fold. *Laryngoscope* 1999;109:415–8.



# An investigation of waiting times of patients admitted to the general surgery clinic from an emergency department

## Acil servisten genel cerrahi kliniğine yatırılan hastaların bekleme sürelerinin incelenmesi

Melih Yüksel,<sup>1</sup> Halil Kaya,<sup>1</sup> Faruk Çavdar,<sup>2</sup> Suna Eraybar Atmaca,<sup>1</sup> Yeşim İşler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey

### Abstract

**Introduction:** The study aimed to determine the waiting times of the patients admitted to the general surgery clinic from an emergency department and to investigate the effectiveness of services.

**Methods:** 1564 patients over the age of 18 admitted to the General Surgery Clinic from the emergency department of Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between 01.01.2018 and 31.12.2018 were included. Age, gender, admission and waiting times, the diagnoses, and surgical history or hospitalization were retrospectively analyzed. The difference between the admission time to the emergency department and the admission time to the general surgery clinic was accepted as waiting time.

**Results:** 56% of the patients (n: 876) were male and the mean age was 49.9. The mean waiting time in the emergency department was 440.85 minutes and the mean hospital stay was 4.67 days. The minimum waiting time was in abdominal trauma (249.49 min) whereas the longest waiting time was in mesenteric ischemia (732.27 min) in the emergency department.

**Discussion and Conclusion:** We believe that having a separate and senior team in emergency services of work-intensive departments such as general surgery will contribute to shortening waiting times and providing faster and more effective health care.

**Keywords:** Emergency medical service; waiting time; general surgery; consultation.

Emergency departments (EDs) have an important role in health care organizations globally in terms of enabling urgent medical care for cases needing immediate attention.<sup>[1]</sup> However, EDs' services may be problematic because of the high number of patients and the demanding nature of the profession. This might

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı acil servise başvurup genel cerrahi kliniğine yatırılan hastaların acil serviste bekleme sürelerinin belirlenmesi ve sağlık hizmetlerinin etkinliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 01.01.2018 ile 31.12.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisten Genel Cerrahi Kliniğine yatırılan 18 yaş üstü toplam 1564 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servise başvuru zamanları, acil serviste bekleme süreleri, hangi tanılar ile yattığı, cerrahi bir işlem geçirip geçirmediği ve yatış süreleri retrospektif olarak incelendi. Hastanın acil servise ilk başvuru saati ile genel cerrahi kliniğine yattığı saat arasındaki fark bekleme süresi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların, % 56'sı (n:876) erkek olup, ortalama yaş 49,9 olarak saptandı. Hastaların acil serviste ortalama bekleme süresi 440.85 dakika olup ortalama hastanede yatış süreleri ise 4.67 gün olarak saptanmıştır. Acil serviste hastaların tanısına göre en az bekleme süresi 249.49 dk ile batin travmaları, en uzun bekleme süresi ise 732.27 dk ile mezenter iskemi olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Genel cerrahi gibi iş yükü yoğun olan bölümlerin acil servis konsültasyonlarında ayrı ve kıdemli bir ekip bulundurmasının, bekleme sürelerinin kılmasına, daha hızlı ve etkin bir sağlık hizmeti sağlanacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Acil servis; bekleme süresi; genel cerrahi; konsültasyon.

result in an increase in waiting times, improper treatment, wasting the economic resources, and ethical considerations.<sup>[2]</sup> The intensity of the emergency department particularly affects the quality of the health services, the satisfaction of the patients and the probability of the health workers' making mistakes.<sup>[3]</sup>



Patients admitted to the emergency departments vary widely. These admissions may be a simple medical condition or a life-threatening condition. One of the most common complaints of patients admitted to emergency services is abdominal pain.<sup>[4]</sup> In addition, blunt or penetrating abdominal trauma are among other reasons for admission to emergency services.

In this study, the waiting times of the patients who were admitted to a general emergency clinic with abdominal pain and blunt or penetrating abdominal trauma after the physical examination, laboratory and imaging tests were evaluated.

## Materials and Method

A total of 1564 patients over the age of 18 who were admitted to the General Surgery Clinic from the Emergency Department of Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between 01.01.2018 and 31.12.2018 were included. The study was conducted retrospectively and approval was obtained from the local ethics committee (2011-KAEK-25 2019/04-07). The difference between the time of the first admission to the emergency department and the time of admission to the general surgery clinic was calculated as the waiting time. In addition, age, gender, time of admission to the emergency department, diagnosis, surgical history, and length of stay were evaluated.

## Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS for Windows (21.0) software. All values were expressed as mean±standard deviation (SD). Data were analyzed via Student's t-test. One-way Anova test was conducted to investigate whether there was a significant difference between independent groups according to the mean. The post-hoc Tukey test was used to investigate the source of differences between the groups. Parametric variables were analyzed by Pearson test while non-parametric variables were analyzed by Spearman test. P values <0.05 were considered significant. Results were given in the 95% confidence interval.

## Results

1564 patients were included in the study. 56% of the patients (n: 876) were male and the mean age was 49.9 (min: 18, max: 95). 70.2% of the patients admitted to the emergency department on weekdays and 57.5% on 16–08 shifts. Surgical intervention was performed in 54.2% of the patients and 93.7% were discharged with healing. The mean waiting time of the patients in the emergency department was 440.85 minutes and the mean hospital stay was 4.67 days (Tables 1, 2).

The most common diagnosis was acute appendicitis (33.7%) while the lowest diagnosis was volvulus-inversion (0.6%). According to the diagnosis of patients in the emergency department, the minimum waiting time was 249.49 min. in abdominal trauma and the longest waiting time was 732.27 min in mesenteric ischemia (Table 3).

There was a significant difference between the waiting times

**Table 1. Demographic data**

Variables	n	%
Gender		
Male	876	56.0
Female	688	44.0
Treatment type		
Surgical	847	54.2
Medical	717	45.8
The last condition		
Treatment rejection	12	0.8
Healing	1465	93.7
Exitus	49	3.1
Transfer to another section	2	0.1
Referral	6	0.4
Other	3	0.2
Discharged	27	1.7
Total	1564	100

**Table 2. Mean age, waiting time and length of stay**

	Age	Waiting time	Length of stay
Mean	49.9373	440.8574	4.6777
Median	49.0000	354.0000	3.0000
Std. deviation	20.26005	380.12220	5.19717
Range	78.00	7378.00	98.00
Minimum	18.00	1.00	1.00
Maximum	95.00	7379.00	99.00

and admission times in the emergency department (Weekdays-Weekend and Public Holidays) due to the weekdays' admissions ( $p < 0.01$  One-Way Anova and Post-Hoc Tukey Test) (Table 4).

There was a significant difference between waiting time in the emergency department and patient diagnoses due to abdominal trauma ( $p < 0.01$  One-Way Anova and Post-Hoc Tukey Test) (Table 5).

In the Spearman test for nonparametric correlation, there was a correlation between the duration of waiting in the emergency department and the treatment type ( $p = 0.005$ ), ( $r = 0.71$ ), and the waiting time in the emergency department and admission time ( $p = 0.00$ ), ( $r = -1.37$ ) (Table 6).

In the Pearson test for parametric correlation, no correlation was found between the waiting time in the emergency department and the age of the patients and the duration of hospitalization.

## Discussion

Length of stay is considered as a significant marker which shows the quality of services in emergency departments.<sup>[5]</sup> It was found in several studies in the literature that the number of the patients is related to the length of stay.<sup>[6]</sup> In the studies



**Table 3. Mean waiting time and frequency of variables**

	Frequency	Percent	Waiting time in emergencies mean (Dk)	Standard deviation
<b>Diagnosis</b>				
Acute appendicitis	527	33.7	432.34	301.20
Acute cholecystitis	191	12.2	472.40	369.08
Acute pancreatitis	142	9.1	487.37	389.59
Abdominal trauma	89	5.7	249.49	208.85
Abdominal-anorectal abscess	24	1.5	459.50	490.42
GIS bleeding	30	1.9	517.67	375.52
GIS malignancy	57	3.6	424.26	467.59
GIS perforation	91	5.8	384.40	226.44
Hernia	77	4.9	400.58	838.46
Ileus	146	9.3	478.38	286.06
Abdominal pain etyo-IBD	108	6.9	537.57	381.20
Mesenteric ischemia	11	0.7	732.27	469.51
Post-op complication	20	1.3	440.05	387.05
Volvulus-Invagination	9	0.6	382.56	372.91
Other	42	2.7	363.14	403.42
<b>Admission time</b>				
Weekdays	1098	70.2	466.86	401.39
Weekend	403	25.8	384.05	324.66
Public holiday	63	4.0	351.05	259.56
<b>Working time</b>				
08:00–16:00	665	42.5	429.64	412.98
16:00–08:00	899	57.5	449.15	353.86
Total	1564	100	440.85	380.12

GIS: Gastrointestinal system; IBD: Inflammatory bowel disease.

**Table 4. Comparison of emergency service admission time and waiting times Tukey HSD**

(I) Time of arrival	(J) Time of arrival	Mean difference (I-J)	Std. error	Sig.	95% CI
<b>Weekdays</b>					
Weekend	82.81103*	22.02780	0.001	31.1351	134.4870
Public holiday	115.81304*	48.99808	0.048	0.8663	230.7597
<b>Weekend</b>					
Weekdays	-82.81103*	22.02780	0.001	-134.4870	-31.1351
Public holiday	33.00201	51.23946	0.796	-87.2028	153.2069
<b>Public holiday</b>					
Weekdays	-115.81304*	48.99808	0.048	-230.7597	-0.8663
Weekend	-33.00201	51.23946	0.796	-153.2069	87.2028

\*: The mean difference is significant at the 0.05 level. CI: Confidence interval.

conducted in the USA regarding the intensity of the emergency department and the waiting period of the patients in the emergency departments, the greatest problem with emergency services has been reported to be the overcrowding of patients.<sup>[7]</sup> Overcrowding in EDs is an important issue needs to be solved in terms of a shortfall in supply and resources, which may result in long waiting times and having improper treatment. A study has shown that ED visit rates and ED crowding

are increasing worldwide, except in Scandinavian countries.<sup>[8]</sup> In our country, due to the prolongation of ED crowding and waiting time, the Ministry of Health has issued a circular to prevent hospitalization in elective conditions for cases longer than 4 (four) hours even if longer than 8 (eight) hours hospitalization for observation and follow-up is decided.<sup>[9]</sup>

In a study conducted in our country regarding the waiting

**Table 5. Comparison of emergency waiting time and diagnosis Tukey HSD<sup>a,b</sup>**

Tani	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Abdominal trauma	89	249.4944	
Other	42	363.1429	
Volvulus-invagination	9	382.5556	
GIS perforation	91	384.3956	
Hernia	77	400.5844	
GIS malignancy	57	424.2632	
Acute appendicitis	527	432.3397	432.3397
Post-op complication	20	440.0500	440.0500
Abdominal-anorectal abscess	24	459.5000	459.5000
Acute cholecystitis	191	472.3979	472.3979
ileus	146	478.3836	478.3836
Acute pancreatitis	142	487.3662	487.3662
GIS bleeding	30	517.6667	517.6667
Abdominal pain etyo-IBD	108	537.5741	537.5741
Mesenteric ischemia	11		732.2727
Sig.		0.094	0.064

Means for groups in homogeneous subsets are displayed. a: Uses harmonic mean sample size=34.573. b: The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed. GIS: Gastrointestinal system; IBD: Inflammatory bowel disease.

times in the emergency departments, the mean hospitalization period was  $26.5 \pm 22.3$  hours in patients who needed Intensive Care Unit (ICU) and  $31.2 \pm 23.3$  hours in patients who did not need ICU. In this study, the mean waiting time of patients admitted to the general surgery service was found to be 19.5 hours.<sup>[10]</sup> In our study, the mean waiting time of patients admitted to the general surgery service was 440 minutes in emergencies. Although the mean waiting time was less than the other study compared, it was long in terms of the targeted time. In our study, the minimum waiting time was in abdominal trauma, while the maximum waiting time was in mesenteric ischemia. Mesenteric ischemia is relatively more difficult to diagnose than other acute abdominal pain. The fact that the findings are sometimes nonspecific, the patients are generally elderly and have co-morbid diseases may make the diagnosis difficult.<sup>[11]</sup> In addition, we think that the intensity of the emergency department, the inexperience of the general surgery consultant, and late arrival to the consultation because of being in the surgical team or providing polyclinic service at the same time are some of the reasons for long waiting time. In another study conducted in our country, it was found that the general surgery was found to have the latest arrival time for consultation. In this study, the mean response time of general surgeons to the consultation was 44:17 min.<sup>[12]</sup> In a study conducted by Dönmez et al., the duration of the consultation was investigated and it was determined that the maximum duration of the consultation was 222 minutes in thoracic surgery

**Table 6. Nonparametric correlations table of variables**

	Last condition	Treatment type	Diagnosis	Working time	Time of arrival service	Waiting times at the emergency
Spearman's rho						
Last condition						
Correlation coefficient	1	0.025	<b>0.139**</b>	-0.021	<b>-0.073**</b>	0.018
Sig. (2-tailed)	.	0.315	<b>0</b>	0.399	<b>0.004</b>	0.466
Treatment type						
Correlation coefficient	0.025	1	<b>0.408**</b>	0	-0.021	<b>0.071**</b>
Sig. (2-tailed)	0.315	.	<b>0</b>	0.989	0.408	<b>0.005</b>
Diagnosis						
Correlation coefficient	0.139**	<b>0.408**</b>	1	0	0.025	-0.007
Sig. (2-tailed)	<b>0</b>	<b>0</b>	.	0.988	0.32	0.769
Working time						
Correlation coefficient	-0.021	0	0	1	<b>0.072**</b>	0.016
Sig. (2-tailed)	0.399	0.989	0.988	.	<b>0.005</b>	0.521
Time of arrival						
Correlation coefficient	<b>-0.073**</b>	-0.021	0.025	<b>0.072**</b>	1	<b>-0.137**</b>
Sig. (2-tailed)	0.004	0.408	0.32	<b>0.005</b>	.	<b>0</b>
Waiting time at the emergency service						
Correlation coefficient	0.018	<b>0.071**</b>	-0.007	0.016	<b>-0.137**</b>	1
Sig. (2-tailed)	0.466	<b>0.005</b>	0.769	0.521	<b>0</b>	.

\*\* : Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

and 196 minutes in general surgery.<sup>[13]</sup> The peak hours of emergency services are usually evening hours. Especially most of the admissions are between 18: 00–24: 00.<sup>[5,14]</sup> Looking at these studies, it is normally expected that waiting times will be longer during peak hours of emergency services. However, the highest waiting period in our study was determined as 08: 00–16: 00. This finding was also statistically significant. We believe that this depends on the late consultation period. Because the consultant physicians can also be in the surgical team or they can consult not only in the emergency department but also in other departments. In a study on the treatments applied to patients admitted to the general surgery service, it was reported that 450 of 585 patients underwent surgery and 145 patients had medical treatment. In our study, 847 (54.2%) patients underwent surgery.<sup>[15]</sup> We believe that the reason for the lower rate of surgical intervention compared to the other study was because cases with cholecystitis, ileus and pancreatitis were more likely to receive medical treatment.

### Limitations

As this study was conducted retrospectively, the difference between admission time to the emergency department and admission time to the general surgery clinic was calculated. However, how long the patients waited in the triage area and when the consultant physician was notified and when the consultant physician came to the emergency room could not be calculated exactly. This might affect the waiting time. Therefore, this situation may be investigated in detail in prospective studies.

As a result, crowded emergency services and long waiting times cause many problems for the quality of emergency services in developing countries. New health policies need to be developed in this regard. In addition, we believe that having a separate and senior team in emergency departments of work-intensive departments such as general surgery will contribute to shortening waiting times and providing faster and more effective health care.

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

**Funding:** This study is not supportive. The authors disclosed that they did not receive any grant during conduction or writing of this study.

### References

- McHale P, Wood S, Hughes K, Bellis MA, Demnitz U, Wyke S. Who uses emergency departments inappropriately and when - a national cross-sectional study using a monitoring data system. *BMC medicine*. 2013;11:258. Epub 2013/12/18. doi: 10.1186/1741-7015-11-258. PubMed PMID: 24330758; PubMed Central PMCID: PMC3886196.
- Hoot NR, Aronsky D. Systematic review of emergency department crowding: causes, effects, and solutions. *Annals of emergency medicine*. 2008;52(2):126-36. Epub 2008/04/25. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.03.014. PubMed PMID: 18433933.
- Akkaya EG, Bulut M, Akkaya C. The factors affecting the level of patients' satisfaction of the applicants for emergency service/Acil servise basvuran hastalarin memnuniyetini etkileyen faktorler. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2012;12(2):62-9.
- Stone R. Acute abdominal pain. *Lippincott's primary care practice*. 1998;2(4):341-57. Epub 1998/08/26. PubMed PMID: 9709080.
- McCarthy ML, Zeger SL, Ding R, Levin SR, Desmond JS, Lee J, et al. Crowding delays treatment and lengthens emergency department length of stay, even among high-acuity patients. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(4):492-503.e4. Epub 2009/05/09. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.03.006. PubMed PMID: 19423188.
- Rathlev NK, Chessare J, Olshaker J, Obendorfer D, Mehta SD, Rothenhaus T, et al. Time series analysis of variables associated with daily mean emergency department length of stay. *Annals of emergency medicine*. 2007;49(3):265-71. Epub 2007/01/17. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.11.007. PubMed PMID: 17224203.
- Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2003;20(5):402-5. Epub 2003/09/05. doi: 10.1136/emj.20.5.402. PubMed PMID: 12954674; PubMed Central PMCID: PMC1726173.
- Pines JM, Hilton JA, Weber EJ, Alkemade AJ, Al Shabanah H, Anderson PD, et al. International perspectives on emergency department crowding. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2011;18(12):1358-70. Epub 2011/12/16. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01235.x. PubMed PMID: 22168200.
2018. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11321/yatakli-saglik-tesislerinde-acil-servis-hizmetlerinin-uygulama-usul-ve-esaslari-hakkinda-teblig.html>
- Yakar Ş. Acil Serviste Hastaneye Yatış için Bekleyen Hastaların İncelenmesi. [Uzmanlık Tezi]. In press 2015.
- Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of internal medicine*. 2004;164(10):1054-62.
- Karakaya Z, Gokel Y, Acikalin A, Karakaya O. [Evaluation of the process and effectiveness of consultation system in the Department of Emergency Medicine]. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*. 2009;15(3):210-6. Epub 2009/06/30. PubMed PMID: 19562540.
- Dönmez SS, Durak VA, Torun G, Köksal Ö, Aydın Ş. Acil Serviste Gerçekleştirilen Konsültasyon Sürecinin İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017;43(1):23-8.
- Kılıçaslan İ, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye'de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*. 2005;5(1):5-13.
- Aydın O. Acil Servisten Genel Cerrahiye Konsulte Edilen Olguların Tanısal Analizi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014;16(3):1-3.



# Analysis of bed use performance of pediatrics clinics in Turkey

## Türkiye’de pediatri kliniklerinin yatak kullanım performansının analizi

Arzu Yiğit<sup>1</sup>

Department of Health Management, Süleyman Demirel University Faculty of Economics and Administrative Sciences Isparta, Turkey

### Abstract

**Introduction:** One of the most important sources of hospitals is patient beds. About 14% of the total patients in Turkey are allocated clinical pediatrics. Efficient and efficient use of the allocated beds significantly affects hospital performance. The study is aimed to analyze pediatric clinics bed use performance by using Pabon Lasso Model (PLM) in Turkey.

**Methods:** Pabon Lasso Model was used to determine the bed use performance levels of pediatric clinics. In this model, hospital performance indicators are used as variables; bed occupancy rate (BOR), bed turnover rate (BTR) and average length of stay (ALS). Research data were obtained from the Statistical Report of Public Hospitals Unions. Data were analyzed using MS Excel, SPSS 22 software and Pabon Lasso graph.

**Results:** According to the results obtained, bed performance indicators of pediatric clinics which BOR, BRT and ALS were found to be on average 46.2, 5.7 and 41.8, respectively. According to the model, pediatric surgery and urology and pediatric health and diseases clinics have the highest bed performance, while the most inefficient clinics are pediatric metabolic diseases, pediatric rheumatology and pediatric neurology. In the study, 38% of pediatric clinics are in the third most fertile region, while 44% of the first inefficient region is located.

**Discussion and Conclusion:** Hospitals are the most important element of a health system. Most of the resources allocated to the health sector are allocated to hospitals. Hence, we can say that hospitals are the most basic and most expensive component of health systems. The bed efficiency of hospitals has a significant impact on health system performance. The bed occupancy rate of the pediatric clinic was determined to be 46% in Turkey. This rate is lower than the average general hospital in Turkey. Therefore, in order for pediatric clinics to provide quality and cost-effective health care, bed performance should be evaluated regularly.

**Keywords:** Hospital; Pabon Lasso Model; pediatric clinics; performance.

### Özet

**Amaç:** Hastanelerin en önemli kaynaklarından birisi hasta yataklarıdır. Türkiye’de toplam hasta yatağının yaklaşık %14’ü pediatri kliniklerine tahsis edilmektedir. Tahsis edilen bu yatakların etkin ve verimli kullanılması hastane performansını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu araştırmanın amacı, Türkiye’de pediatri kliniklerinin yatak kullanım performansını Pabon Lasso Modeli (PLM) ile analiz etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada pediatri kliniklerinin yatak kullanım performans düzeylerini tespit edebilmek için Pabon Lasso Modeli (PLM) kullanılmıştır. PLM’nde değişken olarak hastane performans göstergeleri olan; yatak doluluk oranı (YDO), yatak devir hızı (YDH) ve ortalama kalış süresi (OKS) alınmıştır. Araştırma verileri Kamu Hastane Birlikleri İstatistik Raporundan temin edilmiştir. Verilerin analizinde MS Excel, SPSS 22 software and Pabon Lasso grafiği kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırma sonuçlarına göre, yatak performans göstergeleri olan YDO, OKS ve YDH’nin pediatrik kliniklerde ortalaması sırasıyla 46,2, 5,7 ve 41,8 olduğu tespit edilmiştir. Modele göre yatak performansı en yüksek klinikler pediatrik cerrahi ve üroloji ile çocuk sağlığı ve hastalıkları iken en verimsiz klinikler ise çocuk metabolizma hastalıkları, çocuk romatolojisi ve çocuk nörolojisi olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada pediatrik kliniklerin %38’i en verimli bölge olan üçüncü bölgede yer alır iken en verimsiz bölge olan birinci bölgede pediatrik kliniklerin %44’ü yer almaktadır.

**Sonuç:** Hastaneler bir sağlık sisteminin en önemli unsurudur. Sağlık sektörüne tahsis edilen kaynakların çoğu hastanelere tahsis edilmektedir. Dolayısıyla, hastanelerin sağlık sistemlerinin en temel ve en pahalı bileşeni olduğunu söyleyebiliriz. Hastanelerin yatak verimliliğinin sağlık sistemi performansı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Türkiye’de pediatrik kliniklerin yatak doluluk oranı %46 olarak tespit edilmiştir. Bu oran Türkiye’deki genel hastane ortalamasından oldukça düşüktür. Bu nedenle, pediatrik kliniklerin kaliteli ve düşük maliyetli sağlık hizmeti sunabilmesi için yatak performansı düzenli olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Hastane; Pabon Lasso Modeli; pediatrik klinikler; performans.



Hospitals are the most important element of a health system. Most of the resources allocated to the health sector are allocated to hospitals. Hence, we can say that hospitals are the most basic and most expensive component of health systems. This makes it inevitable to improve the overall performance levels of hospitals. There was no increase in the price of health services in Turkey for 12 years. However, there has been a significant increase in healthcare service costs. In recent years, both the reimbursement system and the health policies implemented and the poor performance of hospitals have affected the financial sustainability of hospitals.<sup>[1]</sup> One of the most important sources of hospitals is patient beds. About 14% of the total patients.<sup>[2]</sup> in Turkey are allocated clinical pediatrics. Hence efficient and efficient use of the allocated beds significantly affects hospital performance.

There are many different models for evaluating the performance of hospitals. Many of these models work with mathematical formulation.<sup>[3,4]</sup> One of the most important and useful models for evaluating the bed performance of hospitals is the PLM. This model is a frequently used performance tool for evaluating bed performance in hospitals. PLM is a graphical model that determines the relative performance by using the bed occupancy rate (BOR), bed turnover rate (BTR) and average length of stay (ALS) indicators.<sup>[5]</sup> Efficiency and performance show how well an organization uses existing resources.<sup>[6]</sup> Performance evaluation in hospitals is a process related to the evaluation, measurement and implementation of performance in a certain period of time.<sup>[7]</sup> Performance evaluation provides useful information to hospital managers on issues related to the evaluation and monitoring of current situation and activities. Capacity utilization level in the evaluation of performance and cost monitoring in hospitals provides information to hospital managers. Capacity utilization rate is one of the main performance indicators in hospitals.<sup>[8]</sup>

PLM developed by Pabón Lasso (1986), is a graphical technique that uses BOR, BTR and ALS indicators to measure relative hospital performance.<sup>[9]</sup> This model is considered to be an alternative method that makes it possible to measure performance with a simple graph and is easier to understand than other performance measurement models.<sup>[3]</sup> PLM can be used to compare the performance of different hospitals of the same hospital types or different units within the same hospital.<sup>[10]</sup> Hospital bed performance indicators BOR, BTR and ALS are explained in detail in Table 1.<sup>[11]</sup>

There are four regions in this model where there may be hospitals or clinics (Fig. 1). There are two crossing lines that determine these regions by mean BTR and BOR. In the graphical model, BTO is placed on the vertical and BOR on the horizontal axis. Given a mathematical correlation between these three criteria, a line starting from zero and passing through each point in the graph shows ALS that increases from left to right and continuously from top to bottom.<sup>[9,12,13]</sup>

The main feature of the hospitals or services in the first region is the low bed turnover rate and low bed occupancy rate. In addition, the average length of stay in hospitals or services in this region is too long. The main feature of the hospitals in this region is that the demand is low and they have more beds than necessary.<sup>[7]</sup> The common feature of hospitals or services in the second region is low bed occupancy, high bed turnover and short length of stay. Clinics that place patients on short-term supervision or provide daily treatment are located in this region. For example, gynecology, dermatology and eye clinics of hospitals are located in this region.<sup>[3]</sup> In this model, hospitals and clinics in the third region are the most productive. The most important feature of the third region is that the hospitals and clinics located here have high bed turnover rate and high bed occupancy rate.<sup>[14]</sup> Hospitals and clinics in the fourth region have low bed turnover rate, high bed occupancy rate and long length of stay. In this region, there are hospitals and clinics with patients with severe chronic illnesses who receive treatment and care services in psychiatry or geriatrics. Average length of stay leads to high patient unit costs. In this region, prolonged average length of stay of patients may cause inefficiency.<sup>[11,14]</sup>

## Materials and Method

The aim of this study was to analyze the bed use performance of pediatric clinics with PLM. The population of the study consists of the pediatric clinics of the hospitals affiliated to the Public Hospitals Institution. This cross-sectional study was conducted in 2017 on the pediatric clinics of hospitals. The scope of the research, sixteen pediatric clinics were taken and no sample was taken in the study. In the study, hospital performance indicators were used as variables; bed occupancy rate, bed turnover rate and average length of stay. Research data were obtained from the Statistical Report of Public Hospitals Unions.<sup>[15]</sup> Data were analyzed using MS Excel and Pabón Lasso diagram was obtained with SPSS 22 statistics software.

**Table 1. Hospital bed performance indicators**

Indicators	Description	Formula
BOR	Percentage of beds occupied by patients in a defined period of time	$BOR = \text{Inpatient days} / \text{bed days} \times 100$ $\text{Inpatient days} = \text{Admissions} \times \text{ALS}$ $\text{Bed days in year} = \text{Number of beds} \times 365$
BTR	Refers to average number of inpatients per bed in the year	$BTR = \text{Total patient admissions} / \text{number of beds}$
ALS	Average number of days from admission to discharge	$ALS = \text{Inpatient days} / \text{admissions}$

BOR: Bed occupancy rate; BTR: Bed turnover rate; ALS: Average length of stay.

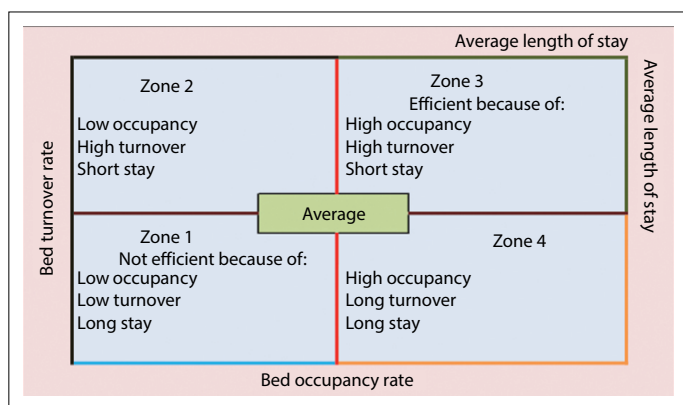


Figure 1. Pabon Lasso Model.

### Results

In the scope of the study, bed, examination and inpatient information of pediatric clinics are given in Table 2. According to the research data, 77.1%, 10.5% and 12.4% of the patient beds belong to the departments of child health and diseases, pediatric surgery and other pediatrics, respectively. The highest number of examinations and number of inpatients were found to belong to child health and diseases and pediatric surgery clinics.

Hospital bed performance indicators of pediatrics departments which BOR, ALS, BRT findings are given in Table 3. According to the results obtained, bed performance indicators of pediatric clinics which BOR, BRT and ALS were found to be on average 46.2, 5.7 and 41.8, respectively. BOR was determined that highest in pediatric hematology and lowest in pediatric metabolic diseases department. ALS was found to

be highest in child and adolescent mental health clinics and lowest in pediatric surgery department. BRT was found to be highest in pediatric surgery and lowest in pediatric metabolic diseases department.

As stated in the introduction of the research, PLM efficiently places clinics in the third region with high bed occupancy rates, high bed turnover rates and short long average stay. In this context, pediatric surgery, child urology, child health and diseases, pediatric hematology and oncology, pediatric endocrinology, pediatric chest diseases clinics were found to be efficient. With respect to the PLM, 38% of pediatric clinics were found to be fully productive.

In accordance with PLM, pediatric clinics which belong to low bed occupancy rate, low bed turnover rate and long patient stay are considered inefficient. As can be seen in Figure 2, pediatric metabolic diseases, child rheumatology, child neurology, pediatric gastroenterology, child nephrology, pediatric immunology and allergy diseases, pediatric cardiology clinics were located in the first region. However, it has been found that pediatric cardiology is very close to the efficiency limit. According to the PLM, 44% of the clinics were found to be completely inefficient. With respect to the model, the clinics in the fourth region have a long hospital stay, low bed turnover and high bed occupancy. As a result of the research, it was found that there were child and adolescent mental health and diseases, pediatric cardiovascular surgery, pediatric infectious diseases clinics in the fourth region. In accordance with the model, 18% of the clinics were in the fourth region and none of the pediatric clinics are located in the second region.

Table 2. Number of beds and patient of pediatrics departments in Turkey

Pediatrics departments	Bed		Physical examination		Inpatient	
	n	%	n	%	n	%
Surgery	1.675	10.5	1.591.224	5.5	206.167	17.9
Endocrinology	182	1.1	613.251	2.1	9.186	0.8
Infectious diseases	282	1.8	121.324	0.4	8.558	0.7
Child and adolescent mental health	196	1.2	1.211.105	4.2	1.727	0.2
Gastroenterology	128	0.8	334.651	1.2	4.448	0.4
Chest diseases	13	0.1	45.080	0.2	530	0.0
Hematology and oncology	415	2.6	356.885	1.2	22.435	2.0
Immunology and allergy	100	0.6	502.215	1.7	3.797	0.3
Cardiovascular surgery	102	0.6	3.971	0.0	1.523	0.1
Cardiology	188	1.2	652.733	2.3	7.105	0.6
Metabolic diseases	16	0.1	71.729	0.2	109	0.0
Nephrology	170	1.1	424.363	1.5	4.558	0.4
Neurology	128	0.8	522.942	1.8	3.180	0.3
Rheumatology	40	0.3	64.581	0.2	842	0.1
Child health and diseases	12.294	77.1	22.153.494	77.2	873.973	76.0
Urology	22	0.1	41.274	0.1	1.861	0.2
Total	15.951	100.0	28.710.822	100.0	1.149.999	100.0

**Table 3. Hospital bed performance indicators of pediatrics departments in Turkey**

Pediatrics departments	BOR	ALS	BRT
Surgery	68.7	2.0	123.1
Endocrinology	50.2	3.6	50.5
Infectious diseases	61.2	7.4	30.3
Child and adolescent mental health and diseases	46.7	19.3	8.8
Gastroenterology	27.3	2.9	34.8
Chest diseases	60.3	5.4	40.8
Hematology and oncology	70.7	4.8	54.1
Immunology and allergy diseases	28.8	2.8	38.0
Cardiovascular surgery	54.5	13.3	14.9
Cardiology	42.0	4.1	37.8
Metabolic diseases	4.9	2.7	6.8
Nephrology	42.0	5.7	26.8
Neurology	32.5	4.8	24.8
Rheumatology	37.6	6.5	21.1
Child health and diseases	62.1	3.2	71.1
Urology	49.4	2.1	84.6
Min.	4.90	2.00	6.80
Max.	70.70	19.30	123.10
Mean	46.18	5.66	41.77
SD	17.4	4.56842	30.2432

Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standard deviation; BOR: Bed occupancy rate; BTR: Bed turnover rate; ALS: Average length of stay.

important role in the provision of health services. Therefore, the performance of pediatric clinics should be evaluated in order to provide more effective, quality and efficient health care services. The main reason for determining the performance levels of hospital clinics is to prevent waste of resources during the hospitalization process.<sup>[16]</sup> A significant portion of the cost in hospitals is due to poor management of patient bed.<sup>[17]</sup>

According to the results obtained, bed performance indicators of pediatric clinics which BOR, BRT and ALS were found to be on average 46.2, 5.7 and 41.8, respectively. Turkey Ministry of Health hospitals in general, according to data of 2017, it was determined as the average bed occupancy rate of 73.4%, bed turnover rate of 56.2 (patient) and the average length of stay 4.5 days.<sup>[2]</sup>

There are many studies conducted with the PLM for evaluating bed performance in the health sector. PLM studies are mostly done by Iranian and Indian academics. As a common result of these researches, it was determined that the inter-regional cut-off points of the bed performance indicators were different in each survey.<sup>[3,4,11,18–26]</sup>

There are limited studies on this subject in Turkey. Some of these studies are presented below. In a study carried out by Yiğit and Esen with pabon lasso model and data envelopment analysis method, they determined the performance levels of the hospitals of Antalya Public Union.<sup>[27]</sup> In a study conducted by Çalışkan, 25% of the hospitals found that they performed very well. In the study carried out by Yiğit, it was found that 23% of hospital clinics showed excellent performance and 18% had a very low performance level.<sup>[17]</sup> Carried out by Yıldız, it was found that there was a decrease in the average number of days of stay in the ministry of health and university hospitals between 2002–2015.<sup>[28]</sup>

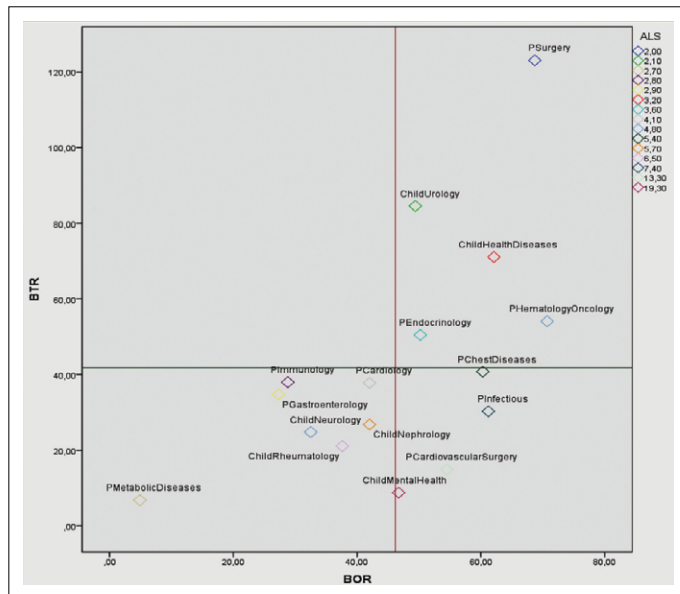
## Conclusion

One of the biggest problems of hospitals is the inefficient use of hospital beds. The utilization rate of hospital bed occupancy rate is around 70–80% in Turkey. Hospitals are able to determine whether they use patient beds efficiently by using hospital performance methods. The bed efficiency of hospitals has a significant impact on health system performance. Therefore, in order for pediatric clinics to provide quality and cost-effective health care, bed performance should be evaluated regularly. In addition to bed performance indicators, capacity utilization of personnel, buildings and equipment should be planned at the highest level. Potential improvements and strategies should be developed for idle capacity of pediatric clinics.

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

## References

1. Yiğit V, Yiğit A. Üniversite hastanelerinin finansal sürdürülebilir-



**Figure 2.** Location of the pediatric clinic in the Pabon Lasso Model.

## Discussion

The department of pediatrics is a science that deals with the diagnosis, follow-up and treatment of individuals involved in the process from birth to adolescence. Pediatric clinics play an

- liđi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg 2016;8:253.
2. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 2018.
  3. Aeenparast A, Farzadi F, Maftoon F. Quality of hospital bed performance studies based on pabon lasso model. *Int J Hosp Res* 2015;4:143–148.
  4. Ajlouni MM, Zyoud A, Jaber B, et al. The relative efficiency of Jordanian Public Hospitals using data envelopment analysis and pabon lasso diagram. *Glob J Bus Res* 2013;7:59–73.
  5. Bahadori M, Sadeghifar J, Hamouzadeh P, et al. Combining multiple indicators to assess hospital performance in Iran using the pabon lasso model. *Australas Med J* 2011;4:175–179.
  6. Kavuncubaşı Ş, Ersoy K. Hastanelerde teknik verimlilik ölçümü. *Amme İdaresi Derg* 1995;28:77–92.
  7. Hosseini SE, Ebrahimipour H, Badiie S, et al. Performance evaluation of Mashhad University of Medical Sciences 'hospitals during 2006–2011: Application of pabon lasso model. *Jentashapir J Heal Res* 2016;7:1–6.
  8. Yiğit V, Ağırbaş İ. Hastane işletmelerinde kapasite kullanım oranının maliyetlere etkisi: Sağlık Bakanlığı Tokat Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesinde Bir Uygulama. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2004;7:141–162.
  9. Ades AE, Lu G, Higgins JPT. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Med Decis Mak* 2005;25:646–654.
  10. Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gorgipour R, et al. Assessing hospital performance by the pabon lasso model. *Iran J Public Health* 2009;38:119–124.
  11. Emamgholipour S, Afkar A, Eskandari M, et al. Performance evaluation of the effect of additive metformin to progesterone on patients a 5-year assessment with endometrial. *Int J Hosp Res* 2015;4:177–181.
  12. Pabón Lasso H. Evaluating Hospital performance through simultaneous application of several indicators. *Pan Am Heal Organ* 1986;20:341–357.
  13. Mehrtak M, Yusefzadeh H, Jaafaripooyan E. Pabon Lasso and Data envelopment analysis: a complementary approach to hospital performance measurement. *Glob J Health Sci* 2014;6:107–16.
  14. Imamgholi S, Firouzabadi S, Goharinezhad S, et al. Assessing the efficiency of hospitals by using pabon lasso graphic model. *J Res Heal* 2014;4:890–897.
  15. Sağlık Bakanlığı. Kamu Hastaneleri İstatistik Raporu, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, İstatistik, Analiz, Raporlama ve Stratejik Yönetim Daire Başkanlığı. 2017.
  16. Yiğit V. Hastanelerde teknik verimlilik analizi: Kamu hastane birliklerinde bir uygulama. *SDÜ Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2016;7:9–16.
  17. Yiğit V. Hastanelerde yatak kullanım etkinliğinin pabon lasso modeli ile analizi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Strat Derg* 2017;3:164–174.
  18. Bahadori M, Sadeghifar J, Hamouzadeh P. Combining multiple indicators to assess hospital performance in Iran using the pabon lasso model. *Australas Med J* 2011;4:175–179.
  19. Bastani P, Vatankhah S. Performance ratio analysis: A national study on Iranian hospitals affiliated to ministry of Health and Medical Education. *Iran J Public Health* 2013;42:876–882.
  20. Davoud A, Issac B, Sadeghi G, et al. Contemporary use of hospital efficiency indicators to evaluate hospital performance using the pabon lasso model. *Eur J Bus Soc Sci* 2014;3:1–8.
  21. Gholami S, Sahraei Z, Khoshghadam M. Assessment of the Efficiency of Hospitals before and after the implementation of the health reform plan in Gazvin province based on the pabon lasso model (2011–2016). *World Fam Med Journal/Middle East J Fam Med* 2018;16:30–36.
  22. Younsi M. Performance of Tunisian Public Hospitals: A Comparative assessment using pabon lasso model. *Int J Hosp Res* 2014;3:159–166.
  23. Tripathi C, Kumar R, Sharma R. Assessment of performance of services in a tertiary care Neuropsychiatric Institute using pabon lasso model. *Asian J Med* 2016;7:69–74.
  24. Moradi G, Piroozi B, Safari H, et al. Assessment of the efficiency of hospitals before and after the implementation of health sector evolution plan in Iran based on pabon lasso model. *Iran J Public Health* 2017;46:389–395.
  25. Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gorgipour R. Assessing hospital performance by the pabon lasso model. *Iran J Public Health* 2009;38:119–124.
  26. Qodoosinejad J, Daemi A, Saadati M, et al. Evaluation of the efficiency of Tabriz hospitals; using the pabon lasso model in a 5-year period. *Evid Based Heal Policy, Manag Econ* 2017;1:151–157.
  27. Yiğit V, Esen H. Pabon lasso modeli ve veri zarflama analizi ile hastanelerde performans ölçümü. *SDÜ Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2017;8:26–32.
  28. Yıldız MS. Türkiye'de 2002–2015 yılları arasında hastane yatak kullanımının değerlendirilmesi: pabon lasso metodu uygulaması. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 2017;20:347–356.





## Retrospective evaluation of children after stem cell transplantation: Single center experience

### Kök hücre nakli yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

✉ Vildan Güngörer,<sup>1</sup> ✉ Ebru Yılmaz Keskin,<sup>2</sup> ✉ Tunç Fışgın<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Rheumatology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Altınbaş University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

#### Abstract

**Introduction:** Analysis of the data of children following stem cell transplantation.

**Methods:** A total of 44 children who received stem cell transplant between February 2009 and May 2011 were evaluated retrospectively.

**Results:** Among the patients with a mean age of 9.6±4.63 years, 20 (45.5%) were male, whereas 24 (54.5%) were female. The initial diagnosis of the patients with decreasing order of frequency was as follows: thalassemia major (n=15), acute leukemia (n=9), Fanconi aplastic anemia (n=6), aplastic anemia (n=5) and other disorders (n=9). Disease-free survival in two years was observed in 27 (61.3%) of patients. Relapse occurred in 8 (18.1%) patients, whereas 9 (20.4%) patients died. The mortality was transplant-related in two cases, whereas it was due to progression of the underlying disease in 7 (15.9%) patients.

**Discussion and Conclusion:** As the stem cell transplantation has become widespread in Türkiye recently, its data are valuable. We found high incidence of mucositis and infection due to myeloablative regimens. The limitation of our study is the small number of patients included. Though, results obtained here are similar to those of national and international studies.

**Keywords:** Complication; hematopoietic stem cell transplantation; prognosis; transplant-related mortality.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment option with a high cure rate for many diseases such as hematologic malignancies, disorders of the immune system and chronic inflammatory diseases.<sup>[1]</sup>

Childhood stem cell recipients are mostly cases with leukemia, hemoglobinopathy, aplastic anemia, lymphoma

#### Özet

**Amaç:** Kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların verilerinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Şubat 2009- Mayıs 2011 tarihleri arasında kök hücre transplantasyonu yapılan 44 hasta retrospektif olarak hasta dosyaları ve bilgisayar bilgi sisteminden tarandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşları 9.6±4.63 yaş olup, 20'si (%45.5) erkek, 24'ü (%54.5) kızdı. Hastaların sıklık sırasına göre tanıları sıralandığında talasemi major (n=15), akut lösemi (n=9), Fanconi aplastic anemisi (n=6), aplastic anemi (n=5) ve diğer hastalıklar (n=9) şeklinde sıralanabilir. Hastaların 27'sinde (%61.3) 2 yıllık izlemde hastaliksız sağ kalım tespit edildi. Sekiz hastada (%18.1) relaps gelişirken, 9 hasta da (%20.4) izlem sırasında hayatını kaybetti. Mortalite iki hastada transplant ilişkili iken, 7 hastada (%15.2) hastalığının ilerlemesi sebebiyle gelişti.

**Sonuç:** Kök hücre transplantasyonu Türkiye'de yeni yeni yaygınlaşmaya başladığı için çalışmamızın değerli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda myeloablative kemoterapi rejimine bağlı mukozit ve enfeksiyon oranlarını yüksek olarak tespit ettik. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörüydü. Buna rağmen sonuçlarımız ulusal ve uluslararası çalışmalarla benzerdi.

**Anahtar Sözcükler:** komplikasyon; kök hücre nakli; prognoz; transplant ilişkili mortalite.

and immune deficiency.

In HSCT patients, the impact of the underlying disease, the conditioning regimens used, antimicrobial prophylaxis and prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD) on the course of treatment, complications, morbidity and mortality are still being investigated. Among the early complications following



HSCT are GVHD, infections, failure of engraftment, sinusoidal obstruction syndrome (SOS) and hemorrhagic cystitis (HC).

In this study, we aimed to evaluate the characteristics of patients receiving stem cell transplant in our unit. These included their demographic data, dose of transplanted CD34+ stem cells, conditioning regimens used, transplant-related and –unrelated complications, and effect of the management of these complications on transplantation success.

## Materials and Method

This study included all children who received hematopoietic stem cell transplant between February 2009 and May 2011. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee in 2011 (OMU KAEK Resolution No: 2011/746).

All patients and / or their parents were informed about the early and late complications that may occur during transplantation, and an updated consent formula was given.

Relevant data were collected retrospectively from patient files of physicians and nurses, and those saved in computer systems. Demographic data of the patients and their donors, underlying diseases, conditioning regimens used, type of transplantation (allogeneic or autologous), sources of the transplant (bone marrow, peripheral blood or cord blood), doses of stem cells transplanted, time to engraftment, complications and their management, and the prognosis of the patients were all evaluated.

Neutrophil engraftment was defined as the first day of three consecutive days where the absolute neutrophil count (ANC) was 500 cells/mm<sup>3</sup> or greater, whereas platelet engraftment was defined as the finding a platelet count 20.000/mm<sup>3</sup> or greater on three consecutive days unsupported by a platelet transfusion.<sup>[2]</sup>

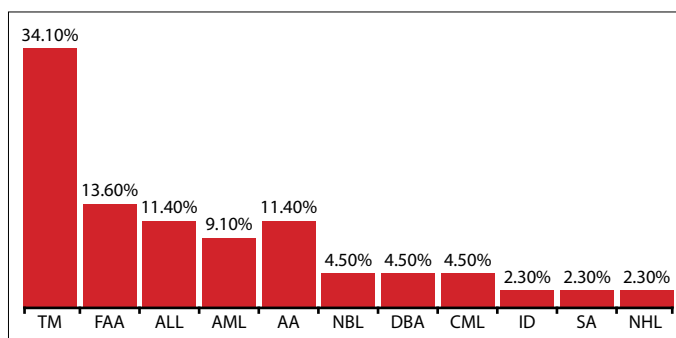
Graft versus host disease was classified as acute or chronic. Cases of GVHD developing within 100 days after HSCT were defined as acute, whereas those occurring after 100 days were defined as chronic.<sup>[3]</sup>

Febrile neutropenia (FN) was defined as suggested in Pediatric FN Guideline. Accordingly, in a patient with an ANC<500/mm<sup>3</sup> or an ANC 500–1.000/mm<sup>3</sup>, which is however expected to decrease to <500/mm<sup>3</sup> over the next 24–48 hours, axillary temperature higher than 38.0°C at one occasion or higher than 37.5°C for at least one hour was considered as FN.<sup>[4]</sup>

Sinusoidal obstruction syndrome was defined according to Modified Seattle Criteria.<sup>[5]</sup>

Hemorrhagic cystitis diagnosis was established on findings of hematuria in clinical and urinary examination.

Polymerase chain reaction (PCR) testing for cytomegalovirus (CMV) was performed twice weekly after HSCT in all the patients. If the CMV PCR titer was found to increase by folding in two consecutive testings or clinical and laboratory findings were indicative of CMV activation, gancyclovir treatment was thought to be indicated.



**Figure 1.** Underlying diseases in study subjects.

TM: Thalassemia major; FAA: Fanconi aplastic anemia; ALL: Acute lymphoblastic leukemia; AML: Acute myeloid leukemia; AA: Aplastic anemia; NBL: Neuroblastoma; DBA: Diamond-Blackfan anemia; CML: Chronic myeloid leukemia; ID: Immune deficiency; SA: Sideroblastic anemia; NHL: Non-Hodgkin lymphoma.

Death of patients within 100 days after HSCT was considered as transplant-related.

## Statistical analysis

Data were analyzed using Microsoft Excel and SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software 15.0 programmes. Numerical variables were given as median, mean and range. For the comparison of categorical variables, Chi-square testing was used. For correlation analyses, Spearman's test, Pearson test and two-proportion testing were used. Mann-Whitney U test was used for the comparison of non-parametric data. A p value <0.05 was considered as statistically significant. Survival analysis of the cases was done using Kaplan-Meier survival analysis. For calculation of survival times, the day of stem cell infusion was taken as the beginning, while January the 1<sup>st</sup>, 2013 was taken as the end point.

## Results

### Demographic data

Twenty (45.5%) of the patients were male, while 24 (54.5%) were female. Their mean age was 9.6±4.63 years, ranging from 6 months to 18 years. The underlying diseases in decreasing order of frequency were as follows: TM (n=15; 34.1%), Fanconi aplastic anemia (n=6; 13.6%), aplastic anemia (n=5; 11.4%), acute lymphoblastic leukemia (n=5; 11.4%), akut myeloblastic leukemia (n=4; 9.1%), neuroblastoma (n=2; 4.5%), chronic myeloid leukemia (n=2; 4.5%), Diamond-Blackfan anemia (n=2; 4.5%), severe combined immune deficiency (n=1; 2.3%), sideroblastic anemia (n=1; 2.3%) and Non-Hodgkin lymphoma (n=1; 2.3%) (Fig. 1).

Forty-one (93.2%) of the patients received allogeneic transplant, whereas 3 (6.8%) cases received autologous transplant. The source of transplant was bone marrow, peripheral blood and cord blood+bone marrow in 22 (50%), 19 (43.2%) and 3 (6.8%) of the cases, respectively.

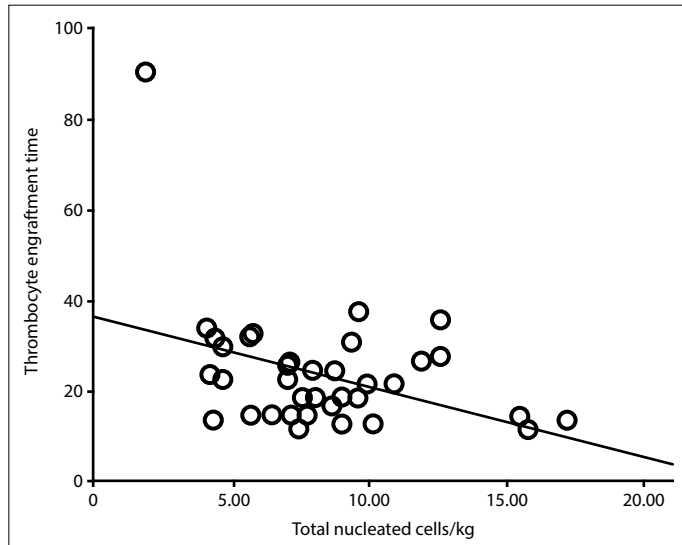
Doses and types of stem cells infused

The mean dose of CD34+stem cells was calculated as 7.99±4.61 106/kg body weight. The results are shown in detail in Table 1.

**Table 1. Doses of stem cells infused**

	Minimum	Maximum	Mean	±SD
Volume (ml/kg)	1.8	33	15.4	10.4
TNC/kg (10 <sup>8</sup> /kg)	1.83	19.8	8.6	3.8
MNC/kg (10 <sup>8</sup> /kg)	0.52	9.78	2.79	2.08
CD34/kg (10 <sup>6</sup> /kg)	2.09	22	7.99	4.61

TNC: Total nucleated cells; MNC: Mono nuclear cells.

**Figure 2.** Relationship of total nucleated cells infused (per kg recipient body weight) with thrombocyte engraftment time.

The most commonly used conditioning regimen consisted of busulfan+cyclophosphamide+antithymocyte globulin (ATG).

Time to thrombocyte engraftment showed an inverse correlation with stem cell dose as total nucleated cells (TNC)/kg body weight of the recipient ( $p=0.047$ ) (Fig. 2).

The mean time to neutrophil engraftment was 15.9 days, whereas it was 22.8 days to thrombocyte engraftment.

## Complications

We observed febrile neutropenia as the most common complication. Other complications that developed during the hospitalization in SCTU are presented in Table 2.

Among the cases with FN, the source of fever was detected in 26 (61.9%) subjects, while it was not identified in 16 (38.1%) cases. Intravascular catheters were the most common (16 subjects; 61.5%) identified source of infection.

Mucositis developed in 39 (88.6%) of the cases. All patients with mucositis received total parenteral nutrition (TPN). The mean duration of TPN administration was 15.6 days (range, 0–40 days). In TM patients, duration of TPN administration was shorter than in other cases ( $p=0.001$ ).

Cytomegalovirus reactivation was noted in 9 (20.4%) cases, however, none developed CMV disease. The mean time point

**Table 2. Complications observed in patients**

Complications	Number (n=44)	%
Febrile neutropenia	42	95
Mucositis	39	88.6
CMV activation	9	20.4
GVHD	6	13.6
VOD	4	9
Neurological complication	3	6.8
Hemorrhagic cystitis	3	6.8
Engraftment syndrome	1	2.2

CMV: Cytomegalovirus; GVHD: Graft-versus-host disease; VOD: Veno-occlusive disease.

of the beginning of CMV reactivation was  $19.7\pm 3.01$  days after HSCT.

All of the patients received prophylaxis for GVHD. Graft versus host disease developed in 6 (13.6%) of 44 cases. Patients in whom GVHD developed were given steroids and cyclosporine. Three (6.8%) patients developed chronic GVHD.

Sinusoidal obstruction syndrome developed in 4 (9%) patients. All of these patients had TM. Frequency of SOS development was significantly different between TM patients and patients with other diseases ( $p=0.020$ ), and it was higher in the group receiving hydroxyurea+fludarabine+busulfan+cyclophosphamide+ATG than in other patients ( $p=0.05$ ).

Patients receiving cyclophosphamide therapy all received prophylaxis consisting of intense hydration and urimitecan. Though, in 3 (6.8%) of the patients, HC developed.

All patients received prophylaxis with an anticonvulsant agent. Though, generalized tonic-clonic convulsion occurred in 3 (6.8%) cases. Seizures were kept under control with the use of an additional anticonvulsant agent.

## Prognosis

The mean and median duration of hospitalization in the SCTU were  $51.7\pm 2.28$  days and 24 days, respectively, ranging from 24 to 92 days.

From the 44 patients, 9 deceased. The mortality was transplant-related in two patients (4.5%), whereas 7 (15.9%) patients died after 100 days following HSCT due to reasons such as GVHD, infection and progression of the underlying disorder. Relapse occurred in 8 of the cases, whereas disease-free survival was observed in 27 subjects (Fig. 3) (Table 3).

## Discussion

In this study, we evaluated various variables such as the underlying disorders, demographic data, dose of stem cells infused, conditioning regimens used, complications observed and their management, time of neutrophil and thrombocyte engraftment and prognosis in children receiving stem cell transplant.

Taking data on HSCT from the year 2013 into account, the rate

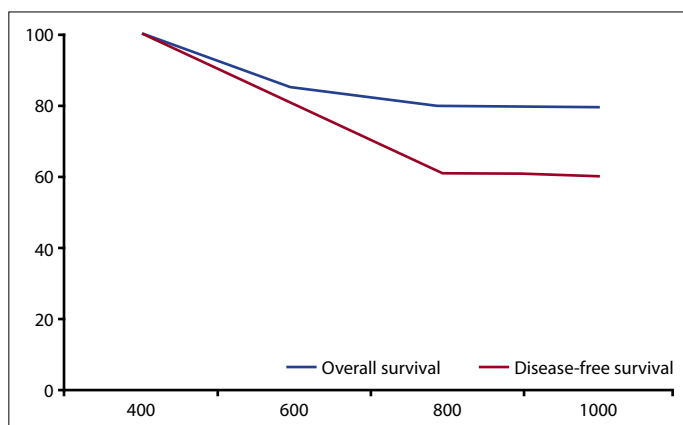


Figure 3. Survival analysis.

Table 3. Prognosis

Prognosis	Patient number (n=44)	Rate (%)
Disease-free survival	27	61.3
Relapse	8	18.1
Transplant related death	2	4.5
Death due to other causes	7	15.9
Total	44	100

of allogeneic HSCT in Turkey is 84.5%, whereas it is 15.5% for autologous HSCT.<sup>[6]</sup> In their study including 31.713 children from 450 HSCT centers in Europe, Miano et al.<sup>[7]</sup> reported in 2008 the rate of allogeneic HSCT to be 59.2%, while that of autologous HSCT was 40.8%. The reason for the low rate (6.8%) of autologous HSCT in our study can attributed to the facts that our unit is quite new, the majority of patients transplanted had hematologic diseases, and transplantation in oncologic cases was started at a later date.

Since 1986, not only bone marrow, but also peripheral blood has been used with increasing frequency as a source of stem cells with the use of hematopoietic growth factors.<sup>[8]</sup> On the other hand, cord blood was infused for the first time in 1988 by Gluckman to a child with Fanconi aplastic anemia, and its use in stem cell transplantation has increased since then.<sup>[9]</sup> In the study of Miano et al.,<sup>[7]</sup> 30% of allogeneic HSCT cases received peripheral stem cells, while 85% of autologous HSCT cases received it. In their multicentric study including pediatric HSCT cases, Kansoy et al.<sup>[10]</sup> reported in 2008 the rates of the use of bone marrow, peripheral stem cells, cord blood and combination of these products as 52.3%, 40.8%, 2.5% and 3.6%, respectively. In our unit, 50% of the cases received bone marrow, 43.2% peripheral blood and 6.8% the combination of bone marrow + cord blood. As the low percentage of stem cells in cord blood may cause delay or failure of engraftment, none of our patients was given cord blood solely. Therefore, we think that cord blood should be included among the possible HSCT sources.

The conditioning regimens used before HSCT may help in the

long-term management or cure of the disease. However, toxic effects and organ damage caused by the agents included affect the morbidity and mortality. Therefore, complications such as mucositis and FN were observed more commonly.

Engraftment is one of the success criteria in HSCT. We found no difference between allogeneic and autologous HSCT regarding time to engraftment, although the duration to thrombocyte engraftment was shorter with increasing TNC/kg body weight. In their study including 40 patients, Goncalves et al.<sup>[11]</sup> found the median time to neutrophil and thrombocyte engraftments as 19 and 21 days, respectively. In our study, results of engraftment times were in accordance with other studies.

Infectious complications are among the most important causes of transplant-related morbidity and mortality. Beşişik et al.<sup>[12]</sup> reported the rate of infection before engraftment 60% in 63 adult cases of allogeneic HSCT. Engels and Kruger reported in 1999 in their study of 104 adult cases of HSCT the infection rates as 55% and 30% in allogeneic and autologous HSCT patients, respectively.<sup>[13,14]</sup> Among our 44 patients, 42 (95.5%) had FN. Only one of our patients, engraftment syndrome was described, although the rate of this syndrome in allogeneic HSCT cases has been reported as 10–20% in the literature.<sup>[15]</sup> Having reviewed our patients, we think that the relatively low number of our cases with engraftment syndrome may point out to the fact that some of our cases considered to have FN with no origin identified may actually have had engraftment syndrome.

Mucositis is one of the important complications in HSCT patients. We could not test blood busulfan levels in our cases, and this may have contributed to the high rate (88%) of mucositis observed. All of our 39 cases with mucositis received TPN. In their single-center study including 92 patients, Sonis et al.<sup>[16]</sup> reported in 2001 the rates of mucositis 88% and 83% in allogeneic and autologous HSCT, respectively. We found significantly shorter TPN use in our patients with TM than other cases ( $p=0.001$ ). This may be explained by the benign nature of TM which is associated with better nutritional status of these cases compared to patients with malignant diseases who may have cachexia and worse cellular regeneration due to former chemotherapies they received.

Cytomegalovirus causes most often pneumonia and gastrointestinal disease in HSCT patients. Cytomegalovirus reactivation was observed in 20.4% of our cases, however, none of them developed CMV disease. In their single-center study including 1.418 adult cases of allogeneic HSCT, Gooley et al.<sup>[17]</sup> reported in 2007 the rate of CMV reactivation as 48%.

Graft-versus-host disease is among the most important complications of allogeneic HSCT. It is known that the lower the concordance of human leukocyte antigens (HLA) of the recipient and donor is, the more severe is the phenotype of GVHD.<sup>[18,19]</sup> We observed GVHD in 13.6% of our patients. Alicia et al.<sup>[20]</sup> reported in their study including 44 patients the rate of GVHD as 59%. In their single-center study including 515 cases, Cantoni et al.<sup>[21]</sup> found that the immunosuppres-

sive therapy given during GVHD increased the risk of CMV replication. In contrast to other studies, they also reported higher rate of GVHD during CMV replication as a result of increased inflammatory cytokines. None of our patients with CMV reactivation developed GVHD, which is different from the finding of Cantoni et al.

Sinusoidal obstruction syndrome is a life-threatening complication, the severity of which may vary from mild endothelial damage in the liver to hepatic necrosis and cirrhosis.<sup>[22]</sup> Conditioning regimen we used in TM patients with high risk for hepatotoxicity may have caused disseminated endothelial damage resulting in VOD development, as it involves more chemotherapeutic agents, and they are used for longer duration. Some authors recommend prophylactic use of glutamine to prevent endothelial damage.<sup>[23]</sup>

In their single-center study including 202 pediatric cases, Koh et al.<sup>[24]</sup> reported that 13.5% of the patients developed a neurological complication. In our patients, convulsions were the only neurological complications observed, their frequency being 6.8%. We think that the low rate of neurological complications in our patients may be due to the prophylactic use of anticonvulsants (phenytoin or levetiracetam).

The incidence of HC has been reported as 70% and 5–35% in HSCT patients without and with hydration and uromitexan prophylaxis, respectively.<sup>[25,26]</sup> Yenerel et al.<sup>[27]</sup> reported the incidence of HC as 30.4% in their single-center study including 161 adult cases. The incidence of HC in our cases was quite low (6.8%). We think that the intense hydration (intravenous fluid of 2500–3000 ml/m<sup>2</sup>/day in addition to oral hydration) we started from one day before until 72 h after cyclophosphamide therapy may have significantly contributed to the low HC incidence in our cases.

Hematopoietic stem cell transplantation constitutes the only curative treatment option for many diseases. Toxicity in various organs, GVHD and systemic infections may result in morbidity and mortality in some cases. Many studies evaluating the factors affecting the survival have been conducted so far. In the Kaplan-Meier analysis, the rates of survival and disease-free survival were found as 79% and 61.3%, respectively. GVHD, type of HSCT, time to engraftment, dose of CD34+ cells and FN showed all no correlation with survival (for each of these,  $p > 0.05$ ). In their study including 31.713 patients from 420 centers, Miano et al.<sup>[7]</sup> found transplant-related mortality as 11.3%. In the study of Kansoy et al.<sup>[10]</sup> including 1.067 pediatric cases of HSCT from Turkey, transplant-related mortality was reported as 15%.

## Conclusion

The aim of this study was to make sectional analysis of our HSCT patients transplanted so far. The limitation of our study is the small number of patients included. The number of transplanted cases in our unit is increasing each day, and our results are important in terms of the measures to be taken and studies to be conducted in the future.

**Funding:** None.

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

## References

1. Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. The EBMT Handbook. In: J Apperley, E Carreras, E Gluckman, A Gratwohl, T Masszi, editors. Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult (5<sup>th</sup> ed), France 2008, pp. 424.
2. EBMT criteria, form MED-A 2007.
3. Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft- versus-host-disease. *Eur J Immunol* 1993; 23(2): 333-37.
4. Ogawa M. Differentiation and Proliferation of Hematopoietic Stem Cells. *Blood* 1993; 81(11):2844-53.
5. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4): 255–67.
6. Kansoy S. TPHD 9. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi Van 24-28 mayıs 2013.
7. Miano M, Labopin M, Hartman O, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 89-99.
8. Körbling M, Freireich EJ. Twenty five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(24): 6411-6.
9. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord-blood from HLH-identical sibling. *N Eng J Med* 1989; 321(17):1174-8.
10. Kansoy S. Ulusal Pediatrik HKHT Aktivitesinin Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik KİT Ünitesi, TPHD KİT veritabanı, TPHD KİT Çalışma Grubu. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi 2014.
11. Thissiane L Gonçalves, Dalila M Benvegnú, Gabriela Bonfanti. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2(2): 82-87.
12. Beşışık S.K, Ülkemizde akraba dışı allogenik hematopoetik hücre nakli deneyimi. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi Bildiri Özetleri, Bursa, 2007 s76.
13. Engels E.A, Ellis C.A, Supran S.E, et al. Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors That Affect Risk. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28 (2): 256- 266.
14. Krüger W.H, Boblins J, Kornely O.A, et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology 2005; 16 (8): 1381-1390.
15. Nobuhiro N, Hiroshi Y, Yoshiyuki T, Asahito H, Hideki M, Makito T, Nao Y, Ayami Y, Kazuko K, Masafumi I, Seiji K. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Transplantation*. *Pediatric Transplantation* 2009; 13(7): 831-837.
16. Stephen T. S, Gerry O, Hank F, Lisa B, Williamson Z.B, John E, Vanessa H, June E, Joel B.E, Francis G.L, Carole M,Douglas E.P, Mark M.S, Frederik K.L, Spijkervet, Mary H. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(8): 2201-2205.

17. Ted A. Gooley, Ph.D., Jason W. Chien, M.D., Steven A. Pergam, M.D., M.P.H., Sangeeta Hingorani, M.D., M.P.H., Mohamed L. Sorrow, M.D., Michael Boeckh, M.D., Paul J. Martin, M.D., Brenda M. Sandmaier, M.D., Kieren A. Marr, M.D., Frederick R. Appelbaum, M.D., Rainer Storb, M.D., and George B. McDonald, M.D. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363: 2091-2101.
18. Storb R, Pepe M, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift RA, Doney K, Hansen J, Martin P, Pettinger M, Sanders JE, Singer J, Stewart P, Sulhvan KM, Thomas ED, Witherspoon RP: Long-term follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Blood* 1992; 80(2):560.
19. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Seminars in Hematology* 1991; 28:250.
20. Alicia R, Thomas D, Jörg H, Dominik H, Dimitrios A.T, Martin S, Tuomas W, Jan D.S, Alan T, Alois G, Andre T. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Hematologica* 2010; 96(1):150-155.
21. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation* 2008;16(9): 1309-1314.
22. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1396-1404.
23. Kuskonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, ark. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: a case-control study. *Pediatr Transplant* 2008;12 (1): 47-51.
24. Koh K.N, Park M, Kim B.E, Im H.J, Seo J.J. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *The Korean Journal of Hematology* 2010; 45: 164-70.
25. Leung AY, Mark R, Yuen KY, Cheng VC, Liang V, Kwong YL. Clinico-pathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(6): 509-13.
26. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer, Ramsay N. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Cystitis Following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 35-40.
27. Yenerel M.N, Beşışık S.K, Perdeci O, Gürses N, Tunç M, Sargın D. Hyperbaric oxygen: an important treatment modality in severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Hematol* 2009; 26: 176-80.



# Home pelvic floor muscle training with electromyographic biofeedback to treatment of the urinary incontinence: Short term results. A prospective analysis

## Üriner inkontinans tedavisinde pelvik taban egzersizleri nöromodülasyon-biofeedback için evde egzersiz eğitim uygulaması kısa dönem sonuçları

Deniz Yıldırım Sarıcı,<sup>1</sup> Ramazan Özyurt,<sup>1</sup> Bulat Aytek Şık,<sup>2</sup> Yıldı Arzu Aba,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul Aydın University, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Nursing, Bandırma Onyedü Eylül University Health Science Faculty, Balıkesir, Turkey

### Abstract

**Introduction:** Pelvic floor muscle training is an accepted therapy to improve or cure symptoms of urinary incontinence. In this study, examination of short term changes in home treatment of pelvic floor muscle training with FemiScan Home Trainer in treatment of urinary incontinence was aimed.

**Methods:** Prospective analysis in a tertiary-level center. 30 female patients admitted to urogynecology polyclinic with complaints of urinary incontinence (UI) who were given FemiScan biofeedback device for home exercise treatment were included in our study. Patients who could apply home exercise training continuously were included in the study. Detailed anamnesis form, pelvic floor force examination findings, urodynamics examination records and incontinence forms they filled were examined. Muscle force results, urodynamics values and incontinence forms of patients at the end of third month were compared to initial values.

**Results:** While evaluating results of pelvic floor muscle exercise with biofeedback performed using FemiScan, Electromyography (EMG) amplitude difference, Bladder fullness (BF), Vesical pressure (VP) and BF/VP difference were taken as objective criteria. In the result of statistical analysis of these data, statistically significant increase was observed in EMG amplitude ( $P<0.0001$ ), BF values ( $P<0.0001$ ) and BF/VP ratio after the treatment ( $P<0.01$ ). No significant change was recorded in VP after the treatment. Number of urinations and amount of urine leaked decreased and statistically significant recovery in ability to stop urine flow were observed.

**Discussion and Conclusion:** Our study shows that FemiScan (Mega Electronics Ltd, Finland) might be an effective method in UI treatment.

**Keywords:** Nocturia; overactive bladder; urinary incontinence.

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız üriner inkontinans tedavisinde FemiScan Home Trainer (Mega Electronics Ltd., Finlandiya) ile evde pelvik taban kas egzersiz tedavisinin kısa dönem değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza ürojinekoloji polikliniğine üriner inkontinans(Üİ) şikayetiyle başvuran ve inkontinansı objektif olarak gösterilebilen, tedavide evde egzersiz eğitimi için FemiScan biofeedback cihazı verilmiş olan 30 kadın hasta dahil edilmiş olup bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Evde egzersiz eğitimini kesintisiz olarak uygulayabilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıntılı anamnez formu, pelvik taban kuvvet muayenesi bulguları, ürodinamik inceleme kayıtları, doldurmuş oldukları inkontinans anketleri incelenmiştir. Hastaların, üçüncü ay sonundaki kas gücü sonuçları, ürodinami değerleri ve inkontinans anketleri başlangıç değerleri ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** FemiScan ile yapılan biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi sonuçlarını değerlendirirken objektif kriter olarak EMG amplitüd farkı, MD, VB ve MD/VB farkı dikkate alınmıştır. Bu verilerin istatistiksel analizi sonucu EMG amplitüdünde ( $p<0,0001$ ), MD değerlerinde ( $p<0,0001$ ) ve MD/ VB oranında da tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir artış gözlenmiştir ( $p<0,01$ ). VB'da ise tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Tedavi sonrası hastaların idrara çıkma sayısında ve bir seferde kaçırılan idrar miktarında azalma, idrar akışını durdurabilme yeteneğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız FemiScan (Mega Electronics Ltd., Finlandiya)'nin Üİ tedavisinde etkin bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Noktüri; overaktif mesane; üriner inkontinans.



Urinary incontinence (UI) is a condition of involuntary leakage of urine objectively that poses a problem socially or hygienically according to definition of International Continence Organization.<sup>[1]</sup> Factors like age, parity, obesity, smoking, chronic coughing, constipation, prolapsus and menopause play role in development of urinary incontinence. The most common type of urinary incontinence in women is stress urinary incontinence which is described as involuntary leakage of urine during activities such as coughing, sneezing and holding weight. This is followed by detrusor instability (overactive bladder) characterized by involuntary contractions of detrusor muscle and observed together with symptoms pollakiuria, urgency and nocturia.<sup>[2,3]</sup> Urinary incontinence affects almost 4.8%–58% of women.<sup>[4]</sup> Lower urinary system dysfunction behavior treatments prominent after assertion of exercise of pelvic floor muscles in treatment of urinary incontinence is separated as ones aiming bladder, like bladder training and behavior modifications and ones aiming bladder output, like pelvic floor muscle exercises, electric stimulation and vaginal axis. Recovery rates of 78%–90% by combined exercise methods with biofeedback are reported in the literature.<sup>[5]</sup>

In this study, examination of short term changes that Femi Scan Home Trainer affected urodynamic parameters of patients treated for urinary incontinence was aimed.

## Materials and Method

### Study design, setting and participants

This prospective study was conducted from January through September 2014 at the outpatient clinics of our institution. Our study included 30 patients those presented to urogynecology polyclinic of Obstetrics and Gynecology Department of Istanbul Training and Research Hospital with complaint of urinary incontinence and with objective incontinence that were given FemiScan biofeedback device for home exercise training. The study was approved by the local ethics committee (date: October 06, 2013; approval number: 263). Files of all patients were analyzed and detailed anamnesis form, general physical examination findings, pelvic floor muscular force examination findings, pelvic floor neurological examination findings, Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) examination, Q-type examination results, 1 hour pad test results, ultrasound and urodynamic analysis records, 3 days' bladder diary results were evaluated. Patients were evaluated with regard to age groups, parities, body mass indexes (BMI), whether they are in menopause or not, whether they take hormone replacement treatment or not. Additionally, urological and psychosocial recovery level of the patient was analyzed with "incontinence diagnosis questions" prepared by urogynecology unit of our clinic questioning incontinence levels of patients before and after the treatment and its effects to social life.

Blood biochemistry, complete urinary analysis, urinary culture results of all patients were examined. Residual urine amount of patients was examined with the help of 16 Fr Timann catheter. Patients who have a neurological disease that may

**Table 1. Demographic and obstetric history characteristics of patients**

	n	Min.	Max.	Mean±SD
Gravida	30	1	17	46.0±5.67
Partus	30	1	8	3.17±1.74
Abortus	30	0	3	0.47±0.82
Curettag	30	0	15	1.70±2.89
Age (years)	30	31	54	46.37±5.67
Weight (kg)	30	50	106	71.38±13.31
Height (cm)	30	150	176	158.87±5.60
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30	19.778	39.896	28.29±5.09
Duration of complaint (month)	30	1	27	5.18 ±5.47

SD: Standard deviation; BMI: Body mass index; Min: Minimum; Max: Maximum.

affect bladder function, patients with recurrent urinary tract infection history, patients with diabetes, patients with pelvic mass that may press over bladder and patients with pelvic relaxations like cystocele, rectocele or descensus uteri and patients with intrinsic sphincter deficiency were excluded in the study. Patients who could apply home exercise training continuously were included in the study. Muscular force results, urodynamic values and incontinence forms of patients at the end of third month were compared to initial values.

### Statistical Analysis

In this study, statistical analyses were carried out by NCSS 2007 package program. Paired t-test was used for evaluation before and after the treatment, Mc Nemar's test was used for comparisons before and after the treatment together with defining statistical methods (mean, standard deviation) for evaluation of data. Mann Whitney U test with clinical variables was used for Bladder fullness/Vesical pressure (BF/VP) gap and Electromyography (EMG) amplitude gap comparisons. Results were evaluated at significance level of P<0.05.

## Results

Mean age of 30 patients included in the study was 43.37±5.67 (31–54). Mean body weight of them was 71.38±13.31 kg (50–106) while their mean BMI value was 28.29±5.09 (19.78–39.90) kg/m<sup>2</sup>. Mean duration of patient complaints was 5.18±5.47 (1–27) months. Mean gravida number of cases was 5.33±3.82 (1–17). Mean birth number of patients was 3.17±1.74 (1–8). Mean number of abortions was 0.47±0.82 (0–3). Mean curettage number of them was 1.70±2.89 (0–15) (Table 1).

Number of patients with stress incontinence which is 19 made the highest percentage of 65.5%, 6 of patients had mixed type and 5 of them had urge incontinence type (Table 2).

While evaluating pelvic floor muscular exercise with biofeedback performed by FemiScan, EMG amplitude gap, BF, VP and BF/VP gap were taken as objective criteria.

Urodynamic and muscle force values before the treatment



**Table 2. Types of incontinence**

Types of Incontinence	n	%
Urge incontinence	5	16.6
Stress incontinence	19	63.4
Mixed incontinence	6	20
Total	30	100

were detected as minimum value of 1.8, maximum value of 25.8 and mean value of 11.4±6.38 in EMG, bladder fullness had minimum value of 80, maximum value of 356 and mean value of 189.08±80, vesical pressure had minimum value of 32, maximum value of 197 and mean value of 113. After the treatment, EMG had minimum value of 5.8, maximum value of 34.3 and mean value of 20.18, bladder fullness had minimum value of 135, maximum value of 474 and mean value of 311, vesical pressure had minimum value of 95, maximum value of 172 and mean value of 122.

Statistically very significant increase was observed in EMG amplitude after the treatment as a result of statistical analysis of these data ( $P<0.0001$ ). Also, statistically very significant increase was observed in BF values after the treatment ( $P<0.0001$ ) and BF/VP ratio after the treatment ( $p>0.01$ ). No significant change was seen in VP after the treatment (Table 3).

20 of patients (66.7%) were in menopause. Number of patients who had vaginal surgery was 9 (30%). Number of patients who gave birth to a baby with birth weight of 3500 and over was 14 (46.7%). While constipation was present in 53.3% of patients, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was present in 26.7% of patients. Statistical significance was analyzed between EMG amplitude gap and BF/VP ratio and gynecological, obstetric and systemic histories of patients including menopause, constipation, COPD, birth weight, vaginal operation to research prediction of factors that may affect success after the treatment. As a result of this, statistically significant difference was not observed between BMI, Menopause (-) and (+) groups, COPD (-) and (+) groups, constipation (-) and (+) groups, vaginal operation (-) and (+) groups,  $\leq 3500$  gr and  $>3500$  gr groups, BF/VP recovery gap and EMG amplitude recovery gap (Table 4).

Urological and psychosocial recovery levels of the patient were examined with "incontinence diagnosis questions" that reveals continence levels of patients before and after the

treatment and its effects to social life. Statistically significant decrease was observed in daily urination number before and after the treatment according to result of the form ( $P<0.03$ ). Statistically significant decrease was observed in the amount of urine leaked at once after the treatment ( $P<0.0001$ ). Statistically significant increase was observed also in the ability to stop urination after the treatment ( $P<0.005$ ). Statistically significant decrease was observed in frequency of incontinence with mild or sudden and heavy exercise after the treatment (respectively  $P<0,017$  and  $P<0.047$ ). Statistically significant decrease was observed also in difficulty in work related duty ( $P<0.026$ ). Statistically significant decrease was observed in need to stop daily activities like exercise, friend and family visit, going to theatre and shopping ( $P<0.001$ ). Statistically significant decrease was observed in ratio of effecting sexual life after the treatment ( $P<0.032$ ) (Table 5).

## Discussion

UI is an important symptom that effects physical, psychological, social and economic health of a woman and its prevalence varies between 15%–52% among women.<sup>[6]</sup> In a study performed in China that included 20000 women with ages between 20 and 99, prevalence of UI was found to be 30.9%.<sup>[7]</sup>

Currently, different treatment approaches are present for a patient with incontinence such as behavior, drug or surgery based treatments. These options are chosen according to risk and potential to fix complaint of the patient. It is recommended to choose the least invasive and least dangerous method as first option.<sup>[8]</sup>

Pelvic floor muscular training is an important physiotherapy and rehabilitation approach in women with POP. When the studies on this subject are reviewed it is observed that the exercises for strengthening of pelvic floor muscles are given as home-based exercise programs.<sup>[9-11]</sup> In the literature, it has been reported that the stabilization exercises are effective on the pelvic floor strength of healthy individuals and other diseased groups.<sup>[12]</sup> Combined studied with biofeedback treatment in addition to pelvic floor muscular exercises are prominent in lower urinary system dysfunction behavior treatments preferred after suggestion of pelvic floor muscular exercise by Arnold Kegel in 1948 in treatment of urinary incontinence.

In our study, neuromodulation with biofeedback method using FemiScan (Mega Electronics Ltd., Finland) was aimed in our patients with urinary incontinence. Different findings are

**Table 3. Comparison of muscular force and urodynamic values before and after the treatment**

	Before treatment Mean±SD	After treatment Mean±SD	t	P
EMG (amplitude)	11.04±6.38	20.18±8	-7.78	<b>0.0001</b>
BF	189.08±80.38	311.08±86.56	-14.9	<b>0.0001</b>
VP	113.38±41.17	122.92±21.31	-1.61	0.181
BF/VP	1.94±1.41	2.6±0.85	-2.71	<b>0.01</b>

EMG: Electromyography; BF: Bladder fullness; VP: Vesical pressure; BF/VP: Bladder fullness/Vesical pressure; SD: Standart deviation; t= t testi.

**Table 4. Menopause, vaginal operation, COPD, birth weight, constipation and BF/VP ratio recovery gap, EMG amplitude recovery gap**

	<b>Menopause (-)</b> <b>n=10</b>	<b>Menopause (+)</b> <b>n=20</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.45±1.74	0.79±0.73	0.998
EMG Amplitude gap	9.65±5.35	8.89±7.03	<b>0.523</b>
	<b>Vaginal operation (-)</b> <b>n=21</b>	<b>Vaginal operation (+)</b> <b>n=9</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.61±1.27	0.53±0.34	0.358
EMG Amplitude gap	9.2±6.5	10.03±7.82	0.999
	<b>Birth weight ≤3500 gr</b> <b>n=16</b>	<b>Birth weight &gt;3500 gr</b> <b>n=14</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.9±0.46	0.36±1.52	0.412
EMG Amplitude gap	8.88±7.62	9.72±5.29	0.407
	<b>COPD (-)</b> <b>n=22</b>	<b>COPD (+)</b> <b>n=8</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.82±0.5	0.02±2.1	0.586
EMG Amplitude gap	9.94±6.17	7.58±7.45	0.305
	<b>Constipation (-)</b> <b>n=14</b>	<b>Constipation (+)</b> <b>n=16</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.8±0.58	0.39±1.62	0.913
EMG Amplitude gap	10.26±5.84	8.49±7.07	0.335
	<b>BMI &lt;30</b> <b>n=21</b>	<b>BMI &gt;30</b> <b>n=9</b>	<b>P value</b>
BF/VP ratio	0.72 ±0,66	0.53±2.02	0.405
EMG Amplitude gap	9.2±6.29	8.98±7.25	0.851

EMG: Electromyography; BF: Bladder fullness; VP: Vesical pressure; BF/VP: Bladder fullness/Vesical pressure.

present in literature about effect of age in biofeedback treatment. Rett et al. performed a study over women in reproductive age and reported that life quality, pelvic floor muscular strength and EMG measurements improved after biofeedback pelvic floor exercise treatment.<sup>[13]</sup> Also Tadic et al. showed in a study that they performed on patients older than 60 years that sense of well-being significantly increased not only psychologically but also urinary incontinence in patients after the biofeedback treatment.<sup>[14]</sup> Henderson et al. performed a study and reported 80% success rate in patients under 55 years of age that were exercised with combined Kegel exercise together with biofeedback and 67% success rate in patient group over 55 years of age.<sup>[15]</sup> As seen in these studies, satisfactory results may be achieved in all age groups by treatment performed with biofeedback. Mean age group was 55 in our study and statistically significant recovery was observed in urodynamic values, EMG values and psycho-social life quality after the treatment.

Body/Mass index (BMI) is accepted to be a risk factor for urinary incontinence. But it was stated that there was no direct relationship between BMI and urodynamic parameters despite high BMI.<sup>[16]</sup> In our study, BMI of our patients were between 19,778 and 39,896 and their mean was 28,295. Statistically significant difference was not observed in MF/VP ration

recovery gap (P=0.405) and EMG amplitude recovery gaps before and after the treatment in patient group which were classified as BMI ≤30 and BMI >30 (P=0.851).

Studies showed that UI increases after entering menopause period.<sup>[17]</sup> Demirci et al.<sup>18</sup> report that 56.4% of women in postmenopausal period somehow describes incontinence and Luna et al. also similarly report that UI is seen more in postmenopausal period.<sup>[17,18]</sup> When we analyzed the effect of presence of menopause on treatment success, ratio of our patient in menopause was 66.7% while ratio of patients not in menopause was 33.3%. Statistically significant difference was not observed in BF/VP ratio recovery gap of Menopause (-) and (+) groups and in EMG amplitude recovery gaps (P=0.998, P=0.523).

While significant relation was present between UI and delivery of large baby in some studies, significant relation was not found in some studies.<sup>[19,20]</sup> Statistically significant difference was not observed in BF/VP ratio recovery gap and EMG amplitude recovery gap between groups delivering children with birth weights ≤3500 gr and >3500 gr (respectively P=0.412, P=0.407).

Secondly, we analyzed possible relation of situations that may lead to intraabdominal pressure changes that is important especially in stress urinary incontinence (SUI) with treatment

**Table 5. Effects of urinary incontinence on daily and social life before and after the treatment**

Effects of urinary incontinence on daily and social life	Before treatment		After treatment		p
	n	%	n	%	
Daily urination frequency					<b>0.03</b>
5-7 times	17	56.7	21	70.0	
10 times	5	16.6	9	30	
>10 times	8	26.7	0	0	
Frequency of urination at night					0.103
0-1 times	21	70	23	76.6	
2-3 times	3	10	7	23.4	
>4 times	6	20	0	0	
Residual urine feeling					0.245
No	19	63.3	23	76.7	
Often	3	10	3	10	
Sometimes	8	26.7	4	13.3	
Urgency to urination feeling with excitement					0.691
No	15	50	23	76.7	
Severe	12	40	0	0	
A little	3	10	7	23.3	
Leaking of urine with forcing					0.626
It's different	3	10	8	26.6	
Yes	25	83.3	14	46.7	
Sometimes	2	6.7	8	26.6	
Leaking of urine during intercourse					0.869
After forcing	9	30	14	46.7	
Yes	17	56.7	9	30	
I can't tell	4	13.3	7	23.3	
Urgency feeling					0.246
No	12	40	20	66.7	
Often	12	40	4	13.3	
Sometimes	6	20	6	20	
How much urine is leaking?					<b>0.0001</b>
Drop	6	20	21	70	
A little	18	60	7	23.3	
Starts to flow	6	20	2	6.7	
Stopping urine flow					<b>0.005</b>
A little	15	50	1	3.3	
Quite good	11	36.7	29	96.7	
No	4	13.3	0	0	
Independent urine leaking (without forcing)					0.283
No	18	60	24	80	
Sometimes	9	30	2	6.7	
Often	3	10	4	13.3	
Urine leaking with mild forcing					<b>0.017</b>
No	8	26.7	22	73.3	
Sometimes	16	53.3	0	0	
Often	6	20	8	26.7	
Urinary Incontinence with quick and increased physical activity					<b>0.047</b>
None of the time	4	13.3	12	40	
rarely	15	50	10	33.3	
Often	11	36.7	8	26.7	

**Table 5 (cont.). Effects of urinary incontinence on daily and social life before and after the treatment**

Effects of urinary incontinence on daily and social life	Before treatment		After treatment		p
	n	%	n	%	
Difficulty in performing everyday activities					0.204
None of the time	11	36.7	19	63.3	
Sometimes	10	33.3	2	6.7	
Often	9	30	9	30	
Bothering at work					<b>0.026</b>
None of the time	8	26.7	22	73.3	
Sometimes	13	43.3	2	6.7	
Often	9	30	6	20	
Fear of urine leakage in public					0.305
None of the time	6	20	16	53.3	
Sometimes	12	40	3	10	
Often	12	40	11	36.7	
Need of quitting current activity					<b>0.001</b>
None of the time	10	33.2	24	80	
Sometimes	5	16.7	0	0	
Often	15	50	6	20	
Negative effect on sexual activity					<b>0.032</b>
None of the time	8	26.7	17	56.7	
Sometimes	7	23.3	4	13.3	
Often	15	50	9	30	
Genital rash					0.062
None of the time	6	20	18	60	
Sometimes	19	63.3	8	26.7	
Often	5	16.7	4	13.3	
Wearing diaper/pad					<b>0.0001</b>
None of the time	0	0	16	53.3	
Sometimes	28	93.3	13	43.4	
Often	2	6.7	1	3.3	

results. It is stated that constipation does damage by causing tension in pelvic nerves and this may affect pelvic floor functions negatively. It was identified in studies that women with SUI and prolapses slog on during defecation.<sup>[21]</sup>

Statistically significant difference was not observed in BF/VP ratio recovery gap and EMG amplitude recovery gap between constipation (-) and (+) groups (respectively  $P=0.913$ ,  $P=0.335$ ). Also statistically significant difference was not observed in BF/VP ratio recovery gap and EMG amplitude recovery gap between COPD (-) and (+) groups (respectively  $P=0.586$ ,  $P=0.305$ ).

These results show us that parameters accepted to be a risk factor for UI do not have effect on PFME performed with biofeedback.

Thirdly, urological and psychosocial recovery level of the patient was analyzed by "Incontinence diagnosis questions" prepared by our urogynecology unit of our department questioning incontinence levels of patients before and after the treatment and its effects to social life. Accordingly; while 20%

of patients gave "starts to flow" answer that was the worst level to the question "How much urine do you leak at once?" before the treatment, this regressed to 6.7% level after the treatment. Also, "small amount" answer was 60% before the treatment but it regressed to 23.3% after the treatment. These results were found to be statistically very significant ( $P=0.0001$ ). Also, "ability to stop urination" that is one of the most important parameters came to "quite good" level which is the highest level between answers "yes", "no", "quite good" and this result was found to be statistically significant ( $P=0.005$ ). Based on decrease in daily urination frequency, regression of urinary incontinence to "drop by drop and small amount" level and being of ability to stop urination at "quite good" level with 96.7% ratio, we can say that our results of biofeedback neuromodulation performed by FemiScan are pretty successful.

While "No" answer to the question "Do you leak urine with a mild forcing? (for example: while standing up, walking)" was in 26.7% level before the treatment, this answer came to 73.3% level after the treatment. Also, while "sometimes" answer to this question was 53.3% before the treatment, it regressed to

0% after the treatment and these results were found to be statistically significant ( $P=0.017$ ). While "NO" answer to the question "Do you leak urine with sudden and heavy forcing (for example: while sneezing, coughing or running)" that is especially important in stress incontinence was 13.3%, it became 40% after the treatment and while "sometimes" answer was 50% before the treatment, it regressed to 33.3% after the treatment and was found to be statistically significant ( $P=0.047$ ). While "no" answer to "Do symptoms leave you in the lurch at work?" in evaluations about social life was 25.6% before treatment, it came to 75% after the treatment. Also, "sometimes" answer regressed to 3.6% from 42.9% after the treatment and results were found to be statistically significant ( $P=0.026$ ). "Often" answer given to questions like "Do you stay obliged to stop daily activities like exercise, friend or relative visit, going to theatre or shopping?" regressed to 20% from 50% after the treatment. "NO" answer progressed to 80% from 33.3% and this result was found to be statistically significant ( $P=0.001$ ). Another important problem in these patients is its negative effects to sexual life. "OFTEN" answer to the question in this direction that was 50% before the treatment regressed to 30% after the treatment and this result was found to be statistically significant ( $P=0.032$ ). While patients gave "NO" answer to "Do you stay obliged to use a swab or a pad?" at 0 level, this ration came to 53.3% after the treatment and this result was found to be statistically very significant ( $P=0.0001$ ). We considered EMG values and urodynamic parameters like BF, VP, BF/VP for evaluation of success of treatment objectively in our study. According to this: EMG (amplitude) mean values were found statistically significantly higher than values before treatment ( $P=0.0001$ ). BF mean values after the treatment were found statistically significantly higher than values before treatment ( $P=0.0001$ ). Statistically significant difference was not observed in VP mean values before and after the treatment ( $P=0.181$ ). BF/VP mean values after the treatment were found statistically significantly higher than values before treatment ( $P=0.01$ ).

Conservative approaches to urinary incontinence become prominent gradually. Aim in the treatment of this disease is to use least invasive one with least side effects. Position of PFME in treatment that may be characterized as behavioral treatment is revealed with studies carried out in last years. Dumolin C and Hay-Smith J compared PFME application in women to patients who did not receive any treatments in a compilation study they performed and they recommend PFME to be first step treatment for stress, urge and mixed incontinence as a result of literature scans.<sup>[22]</sup>

Despite report of good results in UI treatment done by PFME, researchers made effort for making this training more effective by biofeedback. This topic is expressed in studies performing combined exercise methods by biofeedback in the literature. Berghmans LC et al. carried out a study questioning if PFME combined with biofeedback (BF) (group 1) gives better result than treatment with only PFME (group 2) or not. They grouped 40 patients as group 1 and group 2 randomly. Every patient received treatment for 12 weeks three times a week. Success-

ful result was obtained in both groups at the end of 12<sup>th</sup> week. But this result was reached at the end 6<sup>th</sup> week in biofeedback group, author states that treatments with BF addition might be more effective.<sup>[23]</sup>

Quite successful results are obtained in the last years with EMG-helped PFME treatments done at home. Aukee et al. gave EMG-helped BF device for exercising at home to some of 30 voluntary patients between ages 31 and 69 and some of them were exercised without BF. They recommended them to exercise 5 times in a week for 20 minutes in each for 12 weeks. As a result of the study, they recommend that EMG-helped BF training is more helpful than only PFME. After these early results, some researchers compared 1 year follow results in the same patient groups. At the end of 1 year, they reported that success was achieved in 11 (68.8%) of 16 patients in the group that were trained with BF.<sup>[24]</sup>

## Conclusions

In the result of our study, it is seen that biofeedback neuro-modulation performed by FemiScan (Mega Electronics Ltd. Finland) has quite satisfactory results in treatment of UI. In conditions that disturb people in work life and social life and prevent people from doing their job and sometimes cause them to stop, we see that this treatment provides a significant recovery in a level that relaxes people and with statistical significance. Additionally, almost two times increase is observed in pelvic muscular contractions in measurements done by EMG. Our study shows that FemiScan (Mega Electronics Ltd. Finland) might be an effective method in the treatment of UI.

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

## References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49. PMID: 12559262; doi: 10.1002/nau.10052.
2. Anders K. Recent developments in stress urinary incontinence in women. *Nurs Stand*. 2009;Suppl:25-7, 29-32. PMID: 20085018; doi: 10.7748/ns2006.05.20.35.48.c4147.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327-36. PMID: 12811491; doi: 10.1186/1471-2296-10-8.
4. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(3):327-38. PMID: 14499979; doi: 10.1016/S0020-7292(03)00220-0.
5. Burns PA, Pranikoff K, Nochajski TH, et al. A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic floor muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. *J Gerontol*. 1993;48(4):M167-74. PMID: 8315230.
6. Yip SK, Cardozo L. Psychological morbidity and female urinary incontinence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):321-9. PMID: 17207664; doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.002.

7. Zhu L, Lang J, Liu C, et al. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause*. 2009;16(4):831-6. PMID: 19240656; doi: 10.1097/gme.0b013e3181967b5d.
8. Fanti JA, Newman DK, Colling J, et al. Urinary incontinence in adults: Acute and chronic management. Clinical practice guideline, 1996 Update. Agency for Health Care Policy and Research. 1996;96(2):154.
9. Hagen S, Stark D, Glazener C, et al. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9919):796-806. PMID: 24290404; doi: 10.1016/S0140-6736(13)61977-7.
10. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bø K. Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 1):317-24. PMID: 20093905; doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cbd35f.
11. Stüpp L, Resende AP, Oliveira E, et al. Pelvic floor muscle training for treatment of pelvic organ prolapse: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2011;22(10):1233-9. PMID: 21484362; doi: 10.1007/s00192-011-1428-x.
12. Talasz H, Kalchschmid E, Kofler M, Lechleitner M. Effects of multidimensional pelvic floor muscle training in healthy young women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):709-15. PMID: 21837426; doi: 10.1007/s00404-011-2039-y.
13. Rett MT, Simoes JA, Herrmann V, et al. Management of stress urinary incontinence with surface electromyography-assisted biofeedback in women of reproductive age. *Phys Ther*. 2007;87(2):136-42. PMID: 17213411; doi: 10.2522/ptj.20050318.
14. Tadic SD, Zdaniuk B, Griffiths D, et al. Effect of biofeedback on psychological burden and symptoms in older women with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(12):2010-5. PMID: 18028340 doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01461.x.
15. Henderson JS, Taylor KH. Age as a variable in an exercise program for the treatment of simple urinary stress incontinence. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1987;16(4):266-72. PMID: 3650327; doi: 10.1111/j.1552-6909.1987.tb01584.x.
16. Bai SW, Kang JY, Rha KH, et al. Relationship of urodynamic parameters and obesity in women with stress urinary incontinence. *J Reprod Med*. 2002;47(7):559-63. PMID: 12170533.
17. Luna MT, Hirakawa T, Nakano H. Urinary incontinence in women seen in the obstetrics and gynecology clinic. *Int Urogynecol J Pelvic Flor Dysfunct*. 2000;11(5):277-81. PMID: 11052561.
18. Demirci F, Özden S, Yücel N, Yalti S, Demirci E. Prevalence of urinary incontinence in Turkish menopausal women. *Turk J Obstet Gynecol*. 1999;3(2):138-42.
19. Rogers RG, Leeman LL. Postpartum genitourinary changes. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):13-21. PMID: 17145356; doi: 10.1016/j.ucl.2006.10.005.
20. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(5):1268-74. PMID: 14634552; doi:10.1067/S0002-9378(03)00588-X.
21. Cardozo L. New developments in the management of stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2004;94 Suppl 1:1-3. PMID: 15139856; doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04807.x.
22. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment for urinary incontinence in women. A Cochrane systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44(1):47-63. PMID: 18385628. doi: 10.1002/14651858.CD005654.
23. Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int*. 2000;85(3):254-63. PMID: 10671878; doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00434.x.
24. Aukee P, Immonen P, Penttinen J, Laippala P, Airaksinen O. Increase in pelvic floor muscle activity after 12 weeks' training: a randomized prospective pilot study. *Urology*. 2002;60(6):1020-3. PMID: 12475661.



# Evaluation the outcome of two-stage repair in children with proximal hypospadias and severe chordee with hypospadias objective penile evaluation (HOPE) scoring

## Proksimal hipospadiasli ve ciddi kordili çocukların iki aşamalı ameliyat sonuçlarının hipospadias objektive penil skorklama (HOPS) ile değerlendirilmesi

Ünal Bıçakçı, Yaşar İssı, Beytullah Yağız, Berat Dilek Demirel

Division of Pediatric Urology, Department of Pediatric Surgery, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

### Abstract

**Introduction:** Surgical management for the severe proximal hypospadias remains controversial and it might be challenging. In this study, we evaluated the surgical outcome of patients with proximal hypospadias managed by two staged repair with dorsal prepuccial flaps.

**Methods:** Forty one boys with proximal hypospadias are enrolled between January 2006 and September 2016. The location of the urethral meatus was at the penoscrotal junction (PSH), at the scrotum (SH) or at the perineum (PRH). First stage; chordee was released and the prepuccial flaps were constructed. Second stage; urethroplasty was performed according to Thiersch-Duplay principle. We assessed postoperative complication rates and utilized Hypospadias Objective Penile Evaluation (HOPE) scoring to evaluate the cosmetic outcome.

**Results:** There are a total of 41 boys (31 PSH (%76), 3 SH (%7) and 7 PRH (%17). The mean age at first operation was 15±5.3 months. The mean interval between the stages of the surgical procedures was 10.1±4.9 months. Sixteen patients had various enzyme deficiency or dysgenesis. In two patients, diverticulum is developed after the repair. stenosis has encountered in 10 patients and fistula in 5. Two patients had dehiscence at glanular level. Relation did not demonstrated between the severity of hypospadias and development of fistula, stricture and diverticulum ( $p>0.05$ ). HOPE scores; 9.4 for the position of the meatus, 5.8 for shape of the meatus, 7.2 for shape of the glans penis, 9.3 for penile torsion and 9.8 penile curvature.

**Discussion and Conclusion:** Incorporating the dorsal prepuccial skin flaps in staged procedures has both satisfactory cosmetic and functional success rates.

**Keywords:** Hypospadias objective penile evaluation (HOPE) grading; prepuccial flaps; proximal hypospadias.

### Özet

**Amaç:** Proksimal hipospadiasın cerrahi tedavisi halen tartışmalı olup bazen zorlu olabilir. Birçok teknik mevcuttur. Hangi tekniğin kullanılacağı cerrahın tercihine ve deneyimine dayanır. Biz bu çalışmada, proksimal hipospadiaslı çocuklarda uygulanan iki aşamalı prepusyal dorsal flap tekniğinin kozmetik sonuçlarını ve komplikasyon oranlarını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2006 ile Eylül 2016 arasında proksimal hipospadias tanısı ile opere olmuş 41 çocuk çalışmaya alındı. Meanın konumuna göre üç grup oluşturuldu; penoscrotal seviye (PSH), skrotal seviye (SH), perineal seviye (PRH). Birinci aşamada kordi düzeltilmesi ve penis ön yüzünde prepusyal flep hazırlanması yapıldı. İkinci aşamada Thiersch-Duplay tekniğine göre üretroplasti uygulandı. Biz komplikasyonlarımızı ve hipospadias objektif penil skorklama (HOPS) kullanarak kozmetik sonuçları değerlendirdik.

**Bulgular:** Toplam hastaların, 31 tanesi PSH (%76), 3 tanesi SH (%7), 7 tanesi PRH (%17)'dir. Ortalama ilk operasyon yaşı 15±5.3 aydır. Aşamalar arasındaki ortalama süre 10.1±4.9 aydır. Onaltı hastada çeşitli enzim eksiklikleri veya disgenezi mevcuttur. İki hastada divertikül, 10 hastada stenosis ve 5 hastada fistül gelişmiştir. İki hastada glanüler seviyede dehisens mevcuttur. Hipospadias tiplerine göre bu komplikasyonlarda istatistiksel anlamlılık yoktur ( $p>0.05$ ). HOPS skorklama sonuçları; meanın pozisyonu 9.4, meanın şekli 5.8, glansin şekli 7.2, penil torsiyon 9.3 ve penil kurvatür 9.8.

**Sonuç:** HOPS skorklama sonuçlarına göre iki aşamalı prepusyal flep tekniğinin kozmetik sonuçları kabul edilebilir seviyededir. Bu tekniğin sonuçları olumlu yönde etkilediği düşüncesindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Hipospadias objektif penil skorklama (HOPS); prepusyal flepler; proksimal hipospadias.



Proximal hypospadias with severe chordee comprises 20% of all hypospadias cases.<sup>[1]</sup> It is surgically challenging and there is no consensus for optimal surgical management of severe proximal hypospadias. There are four subgroups for proximal hypospadias; proximal penile hypospadias (PPH), penoscrotal hypospadias (PSH), scrotal hypospadias (SH) and perineal hypospadias (PRH).<sup>[2,3]</sup>

Various surgical techniques have been described so far. Although some surgeons manage with single stage with flap or graft, some others may prefer two stage with flap or grafts.<sup>[4-7]</sup>

Our aim is to evaluate the outcome of surgical correction of patients with severe hypospadias including complications and cosmetic outcome. They all are managed with two staged procedures by harvesting dorsal prepuccial skin flaps. Only the severe proximal hypospadias cases were enrolled into the study as their management is the most challenging.

## Materials and Method

Between January 2006 and September 2016, 41 boys were operated for severe proximal hypospadias. Thirty one patients had PSH. Three patients had SH and seven patients had PRH. We excluded all PPH mid shaft and distal hypospadias cases. All corrections are performed in two stages by using dorsal prepuccial skin flaps. All surgical procedures (except orchidopexy if necessary) were performed after one year of age.

All patients had urethral chordee of more than 600. In all cases, urethral plate was transected to correct severe chordee during the first stage.

We utilized HOPE scoring to evaluate the cosmetic outcome (Table 1).<sup>[8]</sup> HOPE scoring system evaluate the six surgical correctable topics including the position of meatus, shape of meatus, shape of glans, shape of penile skin, penile curvature and penile torsion. The total scoring range from 1 to the maximum 10 points.

## Surgical Technique

### First stage

The aim during the first stage is to provide a chordee-free penis and sufficient ventral penis and glanular groove for neourethra.

Glanular stitch for traction is placed. Circumferential circumcision incision 5-8 mm below the glans is performed. Urethral plate was transected above the native meatus. Complete degloving of the penis is accomplished. The extent of transection depends on the degree of urethral chordee and usually has a 5-10 mm distance to the native meatus. On the ventral side, all the structures leading to chordee are released. The grooves between cavernous and spongious bodies are isolated. An artificial erection test is performed to detect residual chordee, and dorsal midline Nesbit suture is performed if necessary. Afterwards glanular wings are separated and mobilized to create enough space for glanular part of future urethra. In the next step, dorsal skin flaps are harvested. Dor-

sal preputium is incised on the midline vertically and transposed ventrally. Both wings of the flaps are sutured beneath the glanular wings deeply and fixed to the Buck's fascia ventrally with Polydioxanone (PDS)<sup>®</sup> sutures and polypropilen 2/0 or 3/0 is preferred for Nesbit plication when necessary. Silicon catheter is placed into bladder and pressure dressing is applied to prevent hematoma formation. The bladder catheter is removed after 4 days.

### Second stage

Main goals of the second stage are; construction of urethral tube with sufficient calibration (tubularization stage), and satisfactory cosmetic appearance of glans and urethral meatus.

Neo-urethra is constructed with previously incorporated prepuccial skin flaps that has adequate vascularization. Urethroplasty is performed according to Thiersch-Duplay principle. When calibration of neourethra is deemed insufficient, urethral plate is incised in the midline at the dorsal aspect of the neourethra as in the Snodgrass procedure. We did not use penile tourniquet for hemostasis in any case. Un-interrupted suturing with PDS<sup>®</sup> 6/0 is used for urethroplasty and interrupted second layer interrupted stiches with PDS<sup>®</sup> 7/0 performed to reduce the tension on the anastomosis. Thereafter, neo-urethra is covered with well-vascularised adjacent subcutaneous tissues with interrupted PDS<sup>®</sup> 6/0 sutures. Bladder is drained with an appropriate sized urethral catheter that usually stays more than 10-12 days. Pressure dressing is routinely applied.

For the statistical analysis descriptive statistic Chi-square test, Fisher exact test, ANOVA were used.

## Results

There were forty one boys with severe hypospadias; 31 penoscrotal (75,6%), 3 scrotal (7,3%) and 7 perineal (17,1%) (Table 2). All surgical procedures (except orchidopexy) were performed after one years of age. The mean age at first operation is 15±5,3 months old. The mean interval between the stages of the surgical procedures is 10.1±4,9 months (7.6-14.5).

Sixteen patients had diagnosed as partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) (39,02%), 2 as 5  $\alpha$ -reductase deficiency (4,8%), one as mixed gonadal dysgenesis (2,4%), and one as 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (Table 3).

In all cases, degree of urethral chordee was more than 600. Postoperative chordee is less than 200 in all patients. Nesbit sutures are performed in 12 patients after urethral plate transection (29,2%). Midline vertical incision of urethral plate for tension-free anastomosis was not necessary in most of the patients (85,4%). We performed urethral plate incision as in the Snodgrass procedure only in 6 patients.

Before first stage of operation, androgen ointment was prescribed to increase the size of penis in 24 patients (58,5%) (total 50 sessions; three cycles in 7 patients, 2 cycles in 12 patients, single cycle in 5 patients).

Urethral diverticulum is developed in 2 patients after the second stage of the procedure (4,8%) at the proximal penile and



**Table 1. Hypospadias objective penile evaluation (HOPE)**

	Position 1 (10 points)	Position 2 (8 points)	Position 3 (5 points)	Position 4 (3 points)	Position 5 (1 point)
Position of meatus	Glanular	Subcoronal	Coronal	Midshaft	Proximal
Shape of meatus	Normal	Slightly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	
	(10 points)	(7 points)	(4 points)	(1 point)	
Shape of glans	Normal	Slightly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	
	(10 points)	(7 points)	(4 points)	(1 point)	
Shape of penile skin	Normal	Slightly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	
	(10 points)	(7 points)	(4 points)	(1 point)	
Torsion of penis	0°–30°	30°–50°	50°–70°	>70°	
	(10 points)	(7 points)	(4 points)	(1 point)	
Curvature in penile erection	0°–30°	30°–50°	50°–70°	>70°	
	(10 points)	(7 points)	(4 points)	(1 point)	

**Table 2. Original meatal location before correction**

	Number (n)
Penoscrotal (PSH)	39
Scrotal (SH)	8
Perineal (PRH)	10

**Table 3. Number of related syndromes**

	Number (n)
Partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)	21
5 α-reductase enzyme deficiency	4
Mixed gonadal dysgenesis	2
3-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency	1

**Table 4. Number of complications**

	Number (n)
Urethral diverticulum	3 (2 scrotal, 1 proximal penile)
Meatal stricture	12
Urethral fistula	7 (3 subcoronal, 2 coronal, 1 midshaft, 1 penoscrotal)
Dehiscence	2 (subcoronal)

scrotal level, respectively. Both are corrected surgically. Stricture of the urethral meatus developed in 10 patients (24,3%). They received meatotomy and urethral dilatations (a total of 18 dilatations). Urethral fistula developed in 5 patients (12,1%) (2 subcoronal, 2 coronal, 1 midshaft fistula). All fistulas are corrected in one stage except one which is corrected in two stage. Number of patients with dehiscence at subcoronal level was 2 (4.8%). We performed MAGPI and Mathieu procedures for these patients after all (Table 4). Eight patients had scrotal transposition (19.5%). Transposition of the scrotum was corrected at older ages but before 5 years of age in all the patients.

**Table 5. Mean HOPE Scores of the study group. As all the patients underwent circumcision for religious reasons, scoring for prepuce is not performed**

Position of meatus	9.5
Shape of meatus	6.2
Shape of glans	7.7
Torsion of penis	9.4
Curvature in penile erection	9.7

Incidence of urethral fistula is significantly lower in PSH than PRH group ( $p=0,002$ ). No statistical significance is demonstrated between fistula (0.41), stricture (0.53) or diverticulum (0.74) with the severity of hypospadias ( $p>0,05$ ). Neither interval between the stages of correction ( $p=0.57$ ), nor the age at the first stage ( $p=0,43$ ) is found to be related with urethral stenosis. Age at the first stage ( $p=0,47$ ), interval between the two stages ( $p=0,32$ ) are not found to have an impact on fistula development. No significant relation is demonstrated between preoperative local testosterone treatment and fistula or stenosis formation ( $p=0,665$  and  $p=0,606$ , respectively). Fistula is observed significantly higher in patients with transposition of scrotum ( $p=0,039$ ). Thirty two patients (78,04%) had undescended testis (11 bilateral and 16 non-palpable).

When HOPE scoring system is utilized to evaluate the cosmetic outcome, mean scores were as follows; 9,4 for position of the meatus, 5,8 for shape of the meatus, 7,2 for shape of the glans penis is, 9,3 for torsion and 9,8 for penile curvature (Table 5).

## Discussion

Hypospadias is characterised with deficient ventral urethral structures of the penis.<sup>[9,10]</sup> The management depends on location of meatus, size of penis and glans, width and depth (groove) of urethral plate, severity of chordee and surgeon's experience.<sup>[5,10]</sup> The main goals in hypospadias surgery are to reconstruct straight penis and slit like meatus on the tip of glans.<sup>[11]</sup>

Proximal hypospadias constitute about 20% of all hypospadias cases. There are mainly four types of proximal hypospadias; proximal penile (PPH), penoscrotal (PSH), scrotal (SH) and perineal (PRH).<sup>[12]</sup> In PPH, chordee may be corrected without transection of urethral plate and can be managed with single staged procedures. Therefore, PPH cases who did not require urethral transection are excluded from this study. In our opinion, the main cause of chordee is straining due to urethral plate in proximal hypospadias including PSH, SH, and PRH. Therefore, transection of urethral plate is inevitable in these cases for straight penis and sufficient cosmetic outcome.

In literature, several procedures for the treatment of severe proximal hypospadias have been described. Some surgeons prefer single stage surgery after transection of urethral plate by using flap or free grafts.<sup>[5,13-17]</sup> On the other hand, many others suggest that two staged procedures (grafts, flaps) provides better cosmetic and functional results.<sup>[18-21]</sup> For the construction of neourethra, flaps and grafts are used and all have certain complications. One of the important factor to prevent complications such as fistula, stenosis, diverticula is well vascularization of flaps or grafts, whatever is used. In proximal hypospadias, usually a flat and narrow urethral plate is dealt with and it must be augmented for adequate tubularization. The quality of urethral plate is an important factor for surgical success. We think that urethral augmentation and vascularization of flaps are satisfactory in two stage management with prepuccial flaps. One more benefit of the flaps are providing enough tissue to cover the urethroplasty with a second layer harvested from adjacent subcutaneous tissues. This coverage is deemed critical to prevent fistula formation. Our main concern is to provide tension-free anastomosis in most of our patients and we did not find necessary to incise dorsal urethra in midline in most of our patients (85,4%).

Our postoperative incidence complications rates including meatal stricture, fistula, diverticulum and dehiscence are acceptable level. HOPE scoring is defined by 'Dutch hypospadias study group' which evaluates penile appearance by following 6 items; the position of meatus, shape of meatus, shape of glans, shape of penile skin (excluded from our study) and penile torsion (8). The penis is photographed by 5 different views and assessment by pediatric urologists. Another scoring system; Hypospadias objective scoring evaluation (HOSE) was described by Holland et al (22) before HOPE. In HOSE scoring, the 5 items were evaluated including the meatal location, meatal shape, urinary stream, erection and fistula. HOPE scoring is more actual and more comprehensive than HOSE scoring so we used HOPE scoring in our study. HOPE scores are high especially for position of meatus, and curvature of penis in our study. Relatively lower scores for the shape of glans and meatus might be attributed to the inherited narrow structure of the glans and shallow nature of glanular urethral plate in these severe cases of hypospadias.

Cosmetic outcome of two staged correction of severe hypospadias by using dorsal prepuccial skin flaps is successful

according to HOPE grading system and complication rates are reasonable. In our opinion, incorporating the dorsal prepuccial skin flaps in staged procedures has both satisfactory cosmetic and functional success rates.

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

## References

1. Pohl HG, Atala A, Retik AB. 2-stage hypospadias repair: Histriocial perspectives and current practice. AUA update series. 2004; 23: 34-39.
2. Moursy EE. Outcome of proximal hypospadias repair using three different techniques. *J Pediatr Urol.* 2010; 6: 45-53.
3. Saafan HA. Two stages repair of proximal hypospadias: review of 33 cases. *Ann of pediatr surg.* 2010; 6(2): 89-92.
4. Ghali AMA. Hypospadias repair by skin flaps: a comparison of onlay preputial island flaps with either Mathieu's meatal-based or Duccet's tubularized flaps. *BJU Int.* 1999; 83: 1032-1038.
5. Braga LHP, Salle JLP, Lorenzo AJ, Skeldon S, Dave S, Farhat WA, Khoury AE. Comparative analysis of tubularized incised plate versus onlay island flap urethroplasty for penoscrotal hypospadias. *J Urol.* 2007; 178: 1451-1457.
6. Dahshoury el ZM, Gamal W, Hammady A, Hussein M, Salem E. Modified double face onlay island preputial skin flap with augmented glanuloplasty for hypospadias repair. *J Pediatr urol.* 2013; 9: 745-749.
7. Yang T, Zou Y, Zhang L, Su C, Li Z, Wen Y. Byars two stage procedure for hypospadias after urethral plate transection. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 1133-1138.
8. Van der Torn F, De Jong PVM, De Gier RPE, Callewaert PRH, Van der Horst HJR, Steffens MG, Hoebeke P, Nijman RJM. Introducing the HOPE (hypospadias objective penile evaluation)-score: A validation study of an objective scoring system for evaluation cosmetic appearance in hypospadias patients. *J Pediatr Urol.* 2013; 9: 1006-1017.
9. AbouZeid AA. Modified Byars' flaps for securing skin closure in proximal and mid-penile hypospadias. *Ther Ad Urol.* 2011; 3(6): 251-256.
10. Asanuma H, Satoh H, Shishido S. Dorsal inlay graft urethroplasty for primary hypospadiac repair. *Int J Urol* 2007; 14: 43-47.
11. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology and technique. *J Pediatr Surg.* 2006. 41: 463-472.
12. Samuel M, Capps S. Staged proximal hypospadias repair: Modified thiersch duplay with midline incision in urethral plate followed by Mathieu urethroplasty. *J Pediatr Surg.* 2002; 37(1): 104-107.
13. Gozar H, Ardelean M, Gurzu S. One-stage proximal hypospadias using lateral penile flap-preliminary results in a single-center experience. *Indian J Surg.* 2014; 76(2): 171-173.
14. Jayanthi VR. The modified Koyanagi hypospadias repair fort he one-stage repair of proximal hypospadias. *Indian J Urol.* 2008; 24: 206-209.
15. Nerli RB, Guntaka AK, Patil RA, Patne PB. Dorsal inlay inner preputial graft primary hypospadias repair. *Afr J Pediatr Surg.* 2014; 11(2): 105-108.
16. Ghanem MA, Nijman RJM. Outcome analysis of tubularized incised urethral plate using dorsal dartos flap for proximal penile hypospadias repair. 2010; *J Pediatr Urol.* 6: 477-480.

17. Hadidi AT. Proximal hypospadias with small flat glans: the lateral-based onlay flap technique. *J Pediatr Surg.* 2010; 47: 2151-2157.
18. Zheng DC, Yao HJ, Cai ZK, Da J, Chen Q, Chen YB, Zhang K, Xu MX. Two-stage urethroplasty is a better choice for proximal hypospadias with severe chordee after urethral plate transection: a single-center experience. *Asian J Androl.* 2015; 17: 94-97.
19. McNamara ER, Schaeffer AJ, Logvinenko T, Seager C, Rosoklija I, Nelson CP, Retik AB, Diamond DA. Management of proximal hypospadias with 2-stage repair: 20-year experience. *J Urol.* 2015; 194(4): 1080-1085.
20. Ozcan R, Emre S, Kendigelen P, Eliçevik M, H Emir, Soylet Y, Buyukunal SN. Results of two-stage technique for treatment of proximal hypospadias with severe curvature: Creation of a urethral plate using a vascularized preputial island flap. *J Urol.* 2016; 13(2): 2629-2634.
21. Johal NS, Nitkunan T, O'Malley K, Cuckow PM. The two-stage repair for severe primary hypospadias. *Eur Urol.* 2006; 50: 366-371.
22. Holland A.J.A, Smith G.H.H, Ross F.I, Cass D.T. HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. *BJU International.* 2001; 88: 255-258.



## Pediatric yaş grubunda karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının ultrasonografik nomogramları

### Ultrasonographic nomograms of liver, spleen and kidney dimensions in pediatric age group

Çiğdem Üner

<sup>1</sup>SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara, Turkey

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada Türk toplumunda 0–15 yaş arası çocuklarda karaciğer, böbrekler ve dalak standart boyutlarının ultrasonografik olarak yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre hesaplanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma için sistematik veya organospesifik hastalığı olmayan 302 sağlıklı çocuğun karaciğer için sağ lob organ derinliği, böbrekler için longitudinal uzunluk, genişlik ve hilus-korteks derinliği, dalak için poller arası maksimum uzunluk ve hilus düzelyinde maksimum genişlik ölçümleri yapıldı. Ayrıca çocukların yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Karaciğer derinliği ortalamasının  $100,49 \pm 18,46$  mm sağ böbrek longitudinal uzunluğu ortalamasının  $80,04 \pm 14,33$  mm sol böbrek longitudinal uzunluğu ortalamasının  $81,22 \pm 14,92$  mm dalak longitudinal uzunluğu ortalamasının ise  $81,24 \pm 15,51$  mm olduğu gözlemlendi. Bulunan değerler ile somatik morfometrik parametreler (boy, kilo) ve yaş arasındaki lineer korelasyon değerleri anlamlı bulundu. Ölçülen her bir parametre için iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının yaşa, boy ve kiloya bağlı değiştiği normal değerlerin bu özelliklere göre modifiye edilmesi gerektiği görüldü. Her yaş grubunda Türk çocuklarında normal sınırlardaki değerler literatürde yer alan çalışmalarla büyük oranda benzerlik gösteriyordu.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek boyutları; dalak; karaciğer; ultrasonografi.

#### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to determine the standard dimensions of liver, kidneys and spleen in children aged 0–15 years in Turkey by ultrasonography according to age, sex, height and weight.

**Methods:** 302 healthy children without systemic or organ specific disease were measured for right lobe organ depth for liver, longitudinal length for kidney, width and depth of hilus-cortex, maximum length of pole for spleen and maximum width of hilus for spleen. In addition, age, gender, height and weight values of the children were recorded.

**Results:** Mean liver depth was  $100,49 \pm 18,46$ , right renal longitudinal length was  $80,04 \pm 14,33$ , left renal longitudinal length was  $81,22 \pm 14,92$ , and splenic longitudinal length was  $81,24 \pm 15,51$ . Linear correlation values between somatic morphometric parameters (height, weight) and age were found to be significant. There was no significant difference between the two genders for each parameter measured.

**Discussion and Conclusion:** It was seen that liver, spleen and kidney dimensions changed according to age, height and weight and normal values should be modified according to these characteristics. The normal range values of Turkish children in each age group were highly similar to the studies in the literature.

**Keywords:** Kidney dimensions; spleen; liver; ultrasonography.

Ultrasonografi (USG), günlük pratikte acil, ayakta veya yatarak tedavi alan hastalarda çeşitli klinik parametreleri değerlendirmek için kullanılan bir tanı ve tarama aracıdır. Abdominal organ boyutlarının ölçümü, abdominal organ büyüme paternlerinin değerlendirilmesi ve organların boyut ve morfolojilerinde değişikliklerin izlenmesi birçok hastalığın tanı ve takibinde

önemli bir yer tutar.<sup>[1]</sup> Karaciğer, dalak ve böbrek hastalıkları organ boyutunu ve gelişimini etkileyebilir. Palpasyon ve perküsyon gibi fizik muayene yöntemleri bu organların boyutlarını değerlendirmede yetersiz kalırken konvansiyonel radyografi ve radyonüklid çalışmalar ise radyasyon riski taşımaları ve uygulama güçlükleri nedeniyle rutin pratikte tercih edilmemektedir.



[2,3] Pediatrik popülasyonda organ boyutuna ilişkin normatif verilerin elde edilmesi, büyüme ve gelişme ile meydana gelen değişiklikler ve boy-kilo gibi diğer vücut özelliklerinden etkilenmesi nedeniyle zordur. Bununla birlikte ultrasonografi, çocuklarda karaciğer ve dalak ve böbreğin değerlendirilmesinde, kullanımı kolay, gerçek zamanlı görüntüler sağlayan, anestezi gerektirmeyen ve iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadığı için son derece önemli bir görüntüleme yöntemi olmuştur.

Dalak, böbrek ve karaciğer normal boyutlarındaki değişimler birçok klinik problem açısından yol gösterici olabilmektedir. Hepatomegali, çocuklarda karaciğer hastalıkları veya karaciğer tutulumu olan diğer hastalıkların neden olabileceği sık rastlanan bir klinik bulgudur.<sup>[4]</sup> Dalak, normal şartlarda palpabl olmamakla birlikte birçok hastalıkla birlikte büyüyerek palpabl hale geldiği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Çoğunlukla, dalak palpe edilmeden önce normal boyutundan 2–3 kat daha büyük olmalıdır.<sup>[6]</sup> Çocuklarda böbrek boyutuna güvenilir bir referans olması önemlidir,<sup>[7,8]</sup> birçok hastalık böbrek boyutunda bir artış veya azalmaya neden olur. Sağlıklı çocuklarda sonografik değerlendirme sonucunda dalak, karaciğer ve böbrek boyutları birçok çalışma tarafından incelenmiştir. Ancak toplumlara özgü olarak bu organların normal boyutlarının ortaya konulması önemlidir.<sup>[9]</sup>

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı çocuklarda normal karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının ultrasonografi ile saptanması ve cinsiyet, yaş, vücut boyu ve kilo ile ilişkisini ortaya koymaktır.

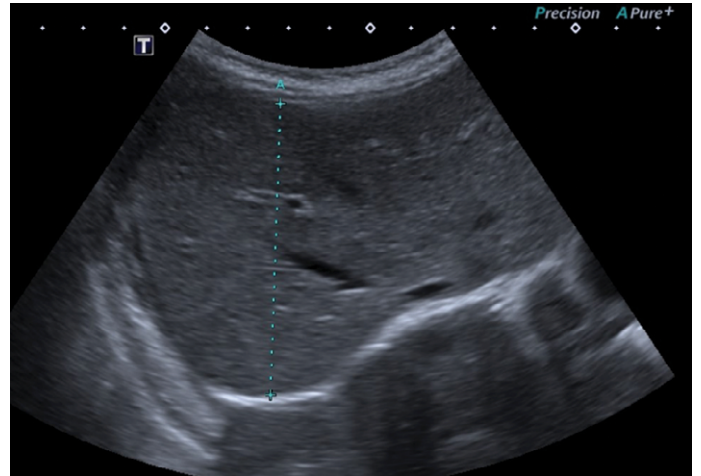
## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Nisan–Eylül 1995 tarihleri arasında 0–15 yaş arası 302 sağlıklı çocuğun (138 erkek ve 164 kız) katılımıyla gerçekleştirilen, prospektif kesitsel bir araştırmadır. Çalışma kapsamında yapılan ultrasonografik inceleme ile karaciğer, dalak ve böbrek boyutları belirlenerek, katılımcılara ait yaş, boy, kilo gibi demografik özellikler kaydedildi.

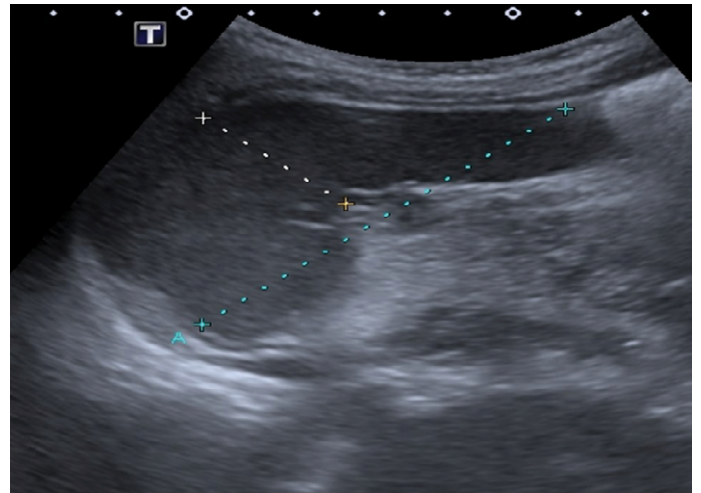
## Çalışma grubu

Çalışmaya, öykülerinde herhangi bir organ hastalığı veya sistemik hastalık/şikâyeti bulunmayan 0–15 yaş arası çocuklar dahil edildi. Ultrasonografide kist, kitle gibi anormal oluşumlar saptanan katılımcılar çalışmadan dışlanmıştır. Aşırı intestinal gaz veya yeterli pozisyon verilememesi nedeni ile organ sınırları net olarak görülemeyen olgular değerlendirilmeye alınmadı. Hikayesinde hiçbir bulgu olmayan çocukların 2'sinde karaciğer sağ lobunda kistik lezyon saptandı ve daha sonra operasyonla bunların kist hidatik olduğu kanıtlandı. İki çocukta ise sol böbrek alt pol yerleşimli kistik lezyon saptandı. Bu olgular incelemenden çıkarıldı.

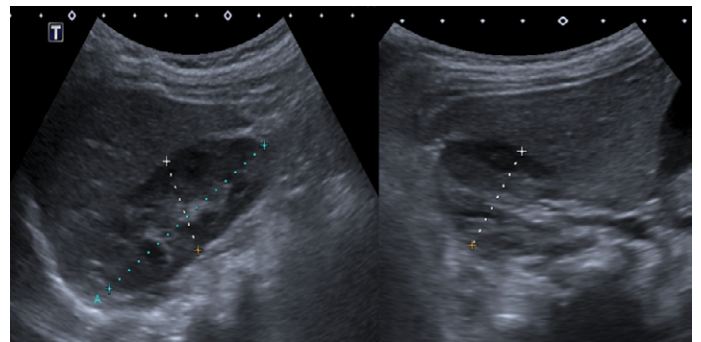
Tüm incelemeler 0–6 yaş grubu için real-time TOSHIBA Sonolayer SSA-250A 3.5 mHz'lik konveks prob, gerektiğinde ise özellikle 0–1 yaş arası için 7,5 mHz'lik lineer prob, 7–15 yaş grubu için HITACHI EUB-450 ve 7,5 mHz prob ile yapıldı. Karaciğer boyutu midklavikular hatta probun subkostal aksiyal planda konularak sağ lob üzerinden diyafragma kubbesi ile sağ lob anterior yüzeyi arasında organ derinliğinin ölçülmesi ile yapıldı



Şekil 1. Karaciğer sağ lob derinliği ölçümünün ultrasonografik kesiti.



Şekil 2. Dalak longitudinal kesiti ve transvers boyut ölçümlerinin ultrasonografisi.



Şekil 3. Böbrek boyut ölçümlerinin ultrasonografik kesitleri.

dı (Şekil 1). Dalak ölçümleri koronal planda dalak hilusunun görüldüğü kesitte poller arası maksimal longitudinal dalak boyutunun ve buna dik olan maksimal dalak derinliğinin saptandığı görüntülerden alındı (Şekil 2). Böbrek boyutları sagittal incelemelerde maksimal longitudinal uzunluk maksimum genişlik ve hilus düzeyinden geçen koronal incelemelerde hilus korteks mesafesinin derinliği ölçülerek saptandı (Şekil 3).

**Tablo 1. Ölçülen parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri**

Değişken	Ortalama (mm)	Standart sapma	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	N
KD	100.49	18.46	45	144	292
KRL	80.04	14.33	41	113	300
KRT	28.5	5.11	15	49	300
KRO	39.28	7.5	19	54	252
KLL	81.22	14.92	38	107	297
KLT	31.63	5.87	16	44	297
KLO	38.06	7.93	17	92	249
DL	81.24	15.51	31	123	291
DT	31.72	7.06	14	49	290

KD: Karaciğer derinliği; KRL: Sağ böbrek longitudinal uzunluğu; KLL: Sol böbrek longitudinal uzunluğu; KRT: Sağ böbrek transvers uzunluğu; KLT: Sol böbrek transvers uzunluğu; KRO: Sağ böbrek ön-arka derinliği; KLO: Sol böbrek ön-arka derinliği; DL: Dalak longitudinal uzunluğu; DT: Dalak transvers uzunluğu.

**Tablo 2. KD, KRL, KLL, DL yaş gruplarına göre dağılımları**

	KD	KRL	KLL	DL
3 ay	58.55	49.77	49.77	49.22
6 ay	66.66	55.85	55.14	55.66
9 ay	75.14	56.62	57.25	57.75
1 yaş	80.80	59.80	61.20	62.40
2 yaş	83.83	63.14	64.16	69.28
3 yaş	94.0	70.54	70.81	76.00
4 yaş	93.0	73.37	73.37	79.14
5 yaş	96.63	72.72	72.63	80.30
6 yaş	93.73	73.47	76.84	72.76
7 yaş	100.82	81.65	83.42	80.82
8 yaş	100.21	79.75	84.83	85.58
9 yaş	103.33	81.88	81.72	83.50
10 yaş	107.72	88.11	89.50	89.23
11 yaş	110.16	88.87	88.45	87.93
12 yaş	114.62	90.62	92.06	89.10
13 yaş	116.10	91.90	94.10	93.04
14 yaş	119.64	95.50	96.85	96.07
15 yaş	116.33	99.00	99.20	99.44

KD: Karaciğer uzunluğu; KRL: Sağ böbrek longitudinal uzunluğu; KLL: Sol böbrek longitudinal uzunluğu; DL: Dalak longitudinal uzunluğu.

İncelemeler alanında uzman 4 yıllık tecrübeli bir radyolog tarafından yapılırken, yapılan her ölçüm, ölçüm sonucundan haberdar olmayan 15 yıl tecrübeli bir radyolog tarafından tekrar ölçüldü. Uyumlu ölçümler elde edildiyse ölçümler tekrarlanmazken, uyumsuz ölçümlerde süreç baştan başlatılarak yeniden ölçüm yapıldı.

## Etik

Çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak ve katılımcının ebeveyninin veya resmi velisinin yazılı onayı temin edilerek yürütüldü.

**Tablo 3. Somatik ölçümü yapılan organların yaş, boy ve kilo ile olan korelasyon değerleri**

Değişken	N	Yaş	Boy	Kilo
KD	292	0.78	0.83	0.76
KRL	300	0.86	0.90	0.84
KRT	300	0.65	0.68	0.64
KRO	252	0.75	0.77	0.67
KLL	297	0.84	0.87	0.80
KLT	297	0.63	0.66	0.62
KLO	249	0.57	0.62	0.51
DL	291	0.75	0.78	0.72
DT	290	0.68	0.71	0.66

KD: Karaciğer derinliği; KRL: Sağ böbrek longitudinal uzunluğu; KLL: Sol böbrek longitudinal uzunluğu; KRT: Sağ böbrek transvers uzunluğu; KLT: Sol böbrek transvers uzunluğu; KRO: Sağ böbrek ön-arka derinliği; KLO: Sol böbrek ön-arka derinliği; DL: Dalak longitudinal uzunluğu; DT: Dalak transvers uzunluğu.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler; DBASE, DBSTATS ve SPSS for windows paket programları ile yapıldı. Organ boyutlarının her yaş için ortalama değerleri ve %95 güvenilirlik limitleri oluşturuldu.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 302 çocuğun %45,6'si erkek, %54,3'ü kızdı. Yaşları 0–15 yaş arasında idi. Organ boyutlarının ultrasonografik olarak çeşitli kesitlerden yapılan ölçümler sonucunda bulunan maksimum, minimum ve ortalama değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Her bir yaş grubunun ortalama karaciğer uzunluğu, sağ böbrek longitudinal uzunluğu, sol böbrek longitudinal uzunluğu, dalak longitudinal uzunluğunun dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çocukların ölçülen her bir organ boyutu somatik parametresi ile yaş, boy ve kilo gibi morfolojik parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 3'te görülmektedir.

Organ boyutları ile yaş, boy ve kilo arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Her bir parametre için boy, kilo ve yaş arttıkça değerlerde artış gözlemlendi. Organ boyutları arasında her biri için cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## Tartışma

Organların spesifik veya sistemik hastalıkları çoğu organ boyutlarında artma veya azalma yaparlar. Karaciğer, böbrek ve dalak boyutlarının konvansiyonel radyoloji, nükleer tıp yöntemleri ile incelenmesi rutin pediatrik tanı yöntemleri için radyasyon expoju ve magnifikasyon nedeni ile uygun değildir. Ultrason bazı organ boyutlarının rahatça saptanıp diagnostik alanda kullanılmasında önemli bir yer almıştır. Yüksek rezolüsyonlu problemler alınan değerlerin güvenilirliğini arttırmıştır. Tek başına ultrasonografik görünüme bakarak böbrek boyutunun normal olup olmadığını söyleyebilmek mümkün değildir. Bunun için çocuklarda fizyolojik böbrek büyümesinin somatik parametrelerle korele edilip bu nomograma göre böbrek boyutunun değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>[10]</sup> Blane ve arkadaşlarının infantlarda yaptıkları bir çalışma ile renal hastalığın ekarte edilebilmesi için üç ölçüm parametresinin yapılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>[11]</sup> Biz de çalışmamızda renal boyut ölçümlerini üç ayrı düzlemde aldık. Literatür incelendiğinde özellikle transplante böbrek hastalarında erken rejeksiyonu saptayabilmek amacı ile böbrek boyutları ile ilgili çeşitli yaş gruplarına ait nomogramların yoğunluğu dikkati çekmektedir.<sup>[12]</sup>

Literatürdeki bazı çalışmalarda sağlıklı çocukların yaşa bağlı ortalama karaciğer uzunluklarını hemen hemen her yaş grubunda bizim çalışmamıza kıyasla yüksek bulmuştur.<sup>[2,13,14]</sup> Diğer yandan başka bazı çalışmalarda ise elde edilen veriler bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.<sup>[15,16]</sup> Bunun sebebi gelişen sağlık teknolojileri neticesinde daha sağlıklı veriler elde edilmiş olması ve öncül çalışmalara nazaran daha hassas sonuçlar bulunmuş olmamız olabilir. Rosenberg, Konus, Thapa, Dhingra ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmalarda sağlıklı çocukların yaşa bağlı ortalama dalak uzunluklarının çalışmamızın nomogramları içine girmediği saptandı.<sup>[2,3,13,16]</sup> Yakın zamanlı iki çalışmada ise elde edilen veriler bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.<sup>[17,18]</sup> Vujic ve arkadaşları ve Thapa ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu çalışmalarda sağlıklı çocukların yaşa bağlı ortalama sağ ve sol böbrek uzunlukları neredeyse tüm yaş gruplarında çalışmamızla benzer bulunurken, literatürdeki diğer bazı çalışmalarda ise çalışmamıza kıyasla farklı sonuçlar bulunmuştur.<sup>[13,16,19,20]</sup> Bu farklılıklar USG değerlendirmesi sırasında cihaz ve uygulayıcı gibi farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Alanda ülkemizden yapılan nadir de olsa çalışmalar bulunmaktadır. Doğan ve arkadaşlarının 2004 yılında 506 sağlıklı çocuk üzerinde yürüttükleri çalışmada böbrek, karaciğer ve dalak boyutları sonografik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada yaş gruplarına göre belirlenen ortalama skorların erken yaş dönemlerinde bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlerden daha yüksek olduğu ancak 1–2 yaş grubundan sonra

değerlerin çok benzer seyrettiği görülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara paralel olarak boyutların yaş boy ve kilo ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>[21]</sup>

Dalak, böbrek ve karaciğer boyutlarının normal değerlerinin yaş, boy ve kiloya göre değişmesi beklenmektedir. Çalışmamızda dalak, karaciğer, sağ böbrek ve sol böbrek boyutlarının yaş, boy ve kilo değerleri ile yüksek düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Literatürde birçok çalışmada çalışmamıza benzer bulgular ortaya konulmuştur. Benzer bulgular alanda yapılan öncül çalışmalarda gösterilirken güncel çalışmalarda aynı bulguları doğrulamıştır. Dalak boyutlarının USG ile ölçülmesi konusunda öncül çalışmalardan birinde Rosenberg ve arkadaşları 230 çocukta yaptıkları ölçümlerde dalak boyutlarının çocukların yaşı ( $r=0.70$ ) boyu ( $r=0.73$ ) ve ağırlıklarıyla ( $r=0.78$ ) birlikte arttığını ortaya koymuşlardır.<sup>[3]</sup> Atalabi ve arkadaşlarının Güneydoğu Nijerya'da yaptıkları çalışmada böbrek boyutlarının boy ve kilo ile korele olmadığı, karaciğer ve dalak boyutlarının ise boy ve kilo ile orta düzeyde korele olduğu gözlemlenmiştir.<sup>[10]</sup> Zuzuárregui ve arkadaşlarının 209 obez çocukla yürüttükleri çalışmada obezitenin böbrek boyutlarını arttırdığı izlenmiştir.<sup>[22]</sup> Megremis ve arkadaşlarının 512 sağlıklı çocukla yürüttükleri çalışmada dalak boyutlarının çocukların yaş, boy ve kilo değerleriyle korele olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> Amatya ve arkadaşlarının Hindistan'da 500 sağlıklı çocukla yürüttükleri çalışmada karaciğer boyutlarının yaş, boy ve kilo değerleri ile yüksek seviyede korele olduğu gözlemlenmiştir.<sup>[15]</sup> Thapa ve arkadaşlarının 2015 yılında 272 çocukla yaptıkları çalışmada yaş, boy ve kilo değerleri arttıkça sağ, sol böbrek, dalak ve karaciğer boyutlarının yüksek korelasyon göstererek arttığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> 992 sağlıklı yenidoğanla yürütülen bir çalışmada Vujic ve arkadaşlarının böbrek boyutlarının yaş kilo ve boy değerleri ile artış gösterdiğini izlemişlerdir.<sup>[19]</sup> Otiv ve arkadaşlarının 1000 sağlıklı Hindistanlı çocukla yürüttükleri çalışmada da benzer şekilde böbrek boyutlarının boy, ağırlık ve yaş ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.<sup>[20]</sup> 0–14 yaş arası 315 Ürdünlü çocukla yürütülen çalışmada da benzer şekilde karaciğer ve dalak boyutlarının boy, kilo ve yaş artması ile arttığı tespit edilmiştir.<sup>[24]</sup> Literatürdeki bir çalışma dışında diğer bütün çalışmalarda çocuklarda dalak böbrek ve karaciğer boyutlarının yaş, boy ve kilo arttıkça arttığı gözlemlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da böbrek, karaciğer ve dalak boyutlarının boy ve kilo ile korele olduğu bildirilmiştir.<sup>[21,25,26]</sup> Klinisyenler tarafından yaş arttıkça bu boyutların arttığı yaygın olarak bilinmektedir. Aynı şekilde boy ve kilo artışlarının da böbrek karaciğer ve dalak boyutlarında artışa sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

Böbrek karaciğer ve dalak boyutlarında değişikliğe sebebiyet verebileceği düşünülen bir diğer özellik ise cinsiyettir. Çalışmamızda kız ve erkek çocukları arasında böbrek dalak ve karaciğer boyutlarının değişmediği gözlemlenmiştir. Literatürdeki birçok çalışmada da benzer şekilde erkek ve kız çocukları arasında karın organı boyutunda bir fark olmadığını göstermektedir.<sup>[3,13,15,18,23,27–33]</sup> Bu bilgiler ışığında cinsiyetin çocukluk çağında organ boyutlarında bir değişiklik yapmadığı söylenebilir.

Çalışmamız ülkemizdeki öncü çalışmalardan biri olmakla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek bir merkezde yapılan bir çalışmadır. Tek merkezli çalışmalarda aynı bölgeden hastaların gelmesi bazı ölçümlerin yanlı olmasına sebebiyet verebilmektedir. Ancak hastanemiz çalışmanın yapıldığı sıralarda bölgesel merkez hastanelerden biri olması sebebiyle birçok ayrı bölge ve özellikten hastalar da hastanemize başvurmuştur. Diğer bir kısıtlılığımız ise çalışmamızda yalnızca karaciğer dalak ve böbrek boyutlarının yalnızca ortalama değerleri verilmiş olup persentil değerleri verilmemiştir. Ayrıca her yaşa düşen vaka sayısının düşük olması önemli bir diğer kısıtlılığımız olarak sayılabilir. Ultrasonografik değerlendirme sırasında standart uygulama olan kraniyokaudal boyut ölçümü organ hacmini hesaplamak konusunda yeterli olmaması USG değerlendirmesinin ve çalışmamızın en önemli diğer kısıtlılıklarından biridir.

## Sonuç

0–15 yaş grubu için ultrasonografik olarak karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının Türk toplumuna ait standart nomogramlarının çıkarılıp somatik gelişme içerisindeki patolojilerin bunlara göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Olgu sayısının düşük olup sosyoekonomik homojenizasyon sağlanamamış olsa da çalışmamız, bu alanda bir ön çalışma olması bakımından anlamlıdır. Karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının yaşa, boy ve kiloya bağlı değiştiği normal değerlerin bu özelliklere göre modifiye edilmesi gerektiği görüldü. Her yaş grubunda Türk çocuklarında normal sınırlardaki değerler literatürde yer alan çalışmalarla büyük oranda benzerlik gösteriyordu. Daha geniş sayılar ve farklı bölgelerden alınan örneklerle çıkarılacak olan nomogramların anlamlılığı daha da fazla olacaktır. Bu da ancak organize birçok merkezli çalışma ile mümkündür.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Teşekkür:** Sedef Kayhan ve İsmet Taş'a katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

## Kaynaklar

- Sippel S, Muruganandan K, Levine A, Shah S. Use of ultrasound in the developing world. *Int J Emerg Med.* 2011;4(1):1–11.
- Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey RM, Aggarwal S. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr.* 2010;47(6):487–92.
- Rosenberg H, Markowitz R, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah R. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(1):119–21.
- Widlak K, Prządka M, Chromiec T, Kulczyński M, Nurzyńska-Flak J. Hepatomegaly as the first symptom of malignant solid tumors in children. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018;8(6):26–36.
- Rotbain EC, Hansen DL, de Muckadell OS, Wibrand F, Lund AM, Frederiksen H. Splenomegaly—diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PloS one.* 2017;12(11):e0186674.
- Behrman A, Kliegman K, Jenson L. *Nelson text book of pediatrics, 19th edn, Saunders.* Elsevier; 2011.
- Larson DB, Meyers ML, O'Hara SM. Reliability of renal length measurements made with ultrasound compared with measurements from helical CT multiplanar reformat images. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):W592–W7.
- Achim O, Vestemian I. Ultrasound relation between the dimension of the spleen and left kidney in children. *Acta Medica Transilvanica.* 2010;2(4):251–2.
- Calle-Toro JS, Back SJ, Viteri B, Andronikou S, Kaplan SL. Liver, Spleen, and Kidney Size in Children as Measured by Ultrasound: A Systematic Review. *J Ultrasound Med.* 2019.
- Atalabi OM, Umeh E, Adeniji-Sofoluwe AT, Adekanmi AJ. Normal sonographic dimensions for liver, spleen and kidneys in healthy South West Nigerian children—a pilot study. *West Afr J Ultrasound.* 2015;16(1).
- Blane C, Bookstein FL, DiPietro M, Kelsch R. Sonographic standards for normal infant kidney length. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(6):1289–91.
- Holloway H, Jones T, Robinson A, Harpen M, Wiseman H. Sonographic determination of renal volumes in normal neonates. *Pediatr Radiol.* 1983;13(4):212–4.
- Konuş O, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1693–8.
- da Rocha SMS, Ferrer APS, de Oliveira IRS, et al. Determinação do tamanho do fígado de crianças normais, entre 0 e 7 anos, por ultrasonografia. *Radiol Bras.* 2009;42(1):7–13.
- Amatya P, Shah D, Gupta N, Bhatta NK. Clinical and ultrasonographic measurement of liver size in normal children. *Indian J Pediatr.* 2014;81(5):441–5.
- Thapa N, Shah S, Pradhan A, Rijal K, Basnet S. Sonographic assessment of the normal dimensions of liver, spleen, and kidney in healthy children at tertiary care hospital. *Kathmandu Univ Med J.* 2015;13(4):286–91.
- Özdikici M. The relationship between splenic length in healthy children from the Eastern Anatolia Region and sex, age, body height and weight. *J Ultrason.* 2018;18(72):5.
- Megremis S, Alegakis A, Koropouli M. Ultrasonographic spleen dimensions in preterm infants during the first 3 months of life. *J Ultrasound Med.* 2007;26(3):329–35.
- Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life—a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1143–50.
- Otiv AS, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children. *Indian Pediatr.* 2012;49(7):533–6.
- Doğan TH, Başak M, Karatağ O, Değirmenci H, Özkurt H. 0–14 yaş arası sağlıklı çocuklarda karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının sonografik olarak değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004;47:107–13.
- Zuzuárregui J-RP, Mallios R, Murphy J. The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(10):2023–7.
- Megremis SD, Vlachonikolis IG, Tsilimigaki AM. Spleen length in childhood with US: normal values based on age, sex, and somatometric parameters. *Radiology.* 2004;231(1):129–34.
- Rousan LA, Fataftah J, Al-Omari M, Hayajneh W, Miqdady M, Khader Y. Sonographic assessment of liver and spleen size based on age, height, and weight: evaluation of jordanian children. *Minerva pediatrica.* 2015.



25. Yıldız A. Sağlıklı Çocuklarda Böbrek Morfolojisinin Değerlendirilmesi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
26. Kasırğa Z. Sağlıklı böbreklerde korteks, medulla, sinus hacimleri ve böbrek boyutları ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkinin tespiti: Namık Kemal Üniversitesi; 2015.
27. Dittrich M, Milde S, Dinkel E, Baumann W, Weitzel D. Sonographic biometry of liver and spleen size in childhood. *Pediatr Radiol.* 1983;13(4):206–11.
28. Holder LE, Strife J, Padikal TN, Perkins PJ, Kereiakes JG. Liver size determination in pediatrics using sonographic and scintigraphic techniques. *Radiology.* 1975;117(2):349–53.
29. Kim J-H, Kim M-J, Lim SH, Kim J, Lee M-J. Length and volume of morphologically normal kidneys in Korean children: ultrasound measurement and estimation using body size. *Korean J Radiol.* 2013;14(4):677–82.
30. Friis H, Ndhlovu P, Mduzuza T, et al. Ultrasonographic organometry: liver and spleen dimensions among children in Zimbabwe. *Trop Med Int Health.* 1996;1(2):183–90.
31. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(3):611–6.
32. Assadamongkol K, Phuapradit P, Udompanich O, Varavithya W. Liver size and serum alkaline phosphatase in normal Thai school-aged children. *J Med Assoc Thai.* 1989;72:88–93.
33. Bacopoulos C, Papahatzi-Kalmadi M, Karpathios T, Thomaidis T, Matsaniotis N. Renal-vertebral index in normal children. *Arch Dis Child.* 1981;56(5):390–1.



# Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin kanguru bakımına ilişkin bilgi düzeyleri: Çok merkezli bir araştırma

## Knowledge level of senior nursing students about kangaroo care: A multicenter research

Filiz Ünal Toprak,<sup>1</sup> Zekiye Turan,<sup>2</sup> Ayten Şentürk Erenel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu araştırma, hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin kanguru bakımı (KB)'na ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı türdeki araştırmanın örneklemini 572 öğrenciden oluşmuştur. Veriler araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, frekans, ortanca, minimum ve maksimum değerler, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Öğrencilerin %83,7'si kadın ve %49,7'si ise 22-24 yaş grubundadır. Öğrencilerin %65,2'si KB hakkında bilgisi olmadığını belirtmiştir. Bilgi sahibi olanların %72,2'si bilgiyi eğitimleri sırasında aldığını, %54,6'sı aldığı bilginin yetersiz olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin KB ile ilgili bilgi ortanca puanları incelendiğinde; KB uygulama bilgisi ortanca puanları 8,0 (min 0, max 13); KB'nın yenidoğana faydalarına yönelik ortanca bilgi puanları 6,0 (min 0, max 13); KB'nın ebeveynler açısından faydalarına yönelik ortanca bilgi puanları 8,0 (min 0, max 10); ebeveyn özelliklerine yönelik ortanca bilgi puanları ise 5,0 (min 2, max 7) olarak saptanmıştır. Öğrencilerin KB toplam bilgi ortanca puanları 28,0 (min 3, max 42) olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Araştırmada, öğrenci hemşirelerin KB ile ilgili bilgi düzeylerinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar doğrultusunda öğrencilerin KB etkinliği hakkındaki bilgi ve farkındalıklarını iyileştirmek ve uygulamaya aktarılmasını sağlayabilmek için teorik eğitimin yanı sıra klinik eğitim kapsamında bu konulara yer verilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilgi; hemşirelik; hemşirelik öğrencisi; kanguru bakımı.

### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to determine the knowledge level of nursing department students about kangaroo care (KC).

**Methods:** The sample of the descriptive research was composed of 572 students. The data were collected through a questionnaire developed by the researchers. Number, frequency, median, minimum and maximum values, Mann Whitney U test and Kruskal Wallis tests were used to evaluate the data.

**Results:** In this study 83,7% of the students were female and 49,7% were in 22-24 age group. Majority of the students stated that they did not know about KC and 72,2% of those who have knowledge have received the information during their education and 54,6% have stated that the information they received is insufficient. When the average scores of students' knowledge about BP are examined; KC application information median scores 8,0 (min 0, max 13); The median scores of information on newborn benefits of KC are 6,0 (min 0, max 13); The median scores of the information about the parent's benefits are 8,0 (min 0, max 10); The median scores of the information on parental characteristics for KC are calculated as 5,0 (min 2, max 7) and the total information score for the KC is 28,0 (min 3, max 42).

**Discussion and Conclusion:** It was determined that the level of knowledge of the nursing students about KC was moderate. In line with the results, it has been recommended to include these issues within the scope of clinical education as well as theoretical training in order to improve the knowledge and awareness of students about KC practice and to ensure their transfer to practice.

**Keywords:** knowledge; nursing; nursing student; kangaroo care



**K**anguru bakımı (KB), özellikle yenidoğanların bakımında, ebeveynlere öğretilmesi ve mümkün olduğunca teşvik edilmesi gereken bir hemşirelik uygulamasıdır. KB, yenidoğanın ebeveyni ile ten tene temasının sağlandığı bir uygulama olup, yenidoğanın dış ortama uyum sağlamasını ve ebeveyn bebek bağlanmasını kolaylaştıran, mortalite oranlarını azaltan bir uygulamadır.<sup>[1,2]</sup> KB, bebeğin emme başarısını arttırarak hipoglisemiye önleyip, büyüme ve gelişme hızında iyileşme sağlamaktadır. KB uygulamasının bebek sağlığı ve ebeveyn bakımından erken dönemde ve uzun vadede birçok faydası olduğu belirtilmektedir. KB yaşamın erken döneminde bebeklerin kalp, solunum hızı ve vücut ısısında stabilite sağlamakta, metabolik adaptasyon sürecini hızlandırmaktadır.<sup>[3-5]</sup> Ayrıca ebeveyni ile ten tene temas eden bebeklerin daha çabuk uykuya geçip daha uzun süre uydukları, daha sakin oldukları, ağlama ve huzursuzluk sürelerinin kısaldığı saptanmıştır.<sup>[6-9]</sup> KB'nın uzun vadede ebeveyn-bebek bağlanmasını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir. KB yenidoğan bebeklerin parametrik sonuçlarını iyileştiren etkili bir müdahale olup, yenidoğan bakımı için rutin olarak uygulanması önerilmektedir.<sup>[1,2]</sup>

Doğum sonu bakım sürecinde yer alan hemşireler ve öğrenci hemşireler, ilk ebeveyn-bebek temasının sağlanmasında, ebeveynleri bebeğe dokunma, tutma ve bakım vermeye teşvik etmede önemli rol oynamaktadırlar.<sup>[9-11]</sup> Bununla birlikte, Türkiye'de doğum sonu bakım sürecinde yer alan hemşireler ile öğrenci hemşirelerin kanguru bakımı hakkında bilgi ve tutumlarına ilişkin sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.<sup>[12]</sup> Bu nedenle araştırmamız KB hakkında öğrenci hemşirelerin bilgilerinin belirlenmesi ve bu konuda farkındalık oluşturulması amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte olan araştırmanın evrenini 15 Ocak-18 Mayıs 2018 tarihleri arasında bahar döneminde Ankara, Bolu ve Sakarya'da bulunan üç kamu üniversitesinin Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik bölümü son sınıf öğrencileri (n=690) oluşturmuştur. Örneklemin dördüncü sınıf öğrencilerinden seçilmesinin nedeni öğrencilerin önceki yıllarda aldıkları Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği dersleri kapsamında kanguru bakımına ilişkin bilgi sahibi olma olasılığının yüksek olması düşüncesidir. Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş evrenin tamamına ulaşmak hedeflenmiştir. Ancak çeşitli nedenlerden dolayı (uygulamanın yapıldığı tarihlerde devamsızlık yapmaları, çalışmaya katılmak istememeleri vb.) 118 öğrenciye ulaşılamamış, 572 öğrenci (katılım oranı=%83) örnekleme oluşturmuştur.

Araştırma, üniversitelerin hemşirelik bölümünde okuyan son sınıf öğrencilerinin kanguru bakımına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Araştırmada öğrencilerin kanguru bakımı uygulaması ile ilgili bilgileri, KB'nın bebek açısından faydaları, KB'nın anne ve babaya faydaları ve KB uygulayacak ebeveynde olması gereken özelliklere ilişkin sonuçlar incelenmiştir. Veriler araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Kanguru bakımı ile ilgili bilgile-

ri içeren anket soruları araştırmacılar tarafından literatür bilgilerine dayanarak oluşturulmuştur. Hazırlanan veri toplama formu; Hemşirelik Bölümü'nde görev yapan alanında uzman üç öğretim üyesinin görüşüne sunulmuştur. Uzmanlardan gelen öneriler doğrultusunda forma son hali verilmiştir. Uygulamaya başlamadan önce, soruların anlaşılabilirliğini değerlendirmek için 10 öğrenci ile ön uygulama yapılmıştır. Ön uygulama yapılan anketler araştırma verilerine dahil edilmemiştir. Araştırma verileri için anket formları hemşirelik bölümü öğrencilerinin en çok katılımlarının olduğu temel derslerde kurum izni ve etik kurul izni alındıktan sonra dersin sorumlu öğretim üyesinden izin alınarak ders başlaman önce uygulanmıştır. Anket uygulanmadan önce öğrencilere araştırma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olduğunu sözel olarak belirten öğrenciler örnekleme dahil edilmiştir. Verilerin toplanması sırasında formlar öğrencilere dağıtılmış, doldurulan formlar araştırmacılar tarafından geri alınmıştır. Öğrencilerin veri toplama formunu doldurması yaklaşık 15-20 dakika sürmüştür.

## Veri Toplama Araçları

Veri toplama formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde öğrencilerin bireysel özelliklerini belirlemeye yönelik 9 soru, ikinci bölümde ise öğrencilerin kanguru bakımına ilişkin bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla geliştirilen 43 soru yer almaktadır.

Kanguru bakımına ilişkin bilgi formunda yer alan 13 soru kanguru bakımı uygulaması ile ilgili bilgileri, 13 soru bebek sağlığına faydalarına ilişkin bilgileri, 10 soru ebeveynlere yararlarına ve 7 soru da kanguru bakımı yapacak ebeveynlerde aranan koşullar/özellikleri içermektedir. Anket formunda toplam 43 soru bulunmaktadır. Öğrencilerin bilgi sorularına verdikleri yanıtlar puanlanmıştır. Doğru yanıtlar 1 (bir) puan, yanlış yanıtlar 0 (sıfır) puan olarak değerlendirilmiştir. Uygulama bilgileri alt başlığında minimum 0 (sıfır), maksimum 13 puan; bebek açısından faydaları alt başlığında minimum 0 (sıfır), maksimum 13 puan; anne/babaya faydaları alt başlığında minimum 0 (sıfır), maksimum 10 puan; kanguru bakımı yapacak ebeveynde aranan koşullar/özellikler alt başlığında minimum 0 (sıfır) ve maksimum 7 puan; KB toplam bilgi puanı olarak minimum 0 (sıfır), maksimum 43 puan alınabilmektedir.

## Araştırmanın Etik Yönü

Veri toplama işleminden önce uygulamanın yapılacağı öğretim kurumlarından yazılı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimlerde İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik izin (protokol no: 2017/291) alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen kamu üniversitelerinin isimleri etik açıdan, A, B ve C olarak kodlanmış olup, katılımcılara araştırmada toplanan bilgilerin gizli kalacağı ve kendilerinden kimlik bilgilerinin istenmeyeceği açıklanmıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 istatistik programında depolanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, frekans, ortanca, minimum ve

**Tablo 1. Öğrencilerin kanguru bakımına ilişkin bilgi sahibi olma özelliklerine göre dağılımı (n=572)**

Kanguru bakımına ilişkin bilgi sahibi olma özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kanguru bakımına ilişkin bilgi sahibi olma durumu		
Olan	199	34.8
Olmayan	373	65.2
Kanguru bakımına ilişkin bilgi kaynağı*		
Öğretmenler	144	72.2
Arkadaşlar	6	3.0
Sağlık personelleri (doktor/hemşire)	20	10.1
Medya, kitap ve dergiler, diğer	29	14.7
Kanguru bakımı hakkında bilgi sahibi olduğu ders**		
Kadın Sağlığı Hemşireliği	91	66.0
Çocuk Sağlığı Hemşireliği	47	34.0
Sahip olduğu bilginin yeterliliğine ilişkin görüşler**		
Yeterli	103	45.4
Yetersiz	124	54.6
Bilgiyi yetersiz bulma nedeni***		
Uygulanma zamanı anlatılmadı	8	6.4
Nasıl uygulanacağı anlatılmadı	17	13.7
Uygulanma kriterleri anlatılmadı	31	25.0
Uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken konular anlatılmadı	45	36.3
Yorum yok	23	18.6
Kanguru bakımı konusunda bilgilenme isteği****		
Evet	427	75.6
Hayır	138	24.4

\*Bilgi aldığı ifade edenler analize dahil edilmiştir (n=199); \*\* Yanıtlayanlar analize dahil edilmiştir. Yüzdeler n üzerinden hesaplanmıştır; \*\*\* Bilginin yetersiz olduğunu ifade edenler analize dahil edilmiştir (n=124); \*\*\*\* 7 öğrenci cevap vermemiştir.

maksimum değerler, Mann Whitney U testi ile Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak verilerin değerlendirilmesinde %95'lik güven aralığında  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

### Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma örneklemini üç devlet üniversitesinin Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü son sınıf öğrencileri ile sınırlıdır. Araştırmaya katılmayı kabul eden öğrenciler dâhil edilmiştir.

### Bulgular

Tabloda gösterilmemekle birlikte, araştırmanın örnekleminin %83,7'sini kadın ve %49,7'sini 22–24 yaş grubunda olan öğrenciler oluşturmaktadır. Örneklemini oluşturan öğrencilerin üç üniversiteye göre dağılımları sırasıyla A:%45,4; B:%31,5 ve C:%23,1'dir. Öğrencilerin kanguru bakımına ilişkin bilgi sahibi olma özelliklerine göre dağılımları Tablo 1'de yer almaktadır. Öğrencilerin %34,8'i KB hakkında bilgi sahibi olduğunu, bilgi alanların %72,2'si bilgiyi öğretmenlerden aldığı ve %54,6'sı aldığı bilginin yetersiz olduğunu ifade etmişlerdir. Öğrencilerin KB hakkındaki bilgisini yetersiz bulma nedenleri arasında %36,3 ile "uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken konular anlatılmadı" ifadesi yer almıştır. Öğrencilerin %66,0'ı KB eğitimi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği dersinde aldığı

ifade ederken, %75,6'sı bu konuda bilgi almak istediklerini belirtmişlerdir (Tablo 1).

Tablo 2'de öğrencilerin KB ile ilgili bilgileri içeren sorulara verdikleri yanıtlar incelenmiştir. KB uygulaması ile ilgili bilgileri içeren 13 soruya verilen yanıtlar incelendiğinde, KB'nın tanımının yapıldığı ilk maddeyi doğru cevaplayan öğrenci oranı %71,2 olarak belirlenmiştir. Öğrencilerin en yüksek oranda doğru bildikleri iki ifade %82,3 ile "Kanguru bakımı konusunda anne ve babalara birlikte eğitim verilmelidir" ve %78,3 ile "Kanguru bakımı yapılan bebeklerin kanguru bakımı yapılmayan bebeklere göre ebeveyn ilişkisi daha olumlu olur" ifadesi olmuştur. Kanguru bakımı tanımını ise (ilk madde) öğrencilerin %71,2'sinin doğru bildiği saptanmıştır. Öğrenciler tarafından en yüksek oranda yanlış yanıtlanan ilk iki ifade %78,3 oran ile "Kanguru bakımı iyi bakterilerin deride bulunmasını sağlar. Bebekte gelişebilecek enfeksiyonu önlemek için de kullanılır" ve %69,8 oranı ile "Kanguru bakımı anne ve baba ile olduğu gibi tüm aile bireyleri tarafından da yapılabilir" ifadeleridir (Tablo 2).

Öğrencilerin kanguru bakımının bebek ve ebeveyn sağlığına faydalarına ilişkin sorulara verdikleri yanıtların dağılımı Tablo 3'te yer almaktadır. Öğrencilerin KB'nın yenidoğan açısından faydaları konusunda bilgileri incelendiğinde; %77,1'inin "Nazokomiyal enfeksiyon riskini azaltır" ifadesine hatalı cevap verdikleri, %83,7'sinin "Stresi azaltır" ifadesine doğru cevap

**Tablo 2. Öğrencilerin kanguru bakımı uygulamasına yönelik sorulara verdikleri yanıtların dağılımı (n=572)**

Kanguru bakımı uygulamasına yönelik sorular	Öğrenci yanıtları			
	Evet		Hayır	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kanguru bakımı, ebeveyn ile bebek arasında etkileşimi sağlayan ve yalnız bezi bulunan bebeğin ebeveynin çıplak göğsü üzerine yüzüstü, dik pozisyonda yerleştirilmesi ile ten tene teması sağlanması yöntemidir	407*	71.2	165	28.8
Kanguru bakımı sadece hastalığı olan yenidoğanlar için uygulanabilir	169	29.5	403*	70.5
Kanguru bakımı iyi bakterilerin deride bulunmasını sağlar. Bebekte gelişebilecek enfeksiyonu önlemek için de kullanılır	124*	21.7	448	78.3
Kanguru bakımı doğum sırasındaki stresin etkilerini azaltarak annenin ve bebeğin rahatlamasına, anksiyetenin azalmasına katkıda bulunur.	397*	69.4	175	30.6
Kanguru bakımı sırasında bebeğin göğsü ebeveynin göğsünün üstüne yerleştirilmeli, bebeğin başı tek bir yöne doğru dönük ve ekstansiyonda olmalıdır.	274*	47.9	298	52.1
Kanguru bakımı sırasında mevcut çevrenin ve fiziksel koşulların hazırlanması gerekir. Ortam ısısı 22–24 °C arasında ise bebek kanguru pozisyonunda alt bezi ve beresi ile çıplak olarak taşınabilir.	248*	43.4	324	56.6
Kanguru bakımı mümkün olduğunca kısa yapılmalıdır.	300	52.5	272*	47.5
Kanguru bakımı sadece hastane ortamında yapılmalıdır	195	44.0	377*	66.0
Kanguru bakımı anne ve baba ile olduğu gibi tüm aile bireyleri tarafından da yapılabilir.	173*	30.2	399	69.8
Kanguru bakımı hastanelerde rutin bir hemşirelik bakımı olarak uygulanabilir	399*	69.8	37	30.2
Kanguru bakımı yapılan bebeklerin kanguru bakımı yapılmayan bebeklere göre ebeveyn ilişkisi daha olumlu olur	448*	78.3	124	21.7
Kanguru bakımı konusunda anne ve babalara birlikte eğitim verilmelidir	471*	82.3	101	17.7
Ülkemizdeki tüm hastanelerde kanguru bakım uygulamasına gereksinim vardır	353	61.7	219*	38.3

\*Doğru yanıt verenlerin sayısı.

verdikleri belirlenmiştir. Öğrencilerin KB'nın ebeveynler açısından faydaları konusunda bilgileri incelendiğinde, %47,4'ünün "Özelde aile sağlığının, genelde toplum sağlığının korunma ve geliştirilmesine katkıda bulunur" ifadesine hatalı cevap verdikleri, %86,0'sinin "Güven verir" ifadesine doğru cevap verdikleri belirlenmiştir. Araştırmada öğrencilerin KB yapacak ebeveynlerde aranan özellik ve koşullarla ilgili bilgileri incelenmiş olup, %57,9'unun "Eşlerin birbiri ile iletişimi iyi olmalıdır" ifadesine hatalı yanıt verdikleri, %87,8'inin "KB'nı verme konusunda istekli olmalıdır" ifadesine doğru yanıt verdikleri saptanmıştır (Tablo 3).

Araştırmaya katılan öğrencilerin KB ile ilgili ortalama puanları incelendiğinde; KB uygulama bilgisi ortanca puanları 8,0 (min 0, max 13); KB'nın yenidoğana faydalarına yönelik ortanca puanları 6,0 (min 0, max 13); KB'nın ebeveyn faydalarına yönelik bilgi puan ortanca puanları 8,0 (min 0, max 10); KB için ebeveyn özelliklerine yönelik bilgi puan ortanca puanları 5,0 (min 2, max 7) ve KB toplam bilgi puan ortanca puanları 28,0 (min 3, max 42) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

Tablo 5'te öğrencilerin sosyo-demografik ve kanguru bakımı konusunda edindikleri bilgilerin dağılımı yer almaktadır. Öğrencilerin eğitim gördüğü üniversiteye göre KB toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ( $p=0,059$ ,  $p>0,05$ ) saptanmıştır. Erkek öğrencilere oranla kadın öğrencilerin KB bilgi toplam puanları daha yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ) bulun-

muştur. Öğrencilerde KB uygulamasını daha önce bilenlerin KB bilgi toplam puanlarının konuyu daha önceden bilmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ) belirlenmiştir. Öğrencilerde KB uygulaması ile ilgili bilgi kaynaklarına göre KB bilgi toplam puanları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,096$ ,  $p>0,05$ ). KB ile ilgili aldığı bilgiyi yeterli gören öğrencilerin bilgilerini yetersiz gören öğrencilere kıyasla KB bilgi toplam puanlarının daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ) bulunmuştur (Tablo 5).

## Tartışma

Yapılan çalışmalarda KB'nın yenidoğan mortalite hızının azalmasına katkıda bulunduğu, bebeğin emme başarısını artırarak hipoglisemiye önleyip, büyüme ve gelişme hızında iyileşme sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca KB uygulanan bebeklerin kalp, solunum hızında ve vücut ısısında stabilite sağlanıp, metabolik adaptasyon sürecinin hızlandığı, bebeklerin daha az ağladıkları, daha çabuk uykuya geçtikleri, daha uzun süre uydukları, daha sakin oldukları, ağlama ve huzursuzluk sürelerinin kısaldığı saptanmıştır.<sup>[3,4,8]</sup> Ebe/hemşirelerin KB'nı sadece hekimin kararı ile uygulanabileceği konusunda ısrarcı olmaları, hekimlerin KB hakkında bilgisinin daha az olması nedeniyle annenin bebeğini tutmasının gerekli olmadığına inanmaları, KB'nın çok fazla zaman aldığı şikâyetleri gibi nedenler uygulamanın yaygınlaşmasını önlemektedir.<sup>[13,14]</sup>

**Tablo 3. Öğrencilerin kanguru bakımının bebek ve ebeveyn sağlığına faydalarına ilişkin yanıtlarının dağılımı (n=572)**

Kanguru bakımının bebek ve ebeveyn sağlığına faydalarına ilişkin sorular	Öğrenci yanıtları			
	Evet		Hayır	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
KB'nın yenidoğan açısından faydaları				
Bebeği hipotermiden korur	344*	60.1	228	39.9
Yenidoğan kalp hızı, solunum hızı, oksijen satürasyonu daha stabil olur	352*	61.5	220	38.5
Bebeğin uykusu düzenlenir	318*	55.6	254	44.4
Ağrının giderilmesini sağlar	331*	57.9	241	42.1
Nörodavranışsal gelişim ve mental/motor skorlarını iyileştirir	247*	43.2	325	56.8
Büyüme ve gelişme, kilo alımı, boy ve baş çevresindeki artışı olumlu etkiler	162*	28.3	410	71.7
Erken nöro-motor gelişimi sağlar	183*	32.0	389	68.0
Ağlamayı azaltır	438*	76.6	134	23.4
Stresi azaltır	479*	83.7	93	16.3
Hipoksi ve apneyi önler	171*	29.9	400	70.1
Nazokomiyal enfeksiyon riskini azaltır	131*	22.9	441	77.1
Neonatal morbiditeyi azaltır	154*	26.9	418	73.1
Yenidoğanın dış ortama uyum sağlamasına yardımcı olur	438*	76.6	134	23.4
KB'nın ebeveynler açısından faydaları				
Bebeğin ebeveyne olan güveni artar	492*	86.0	80	14.0
Ebeveyn- bebek arasındaki bağlanmayı güçlendirir	472*	82.5	100	17.5
Annenin emzirmede özgüvenini artırır	411*	71.9	161	28.1
Emzirmeyi kolaylaştırır ve emzirme süresini artırır	345*	60.3	227	39.7
Anne sütünü artırır	353*	61.7	219	38.3
Ebeveynlere eğitim fırsatı yaratır	321*	56.1	251	43.9
Anne/baba ile bebek arasındaki etkileşimin olumlu gelişimine katkıda bulunur	396*	69.2	176	30.8
Babaların bebek bakımına katılımı artar	376*	65.7	196	34.3
Özelde aile sağlığının, genelde toplum sağlığının korunma ve geliştirilmesine katkıda bulunur	301*	52.6	271	47.4
Stres ve anksiyeteyi azaltır	460*	80.4	112	19.6
Kanguru bakımı yapacak ebeveynde aranan koşullar/özellikler				
KB'nı verme konusunda istekli olmak	502*	87.8	70	12.2
KB'ı vermesini engelleyecek ciddi bir hastalığın bulunmaması	399*	69.8	173	30.2
KB sırasında kesinlikle sigara içmemesi	380*	66.5	191	33.5
İyi bir hijyene sahip olmak	447*	78.3	124	21.7
Ekonomik açıdan geliri iyi olmalıdır	101	17.7	471*	82.3
Eşlerin birbiri ile iletişimi iyi olmalıdır	331	57.9	241*	42.1
Uzun süren bir işlem olduğu için ebeveyn çalışmamalıdır	111	19.4	461*	80.6

\*Doğru yanıt verenlerin sayısı.

**Tablo 4. Öğrencilerin kanguru bakımı ile ilgili bilgi puanları**

Kanguru bakımı alt grupları	Bilgi puanları	
	Ortanca	Min.-Maks.
KB uygulama bilgisi puanı	8.0	0-13
KB'nın yenidoğana faydalarına yönelik bilgi puanı	6.0	0-13
KB'nın ebeveyne faydalarına yönelik bilgi puanı	8.0	0-10
KB yapacak ebeveynde aranan koşullara yönelik bilgi puanı	5.0	2-7
Toplam bilgi puanı	28.0	3-42

Araştırmamızda öğrencilerin %71,2'sinin kanguru bakımının tanımını doğru bildiği belirlenmiştir (Tablo 2). Araştırmamıza benzer şekilde, Kurt ve Aytekin (2015)'in yaptıkları çalışmada hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin çoğunluğunun (%68,4) kanguru bakımının tanımını yapabildiği belirtilmiştir.<sup>[12]</sup>

Geleceğin hemşire adayı olan öğrenci hemşireler yenidoğan bakım uygulamalarının kullanılmasında önemli savunuculardır. Öğrenci hemşirelerin kaliteli bakımdan sorumlu olmaları, bilgilerinin geliştirilmesi ve becerilerinin artırılması için lisans eğitimi sırasında yeterli eğitim ve öğretimin sağlanması gerekmektedir.<sup>[13,15]</sup> Araştırmamızda öğrencilerin yaklaşık 1/3'ü kanguru bakımı hakkında bilgi sahibi olduğunu ve bunların

**Tablo 5. Öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri ve kanguru bakımına ilişkin bilgilerinin KB bilgi puanlarına göre dağılımı**

Özellikler	KB toplam bilgi puanı Ortanca (Min.-Maks.)	Test değeri ve p değeri
Eğitim alınan üniversite*		
A	28.0 (3-41)	
B	28.0 (6-42)	KW=5.657; p=0.059
C	27.0 (6-41)	
Cinsiyet		
Kadın	28.0 (3-42)	<b>Z= -5.553; p=0.000</b>
Erkek	23.0 (3-40)	
KB uygulamasını bilme durumu		
Evet	30.0 (6-42)	<b>Z= -6.038; p=0.000</b>
Hayır	26.0 (3-41)	
Kanguru bakımı bilgi kaynakları		
Öğretmenler	30.0 (6-42)	KW=6.351; p=0.096
Arkadaşlar	27.0 (19-39)	
Sağlık çalışanları	25.0 (11-38)	
Medya, kitap, dergi vb.	29.0 (7-40)	
Alınan bilginin yeterliliğinin değerlendirilmesi		
Yeterli	32.0 (6-41)	<b>Z= -5.417; p=0.000</b>
Yetersiz	27.0 (3-42)	
Kanguru bakımını duyduğunuz ders		
Kadın sağlığı ve hastalıkları hemşireliği	30.5 (12-41)	Z= -0.550; p=0.583
Çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliği	30.0 (6-42)	

Z=Man Whitney U Testi; KW=Kruskal Wallis Testi.

yaklaşık olarak yarısı aldığı bilginin yetersiz olduğunu ifade etmiştir (Tablo 1). Araştırmamızın aksine Kurt ve Aytekin (2015)'in yaptıkları çalışmada hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin yalnızca yarısının konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>[12]</sup>

Araştırmamızda, öğrencilerde KB uygulamasını daha önce bilenlerin KB toplam bilgi puanlarının konuyu daha önceden bilmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir. Ayrıca, KB ile ilgili aldığı bilgiyi yeterli gören öğrencilerin bilgilerinin yetersiz gören öğrencilere kıyasla KB bilgi toplam puanlarının daha yüksek ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir. Bununla birlikte, öğrencilerin KB toplam bilgi puanları, bilginin alındığı kaynağa veya derse göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 5). DiMenna (2006) araştırmasında, sağlık çalışanlarının KB eğitimleri ve bilgileri arttıkça KB uygulamasının da arttığını ve rutin uygulama haline geldiğini tespit etmiştir.<sup>[16]</sup> Yapılan araştırmalarda eğitimin, kanguru bakımındaki bilgi ve becerileri artırdığı bildirilmiştir.<sup>[17-19]</sup>

Öğrenci hemşirelerin bilgi düzeyini arttırmalarını sağlamak için eğitim ve öğretim müfredatları içinde KB konularında ders almaları gerekmektedir.<sup>[20]</sup> Ayrıca KB'na yönelik uygulamalarda öğrencilerin beceri geliştirmelerine yardımcı olmaları için, maternal veya yenidoğan kliniklerinde görev yapan hemşireler teşvik edilmelidir. Bu birimlerde görev yapan hemşireler, sü-

rekli eğitim ve öğretim programları, hizmetiçi eğitimler ve sertifikasyon programları bilgi ve yetkinliklerini geliştirilebilirler.<sup>[17,21]</sup> Higman (2015), işe yeni başlayan neonatal hemşireler için KB'nın yeni bir kavram olduğu ve yanıt verenlerin yarısından daha azının bu yöntemi deneyimlediğini ortaya koymuştur.<sup>[22]</sup> Chan ve ark. (2017)'nin yaptıkları sistematik derlemede, hemşirelerin kanguru bakımını başlatmasının önündeki en önemli engellerden birisinin profesyonel eğitim eksikliği olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup>

Araştırmamızda kadın öğrencilerin erkek öğrencilere oranla KB bilgi toplam puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ) saptanmıştır (Tablo 5). Okoh ve Onubogu (2018)'nin Nijeryalı sağlık çalışanlarının bilgi ve tutumlarını araştırdıkları çalışmada, KB bilgi düzeyi açısından kadınların erkeklerden daha yüksek puan aldığı, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.<sup>[24]</sup>

## Sonuç ve Öneriler

Araştırmada, öğrenci hemşirelerin KB ile ilgili bilgi düzeylerinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Erkek öğrencilere oranla kadın öğrencilerin KB toplam bilgi puanları daha yüksek bulunmuştur. Öğrencilerde KB uygulamasını daha önce bilenlerin KB bilgi toplam puanlarının konuyu daha önceden bilmeyenlere kıyasla ve KB ile ilgili aldığı bilgiyi yeterli gören öğrencilerin bilgilerinin yetersiz gören öğrencilere kıyasla KB bilgi toplam puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kanguru bakımı konusu, hemşirelik lisans eğitiminde mesleki derslerde -özellikle Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği dersi ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği dersi kapsamında- anlatılmaktadır. Yenidoğan ve ebeveynler açısından birçok faydası bulunan ve bu faydalı yönleri birçok araştırma ile desteklenen kanguru bakımı uygulamasına derslerde daha fazla yer verilmesi önerilmektedir.

Bunlara ek olarak, hemşirelik öğrencilerinin bilgi düzeyleri, tutumları ve uygulama becerilerini değerlendiren yurt içi ve yurt dışı sınırlı sayıda araştırma vardır. Literatüre katkı sağlanması ve bu konuda farkındalığı arttırmak amacı ile daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmedi.

## Kaynaklar

- World Health Organization. Department of reproductive health and research: Kangaroo Mother Care. A practical guide. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003.
- Ludington-Hoe SM. Kangaroo care as a neonatal therapy. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2013;13(2):73-5.
- Conde-Agudelo, A., Belizán, J. M. and Diaz-Rossello, J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,2011; Issue 3. Art. No.: CD002771.
- Moore, E.R., Anderson, G.C., Bergman, N. and Dowswell, T. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2012; 5(5), CD003519. doi:10.1002/14651858.CD003519.pub3
- Punasanvala PH, Parekh AN, Gohil JR, Pujari S. Kangaroo mother care in Preterm baby receiving assisted respiratory support (CPAP): a case-control trial. *Int J Contemp Pediatr* 2018; 5:1008- 12
- Mori R, Khanna R, Pledge D, Nakayama T. Metaanalysis of physiological effects of skin-to-skin contact for newborns and mothers. *Pediatr Int*. 2010;52(2):161-70.
- Heimann K, Vaessen P, Peschgens T, Stanzel S, Wenzl TG, Orliilowsky T. Impact of skin to skin care, prone and supine positioning on cardiorespiratory parameters and thermoregulation in premature infants. *Neonatal*. 2010;97(4):311-7.
- Pillai-Riddell, R.R., Racine, N.M., Turcotte, K., Uman, L.S., Horton, R.E., Din-Osmun, L., Ahola-Kohut, S., Hillgrove-Stuart, J., Stevens, B. and Gerwitz-Stern, A. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,2011; 16(5):321-30.
- Lemmen. D., Fristedt. P. & Lundqvist. A. Kangaroo care in neonatal context: parents' experiences of information and communication of nurse-patients. *Open Nursing Journal*. 2013; 7:41-48. doi:10.2174/1874434601307010041
- Franck. L.,Axelin, A. Differences in parents, nurses and physicians' views of NICU parent support. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(6): 590-96. <https://doi.org/10.1111/apa.12227>
- Wigert. H., Dellenmark. M. & Bry. K. Strengths and weaknesses of parent-staff communication in the NICU: a survey assessment. *BMC Pediatrics*. 2013; 13(71): 9-15.
- Kurt, F.Y., AYTEKİN, A. Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kanguru bakımı ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*,2015; 4 (1): 5-9. doi: 10.5505/bsbd.2015.25743
- Flynn, A., & Leahy-Warren, P. Neonatal nurses' knowledge and beliefs regarding kangaroo care with preterm infants in an Irish neonatal unit. *Journal of Neonatal Nursing*,2010; 16(5): 221-8. doi:10.1016/j.jnn.2010.05.008
- Ludington-Hoe, S.M. Thirty years of kangaroo care science and practice. *The Journal of Neonatal Nursing*, 2011; 30(5): 357-62.
- Hendricks-Munoz, K.D., & Prendergast, C.C. Barriers to provision of developmental care in the neonatal intensive care unit: neonatal nursing perceptions. *Am J Perinatol*, 2007; 24(2): 71-7. doi:10.1055/s-2006-958156
- DiMenna L. Considerations for implementation of a neonatal kangaroo care protocol. *Neonatal Network*. 2006; 25(6): 405-12.
- Almutairi, W. M., & Ludington-Hoe, S. M. Kangaroo Care Education Effects on Nurses' Knowledge and Skills Confidence. *J Contin Educ Nurs*, 2016; 47(11): 518-24. doi:10.3928/00220124-20161017-11
- Chia P, Sellick K, Gan S. The attitudes and practices of neonatal nurses in the use of kangaroo care. *Australian Journal of Advanced Nursing*. 2006;23(4):20-7.
- Mallet I, Bomy H, Govaert N et al. Skin to skin contact in neonatal care: knowledge and expectations of health professionals in 2 neonatal intensive care units. *Archives de Pediatrie*. 2007;14(7): 881-6.
- Hendricks-Munoz, K. D., & Mayers, R. M. (2014). A neonatal nurse training program in kangaroo mother care (KMC) decreases barriers to KMC utilization in the NICU. *Am J Perinatol*, 2014;31(11): 987-92. doi:10.1055/s-0034-1371359
- Mahramus, T., Penoyer, D. A., Frewin, S., Chamberlain, L., Wilson, D., & Sole, M. L. Assessment of an educational intervention on nurses' knowledge and retention of heart failure self-care principles and the Teach Back method. *Heart Lung*, 2014;43(3):204-12. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.11.012
- Higman, W., Wallace, L.M., Law, S., Bartle, N.C., Blake, K. (2015). Assessing clinicians' knowledge and confidence to perform kangaroo care and positive touch in a tertiary neonatal unit in England using the Neonatal Unit Clinician Assessment Tool (NUCAT). *Journal of Neonatal Nursing*, 2015;21(2):72-82.
- Chan, G., Bergelson, I., Smith, E. R., Skotnes, T., & Wall, S. Barriers and enablers of kangaroo mother care implementation from a health systems perspective: a systematic review. *Health Policy Plan*,2017;32(10):1466-75. doi:10.1093/heapol/czx098
- Okoh, B.A., & Onubogu, U.C. Knowledge and attitude of Nigerian health workers concerning kangaroo mother care. *International Journal of Tropical Disease & Health*, 2018;31(4):1-10.





# Primer Sjögren sendromunda serolojik tetkiklerin tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi

## The evaluation of the biopsy degree and clinical relationship of the seroimmunological tests in the primary sjogren syndrome

✉ Muhammet Limon,<sup>1</sup> ✉ Dilek Tezcan,<sup>1</sup> ✉ Semral Gülcemal,<sup>1</sup> ✉ Sema Yılmaz,<sup>1</sup> ✉ Neriman Akdam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri olmak üzere tüm ekzokrin bezleri etkileyen kronik, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Sjögren sendromu tanısında klinik ve seroimmünolojik testlerden faydalanılır. Klinik bulgulara otoantikor tetkiklerin eşlik etmediği durumlarda minör tükürük bezi biyopsi ile tanı konur. Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında kullanılan otoantikor testlerin minör tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi için yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2016-Aralık 2018 arasında Romatoloji Bilim Dalında yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri 2002 Amerika-Avrupa Konsensüs Kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı alan 40 hasta dahil edildi. Sekonder Sjögren sendromu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** Sjögren sendromu tanısında kullanılan otoantikor testlerden antinükleer antikor(ANA) pozitifliği %77.75, RO-52 pozitifliği %27.5, RF pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 olarak bulundu. Patolojik evre ile RF, RO-52, SS-A, SS-B pozitifliği ve ANA titresi arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Otoantikor testleri negatif saptanan 9 hastaya tükürük bezi biyopsisi ile Sjögren sendromu tanısı konuldu. Göz kuruluğu ile ANA titresi arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında klinik bulgular varlığında minör tükürük bezi biyopsi ile tanının doğrulanması gerektiğini göstermiştir

**Anahtar Sözcükler:** Otoantikor; Primer Sjögren sendromu; tükürük bezi biyopsi.

### Abstract

**Introduction:** Sjögren Syndrome (SS) is a systemic, chronic, autoimmune disease primarily affecting the exocrine glands. Clinical and seroimmunological tests are used in the diagnosis of Sjögren syndrome. The diagnosis of minor salivary gland biopsy is performed if the clinical findings are not accompanied by autoantibody tests. In this study, it was aimed to evaluate the degree of minor salivary gland biopsies and clinical relationship in the seroimmunologic tests used in the diagnosis of primary Sjögren syndrome.

**Methods:** This retrospective study was performed in Department of Rheumatology, between January 2016-December 2018. 40 patients who older than 18 and diagnosed primary Sjögren syndrome according to the 2002 American-European Consensus Criteria were included. Seconder Sjögren syndrome patients were excluded.

**Results:** Among the autoantibody tests used in the diagnosis of Sjögren syndrome, antinuclear antibody(ANA) positivity was 77.75%, RO-52 positivity was 27.5%, RF positivity was 27.5%, SS-A positivity was 25% and SS-B positivity was 10%. There was no correlation between pathologic grade and RF, RO-52, SS-A, SS-B positivity and ANA titer ( $p>0.05$ ). Nine patients with negative autoantibody tests were diagnosed with Sjögren syndrome by salivary gland biopsy. There was no relationship between dry eye and ANA titer ( $p>0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** This study showed that the diagnosis of primary Sjögren syndrome should be confirmed by minor salivary gland biopsy in the presence of clinical findings.

**Keywords:** Autoantibody; Primary Sjögren syndrome; salivary gland biopsy.

Sjögren sendromu özellikle ekzokrin bezleri etkileyen genellikle tükürük ve gözyaşı bezlerindeki fonksiyonel bozukluk nedeniyle ağız ve gözde kalıcı kurulukla ortaya çıkan

sistemik otoimmün bir hastalıktır.<sup>[1,2]</sup> Sjögren sendromu kadınlarda 9 kat sık olarak görülür.<sup>[3]</sup> Hastalık her yaşta görülebilir. Tipik olarak yaşamın 4-6. dekatlarında başlar.<sup>[4]</sup> Hastalığın kli-



nik spektrumu çok geniş olup organ spesifik otoimmün hastalıktan (otoimmün ekzokrinopati) sistemik hastalığa (kas-iskelet, akciğer, böbrek, sinir sistemi tutulumu) kadar uzanır. Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında kullanılan seroimmünolojik tetkiklerin minör tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi için yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 arasında Romatoloji Bilim Dalında izlenen ve 2002 Amerika-Avrupa Konsensüs Kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı alan 40 olgu alındı. Sekonder Sjögren sendromu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Sjögren sendromu tanısında tükürük bezinde lenfosit infiltrasyonunu göstermek için Chisholm sınıflaması kullanıldı. Minör tükürük bezi biyopsisinde 4 mm<sup>2</sup> de 50 ve üzeri lenfosit infiltrasyonu fokus olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre evre 0 negatif, evre 1 hafif, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon olup fokus olmaması, evre 3 bir tane fokus olması ve evre 4 birden fazla fokus olması olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda patolojik evre 2 ve üzeri olan hastalar alındı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 04.09.2019 tarih ve 2019/09 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Temel istatistik veriler bilgisayar ortamında SPSS 21.0 programı kullanılarak elde edildi. Göz Kuruluşunun (Schirmer) ANA titresine göre farklı olup olmadığını test etmek için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Ki-kare testi (Fisher Exact) sonucuna göre patolojik evre ile organ tutulumu arasında ilişki incelendi.

## Bulgular

Tükürük bezi biyopsisi ile primer Sjögren sendromu tanısı konulan 38 kadın, 2 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Erkek hastaların ortalama yaşı 40 (min 26-max 54), kadın hastaların ortalama yaşı 48 (min 28-max 69) saptandı. Hastaların organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde ağız kuruluğu %100, göz kuruluğu %97.5, artralji %45, artrit %2.5, parotit %10, akciğer %7.5, hematolojik %2.5, raynaud fenomen %12.5, lökositoklastik vaskülit %2.5 olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda gastrointestinal ve nörolojik tutulum gözlenmedi. Sjögren sendromunu değerlendirmek için yapılan otoimmün belirteçlerden ANA (Antinükleer antikor) negatif hasta sıklığı %22.5, ANA:1/100 titrede %40, ANA:1/320 titresine %30, ANA:1/640:%2.5, ANA:1/1000 titre sıklığı %5 bulundu. RO-52 pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 bulundu (Tablo 1: Primer Sjögren sendromunda otoantikolar). Primer Sjögren sendromu hastalarının ortalama sedimantasyon değeri: 20 mm/saat (2-54), CRP: 5.95 mg/l (1-25) bulundu. Göz kuruluğu nedeniyle yapılan Schirmer testi ortalama 5 mm (1-10) olarak bulundu (Tablo 2: ANA titresine ve Schirmer test sonuçları). Göz kuruluşunun ANA titresine göre farklı olup olmadığını test etmek için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Testin sonucuna göre ANA titresine göre göz kurulu-

**Tablo 1. Primer Sjögren sendromunda otoantikolar**

Otoantikor	n	%
RF		
Negatif	29	72.5
Pozitif	11	27.5
R052		
Negatif	29	72.5
Pozitif	11	27.5
ANA		
Negatif	9	22.5
1/100	16	40.0
1/320	12	30.0
1/640	1	2.5
1/1000	2	5.0
SS-A		
Negatif	30	75.0
Pozitif	10	25.0
SS-B		
Negatif	36	90.0
Pozitif	4	10.0

**Tablo 2. ANA titresine ve Schirmer test sonuçları**

	Min.-Maks.	Ort.±SS	Medyan
ANA			
Negatif	4.0-5.0	4.89±0.33	5.0
1/100	1.0-10.0	4.94±2.57	5.0
1/320	1.0-10.0	5.08±2.71	5.0
[1/640-1/1000]	3.0-10.0	6.67±3.51	7.0

ğu arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,5$ ). Tükürük bezi biyopsi raporu Chisholm skoru 4 olan hasta %45, skoru 3 olan hasta %42.5, 2 olan hasta %12.5 olarak bulundu. Patolojik evre ile RF, RO-52, SS-A, SS-B pozitifliği ve ANA titresine arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Primer Sjögren sendromu nedeniyle takip ettiğimiz hastalarda solid organ tümörü ve lenfoma tespit edilmedi. Eşlik eden otoimmün hastalık açısından değerlendirildiğinde 4 hastada otoimmün hastalık (1 Ailesel Akdeniz Ateşi, 1 psöriatik artrit, 1 Hashimoto tiroiditi, 1 CREST sendromu) gözlemlendi. Medikal tedavi olarak hidroklorokin %97.5, düşük doz kortikosteroid %10, azatioprin %7.5, siklofosfamid %5 hastada kullanıldığı görüldü. Siklofosfamid ve azatioprin tedavilerinin akciğer tutulumu nedeniyle verildiği gözlemlendi.

## Tartışma

Primer Sjögren sendromu nedeniyle takip ettiğimiz olgularda organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde merkezimizde ağız kuruluğu %100, göz kuruluğu %97.5 ile en sık gözlenen bulgular olarak tespit edildi. Göz kuruluşunu olan değeren-

Tablo 3. ANA ve patolojik evre ilişkisi

	ANA			Toplam	p
	Negatif	[1/100-1/320]	[1/640-1/1000]		
2					
n	0	4	1	5	
%	0.0	0.80	0.20	100.0	
3+					
n	9	24	2	35	0.257
%	25.7	68.6	5.7	100.0	
Toplam	9	28	3	40	

dirme için hastalara schirmer testi uygulandı. Schirmer testi ortalaması 5 mm olarak bulundu. ANA titresi ile göz kuruluğu arasında ilişki bulunmadı. Primer Sjögren sendromu ile yapılmış 114 hastalık seride ağız kuruluğu %94, göz kuruluğu %92, raynaud fenomen sıklığı %23.5, pulmoner tutulum %10.4, periferik sinir sistemi %7.8, otoimmün tiroidit %7.8, vaskülit %2.6 olarak bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Merkezimizde takip edilen hastalarda ağız ve göz kuruluğundan sonra raynaud fenomen %12.5, parotit %10, akciğer %7.5, artrit %2.5, hematolojik %2.5, lökositoklastik vaskülit %2.5, otoimmün tiroidit %2.5 olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda gastro-intestinal ve nörolojik tutulum gözlenmedi.

Primer Sjögren sendromunda tanısında laboratuvar testlerinde pansitopeni, artmış sedimantasyon hızı, hipergamaglobülinemi gözlenir. Sitopeniler en sık normokrom anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak gözlenir. Sjögren sendromunda otoimmün belirteçlerden ANA %59-85, Romatoid faktör %36-74, SS-A %33-74, SS-B %23-52 pozitif saptanır.<sup>[6,7]</sup> Merkezimizde takip edilen hastalarda ANA pozitifliği %77.5 bulundu. RO-52 pozitifliği %27.5, RF pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 bulundu. Primer Sjögren sendromu ile 201 hastalık serisinde interstisyel akciğer hastalığı için risk faktörü olarak ANA pozitifliği, erkek cinsiyet, sigara ve ileri yaş bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Bu çalışmada ANA titresi ile ilgili bir yorum yapılmamış olup pozitif –negatif olarak değerlendirilmiştir. SS-A, SS-B pozitifliği akciğer tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır. Merkezimizde ANA titresi ile organ tutulumu arasında ilişki gözlenmedi.

RF pozitifliği primer Sjögren sendromunda %75-95 arasında değişir.<sup>[9]</sup> Bizim çalışmamızda RF pozitifliği %27.5 olarak bulundu. RF pozitif olan romatoid artritte eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulumun ağır seyredir.<sup>[6,10-12]</sup> Primer Sjögren sendromunda RF pozitifliği glandüler inflamasyonu, ekstraaglandüler tutulum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Merkezimizde izlediğimiz olgularda RF pozitifliğinin organ tutulumu ve patolojik evre ile ilişkisi bulunmadı.

Primer Sjögren sendromunda böbrek tutulumu olarak proteinüri, distal renal tübüler asidoz, glomerulonefrit, interstisyel nefrit gözlenebilir. Merkezimizde takip edilen hastalarda renal tübüler asidoz, glomerulonefrit gözlenmedi.

Sjögren sendromunun tanısında minor tükürük bezi biyopsisi

ve oral tutulumunun değerlendirilmesinde tükürük bezi sinigrafisi, sialografi, tükürük akım hızından yararlanılır. Tükürük bezi biyopsi ile tanı konulan 290 hastanın verileri incelendiğinde tükürük bezi biyopsisinin sensitivitesi %86.57, spesifitesi %97.43 bulunmuştur.<sup>[13]</sup> Merkezimizde takip edilen hastalardan ANA negatif 9 hastaya (%25) tükürük bezi biyopsi ile Sjögren sendromu tanısı konulduğu gözlemlendi. Bu nedenle klinik olarak Sjögren sendromu düşünülen hastalarda doku tanısı ile tanı doğrulanmalıdır. ANA titresi ile patolojik evre ve organ tutulum arasında ilişki bulunmadı (Tablo 3: ANA ve patolojik evre ilişkisi).

Sjögren sendromunda lenfoma sıklığı 14 kat artmıştır.<sup>[14]</sup> Lenfopeni, ani başlayan lökopeni, RF pozitifliğinin kaybı, düşük kompleman düzeyi, kriyoglobülinemi, monoklonal gamopati, hipergamaglobülinemi varlığında lenfoma riski artmıştır. Devam eden parotis bezi şişliğinde ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Merkezimizde takip edilen hastalarda lenfoma gözlenmedi.

Sjögren sendromunda sikka belirtilerinin tedavisi semptomatiktir. Islaklığı artıran ürünler (sakız, suni gözyaşı) kullanılabilir. Rezidüel tükürük bezi olan hastalarda oral pilokarpin ve sevimelin kullanılabilir.<sup>[15]</sup> Spesifik organ tutulumu olduğu şiddetli ekstaglandüler tutulumlarda genellikle glukokortikoidler ve immünsüpresif ajanlar kullanılabilir. Artralji, yorgunluk ve miyalji semptomları olan vakalarda hidroklorokin kullanılabilir.<sup>[16]</sup> Orta dereceli ekstaglandüler tutulumu olan vakalarda (artrit, kutanöz purpura, şiddetli olmayan periferik nöropati) 0,5 mg/kg prednizolon yeterli olabilir. İç organ tutulumu olan vakalarda (alveolit, glomerulonefrit, şiddetli nörolojik tutulum) prednizolon ile birlikte immünsüpresif ajanların (siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil) kombinasyonu önerilir.<sup>[17-20]</sup> Merkezimizde takip edilen hastalarda medikal tedavi olarak hidroklorokin %97.5, düşük doz kortikosteroid %10, azatioprin %7.5, siklofosfamid %5 hastada kullanıldığı görüldü. Siklofosfamid ve azatioprin tedavilerinin akciğer tutulumu nedeniyle verildiği gözlemlendi.

Kontrollü çalışmalarda primer Sjögren sendromunda anti-TNF tedavilerin etkili olmadığını desteklemektedir.<sup>[21]</sup> B hücrelerini hedef alan ajanlarla tedavi olarak rituksimabın bazı ekstaglandüler tutulumları (vaskülit, akciğer tutulum, nöropati, glomerulonefrit, artrit) iyileştirdiği gözlenmiştir.<sup>[22]</sup>

## Sonuç

Primer Sjögren sendromu tanısı klinik ve laboratuvar tetkiklerin değerlendirilmesi ile konulur. Otoimmün testlerin negatif saptandığı ama klinik olarak Sjögren sendromu düşünülen hastalarda tükürük bezi biyopsi ile tanı doğrulanmalıdır.

## Kısıtlılık

Biyopsi ile tanı konulan hasta olması nedeniyle hasta sayısı azdır. Böbrek, nörolojik ve gastrointestinal tutulumu olan hasta olmaması nedeniyle seroimmünolojik testler ve klinik ilişkisi hakkında yorum yapılmadı.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmişlerdir.

## Kaynaklar

- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):347-54.
- Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):423-7.
- Bowman S. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27(1\_suppl):32-5.
- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P, Venetsanopoulou A, Siozos C, Drosos A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology*. 2005;45(2):187-91.
- Lee K-A, Kim K-W, Kim B-M, et al. Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Clinical oral investigations*. 2018:1-9.
- Bournia V-K, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(1-2):15-26.
- Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(2):196-206.
- Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(4):2108.
- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*. 2013;35(6):727-34.
- Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV. Rheumatoid arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13(6):698-704.
- Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2013;53(5):839-44.
- Lim SA, Nam S, Kwok S-K, Park S-H, Chung S-H. Serologic markers are associated with ocular staining score in primary Sjögren syndrome. *Cornea*. 2015;34(11):1466-70.
- Gioielli RA, Santos MC, Serrano ÉV, Valim V. Clinical characteristics and biopsy accuracy in suspected cases of Sjögren's syndrome referred to labial salivary gland biopsy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):30.
- Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1151-6.
- Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1293-300.
- Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *The American journal of medicine*. 1988;85(4):62-7.
- Price E, Rigby S, Clancy U, Venables P. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(5):896-9.
- Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho J, Saldiva P, De Carvalho C. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(3):794-9.
- Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(5):640-6.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
- Tzioufas A, Goules A. Limited efficacy of targeted treatments in Sjögren's syndrome: why? *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(3):27.
- Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(3):351-7.



# Lökositoklastik vaskülitli hastaların demografik, etyolojik ve klinik özellikleri tek merkez deneyimi

## Demographic, etiological and clinical characteristics of patients with leukocytoclastic vasculitis single center experience

Dilek Tezcan, Muhammet Limon, Semral Gülcemal, Sema Yılmaz

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı, Konya, Turkey

### Özet

**Amaç:** Lökositoklastik vaskülit, primer deri tutulumu ile seyreden, esas olarak post kapiller venülleri etkileyen bir küçük damar vaskülit formudur. Etiyolojide ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli nedenler yer almaktadır. Ancak olguların bir kısmında neden saptanamamakta ve bu olgular idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Klinik olarak özellikle alt ekstremitelerde sınırlı palpe edilebilen purpuralar ile karakterize olup, nadiren yaygın tutulum da gözlenebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde lökositoklastik vaskülit tanısı almış hastalarda etyolojik faktörler, demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2018 - Nisan 2019 arasında Romatoloji Bilim Dalında 2012 Uluslararası Chapel Hill Toplantısına göre lökositoklastik vaskülit tanısı konulan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi bilgileri retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek elde edildi.

**Bulgular:** Kırk hastanın (25 kadın, 15 erkek) yaş ortalaması  $48.02 \pm 19.9$  olduğu tespit edildi. Kutanöz lezyonlar en sık alt ekstremitelerde yerleşimli, palpe edilebilen purpurik papül-plaklar şeklindeydi ve lezyonlara en sık eşlik eden semptomun kaşıntı olduğu saptandı. Hastaların %37.5'inde herhangi bir etyolojik neden saptanamamasına karşın, kalan hastaların %25'inde enfeksiyon ve/veya ilaç kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastaların % 37.5'ine malignite ve romatizmal hastalık eşlik ediyordu. Sistemik kortikosteroidler en sık tercih edilen tedavi seçeneğiydi.

**Sonuç:** Lökositoklastik vaskülit çoğunlukla ilaçlar ve enfeksiyon tarafından tetiklenen, malignite ve romatolojik hastalıkların da eşlik edebileceği iyi seyirli, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Altta yatan etiyolojinin belirlenmesi tedavide önemli bir basamak olmakla birlikte sistemik kortikosteroidler de etkin bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Sözcükler:** Lökositoklastik vaskülit.

### Abstract

**Introduction:** Leukocytoclastic vasculitis is a small vessel vasculitis form which primarily affects the post capillary venules with primary skin involvement. Various causes such as drugs, infections, malignancies, systemic inflammatory diseases are included in etiology. However, some of the cases cannot be detected and these cases are evaluated as idiopathic. Clinically, it is characterized by limited palpable purpura at the lower extremities, and rarely a widespread involvement. In this study, we aimed to determine the etiologic factors, demographic and clinical characteristics of patients with leukocytoclastic vasculitis in our clinic.

**Methods:** Forty patients with leukocytoclastic vasculitis were included in the study between January 2018 and April 2019 according to the 2012 International Chapel Hill Meeting in the Department of Rheumatology. Epidemiological, clinical, laboratory findings and treatment information of the patients were obtained by examining the file records.

**Results:** Forty patients (25 females, 15 males) were found to have a median age of  $48.02 \pm 19.9$ . Although no etiologic factor was found in 37.5% of the patients, 25% of the remaining patients had a history of infection and/or drug use, 37.5% of the patients were accompanied by malignancy and rheumatic disease. Systemic corticosteroids were the most commonly used treatment options.

**Discussion and Conclusion:** Leukocytoclastic vasculitis is a well-functioning, self-limiting disease that can be accompanied by drugs and infection, malignancy and rheumatologic diseases. Defining the etiologic cause is an important step to therapy, while systemic corticosteroid are an effective therapeutic choice.

**Keywords:** Leukocytoclastic vasculitis.



Aynı zamanda "aşırı duyarlılık vaskülit" olarak da bilinen lökositoklastik vaskülit (LCV), kutanöz küçük damar vaskülitine, özellikle de dermal postkapiller kılcak damarların vaskülitine verilen histopatolojik bir tanıdır.<sup>[1]</sup> Patogenezinde antijene karşı gelişen immünolojik yanıtı bağlı oluşan immün komplekslerin damar duvarında yaptığı vasküler hasar yer alır. Bu immünolojik yanıtı çeşitli antijenler oluşturabilir. LCV vakalarının yaklaşık yarısı idiyopatik olmasına rağmen, çeşitli faktörlerle tetiklenebilir. Bu faktörler; enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, kimyasallar, sistemik hastalıklar ve neoplastik hastalıklardır. İdiyopatik etyolojinin yanı sıra, enfeksiyonlar ve ilaçlar en yaygın tetikleyicilerdir. Klinik olarak özellikle alt ekstremitelerde sınırlı palpe edilebilen purpuralar ile karakterize olup, nadiren yaygın tutulum da gözlenebilmektedir. Genellikle % 90'ında birkaç hafta veya ay içinde kendi kendini sınırlayarak gerileyen tek bir döküntü atağı görülür. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik olup bazen ağrı, yanma ve kaşıntı hissi eşlik edebilmektedir. Hastalığın akut döneminde ateş, karın ağrısı, kilo kaybı, artralji, artritis, miyalji, halsizlik gibi sistemik semptomlar döküntülere eşlik edebilir. Lökositoklastik vaskülitte şüpheleniliyorsa tercihen lezyonun başlangıcındaki ilk 24 ile 48 saat içinde biyopsi yapılmalıdır. Temel histopatolojik bulgular; kutanöz postkapiller venüllerde perivasküler nötrofilik infiltrasyon ile birlikte damar duvarında ve çevresinde fibrinoid depolanma, endotelial şişme ve eritrosit ekstrasvazyonudur. Çoğu hasta kısa süreli kullanılan oral kortikosteroidler ile etkin bir şekilde tedavi edilmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, LCV tanısı almış 40 hastanın klinik ve demografik özelliklerini, muhtemel etyolojik faktörleri ve tedavi seçeneklerini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2018–Nisan 2019 arasında Romatoloji Bilim Dalında 2012 Uluslararası Chapel Hill Toplantısına göre lökositoklastik vaskülit tanısı konulan 40 hasta dahil edildi. LCV'li hastalar ile ilgili verilere, hasta dosyaları ve tıbbi kayıtlar geriye dönük incelenerek ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş, hastalık süresi, yerleşim yeri ve tipi, semptomların ve deri dışı bulguların varlığı, muhtemel etyolojik faktörler, laboratuvar bulguları ve tedavi seçenekleri kaydedildi. Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 21.0 kullanılarak analiz edildi. Veriler, ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 40 hastanın 25 (%62.5)'si kadın ve 15 (%37.5)'i erkekti. Hastaların yaşları 19–83 yıl arasında olup ortalama 48.02±19.9 yıl olarak belirlendi. LKV'nın başvuru mevsimi olarak en sık ilkbahar (n: 16) sonbahar (n:10) (%65), en az görüldüğü mevsim olarak yaz ayları (n: 7) ve kış ayları (n: 6) (%35) olduğu görüldü. Hastaların 22'inde (%55) özgeçmişte herhangi bir özellik yoktu. Diabetes mellitus ve hipertansiyon ise en sık eşlik eden hastalıklardı. Hastalar etyolojik faktörler açısından sorgulandığında 15 hastada (%37.5) herhangi bir neden tespit edilemedi. Hastalığın başlamasından önce 10 (%25) olguda geçirilmiş enfeksiyon ve/veya ilaç kullanımı

**Tablo 1. Lökositoklastik vaskülit vakalarının özellikleri**

	n (sayı)	% (oran)
Kadın	25	62.5
Erkek	15	37.5
İdiyopatik	15	37.5
Eşlik eden enfeksiyonlar	10	25
İlaç kullanma öyküsü	4	10
Eşlik eden malignite	4	10
Eşlik eden romatizmal hastalıklar	11	27.5
ESR ve CRP yüksekliği	31	51.7

\*ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C- reaktif protein.

öyküsü mevcuttu. Hastaların 15 (37.5) olguda malignite ve romatizmal hastalık eşlik ediyordu. Romatizmal hastalık olarak, Ailesel Akdeniz Ateşi (n: 3), Sjögren sendromu (n: 3), ankilozan spondilit (n: 2), relapsing polikondrit (n: 2) ve romatoid artritis (n: 1) birlikteliği yer almaktaydı. Dört hastada daha önce tanı almış eşlik eden malignite mevcuttu. Bunlar meme kanseri (n: 1), lösemi (n: 1), bazal hücreli kanser (n: 1) ve tiroid papiller kanser (n: 1) di. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Ortalama hastalık süresi 10–14 gündü. Lezyonların yerleşim yeri olarak en sık alt ekstremitede lokalize idi. Klinik olarak hastalar en sık palpabl purpurik papül ve plaklar ile başvurmuştu. Hastaların hiçbirinde püstül, dijital nekroz, livedo retikularis ve retiform purpura izlenmemiştir. Hastaların tanısı histopatolojik inceleme ile desteklendi.

Lezyonlara eşlik eden semptomlar ele alındığında ise hastaların 20'si (%50) herhangi bir semptom tariflemeyen, geri kalan hastalar kaşıntı ve yangı hissi, ateş ve eklem ağrısı tarifliyordu.

En sık tespit edilen anormal laboratuvar parametresi 31 hastada (%51.7) izlenen sedimentasyon ve CRP yüksekliği idi. Çalışmamıza dahil edilen LCV hastaların özellikleri sunulmuştur (Tablo 1). Hastaların hepsinde ANCA negatif ve kompleman düzeyleri normaldi. Değerlendirilmeye alınan diğer laboratuvar tetkiklerinde ise önemli bir patolojik bulgu saptanmadı.

Hastalara lokal tedavi ile birlikte oral kortikosteroid tedavisi verildi. Hastaların tamamı tedaviden yanıt aldı. Bir hastada nöks görüldü diğer hastalarda izlemde yeni bir atak saptanmadı.

## Tartışma

Kutanöz lökositoklastik vaskülit romatoloji pratiğinde en sık rastlanan vaskülit olarak dikkati çekmektedir.<sup>[1]</sup> Kutanöz lökositoklastik angiit terimi, 1994 yılında Uluslararası Chapel Hill Consensus Konferansı (CHCC) tarafından, cildi etkileyen vaskülitleri, tanımlamak için önerildi. LCV tanısı alan hastalar, 2012 Revize International CHCC Vaskülitlerin İsmiendirilmesine göre kutanöz lökositoklastik angiit, tek organlı vaskülit başlığı altında yer almaktadır.<sup>[2]</sup> Bu sınıflandırmada, kutanöz lökositoklastik vaskülit, genellikle derinin iç organlarını koruyan ve genellikle ilaca maruz kalmayı veya enfeksiyonu izleyen

immün kompleks aracılı küçük damar vaskülitine atıfta bulunan klinik bir terimdir.<sup>[3]</sup> LCV 'ten şüpheleniliyorsa, deri lezyonlarının başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde biyopsinin yapılması önemlidir.<sup>[1]</sup> LCV'de temel histopatolojik bulgular, ışık mikroskopunda eritrosit ekstrasvazyonu, lökositoklazi, damar çevresinde fibrinoid nekrozdur. İmmunfloresanda IgG, IgM, IgA, C3, C4, fibrin birikimi izlenir.<sup>[4]</sup> Nötrofillerin LCV'nin erken evresinde önemli bir patogenetik rol oynadığı iyi bilinmektedir. T helper hücreler ve granzim B, LCV'nin enflamatuar prosesinde rol oynuyor gibi görünmektedir.<sup>[5]</sup>

Kutanöz LCV'li olguların neredeyse yarısı idiyopatik olsa da, diğer yarısı ilaçlar, enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar, solid tümörler, bağ dokusu hastalıkları ve inflammatuar hastalıklar ile ilişkilidir.<sup>[6-8]</sup> Bağ doku hastalıkları (sistemik lupus erimatosus, dermatomyozit ve Sjogren sendromu), inflammatuar barsak hastalığı, Behçet hastalığı ve romatoid artrit dahil olmak üzere sistemik hastalıklar lökositoklastik vaskülitte gösterilmiştir.

Son zamanlarda, ilaçlar ve hafif enfeksiyonların, LCV'nin etyolojisinde sırasıyla %25 ve %10'undan sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>[9-11]</sup> Ayrıca bu hastalarda enfeksiyonlardan en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) varlığı bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Hastalığın özellikle bahar aylarında görülmesi, etyolojisinde rol oynadığı düşünülen ÜSYE'nun bu mevsimlerde artış göstermesi göz önüne alındığında, bahar mevsiminin öne çıkması anlamlı olarak değerlendirildi.<sup>[13]</sup> Çalışmamızda LCV olgularının çoğu (%37.5) idiyopatik olup literatür ile uyumluydu. LCV'nin nedensel ajanları olarak ilaçlardan (%10) daha fazla enfeksiyonlar (%25) saptandı.

Terapötik ve tanısıl ilaçlar, vaskülit cilt lezyonlarının yaklaşık %10'unu oluşturur.<sup>[11]</sup> İlaçlar ile tetiklenen vaskülit, tipik olarak ilacın başlamasından sonraki 7 ile 21 gün içinde başlar. LCV'e yol açan ilaçlar arasında antibiyotikler, nonsteroid antiinflammatuar ilaçlar, allopürinol, tiyazidler, insülin, retinoidler, hidantoinler yer almaktadır.<sup>[13-15]</sup> İlaç olarak en sık antibiyotikler LCV etyolojisinde rol oynarlar. Bizim çalışmamızda 10 hastada sadece enfeksiyon, 4 hastada ise ilaç ve enfeksiyon birlikteliği lökositoklastik vaskülit nedeni olarak tespit edildi.

LCV, maligniteler ile ilişkili olabilir ve paraneoplastik bir sendrom gibi davranabilir. Genellikle, vaskülit hematolojik maligniteler ile ilişkilidir. Vaskülitin malignite tanısından önce, sonra veya aynı anda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.<sup>[16,17]</sup> En sık eşlik eden solid organ maligniteleri; akciğer kanseri, prostat kanseri, meme kanseri, kolon kanseri ve böbrek kanseridir.<sup>[16-18]</sup> Paraneoplastik vaskülit gelişiminin altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. En popüler teori, vaskülitin, tümör antijenlerine karşı gelişen immünokomplekslerin damar endoteline zarar vermesi nedeniyle gelişmesidir.<sup>[18,19]</sup> Ek olarak, malignitelerin kan viskozitesini arttırdığı ve bunun sonucunda immünokomplekslerin endotele zarar verme süresinin uzadığı bildirilmiştir.<sup>[19]</sup>

Birçok çalışmada, maligniteye eşlik eden vaskülit, maligniteyi tedavi etmek için kullanılan ajanlarla ilişkilidir. Tamoksifen, anastrozol, etoposid, erlotinib ve capecitabine literatürde yer alan ajanlardır. Yine, bu hastalarda immün baskılanmaya bağlı

subklinik enfeksiyonlar da vaskülitte neden olabilir.<sup>[20,21]</sup> Fain ve ark. malignite eşliğinde vaskülit tanısı konan 60 hastayı incelemişler ve 22 hastada solid organ malignitesi ve 38 hastada hematolojik malignite bulmuşlardır.<sup>[17]</sup> Solans-Laque ve ark. çalışmalarında solid tümörlere eşlik eden vaskülitli 15 olgu bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup> Çalışmamızda LCV teşhisi konan 4 hastanın daha önce malignite tanısı mevcuttu. Hastaların üçünde solid organ maligniteleri meme kanseri, bazal hücreli kanser, tiroid papiller kanseri mevcuttu. Bir hastada ise akut lenfositik lösemi eşlik eden hematolojik malignite idi. Tai ve ark.'nın yaptığı çalışmada LCV etyolojisi en sık idiyopatik iken, Martinez-Taboada, Sahin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilaçlar, Gyselbrecht ve ark.'nın yaptığı çalışmada enfeksiyonlar, Jessop ve ark.'nın çalışmasında streptokokal enfeksiyonlar, Blanco ve ark.'nın, Ekenstam ve ark.'nın çalışmasında ise kollajen vasküler hastalıklar en sık neden olarak tespit edilmişti.<sup>[13,22-27]</sup> Bizim çalışmamızda ise lökositoklastik vaskülit etyolojisinde birinci sırada (37.5) idiyopatik olgular yer almaktaydı. Onu sırasıyla romatizmal hastalıklar, enfeksiyon, ilaçlar ve malignite izlemekteydi.

LCV her yaşta ve her iki cinsiyette de görülür; ancak, genellikle kadınlarda ve 40 yaş civarında daha sık görülür. Çalışmamız literatür ile uyumluydu. LCV'in deri bulguları genellikle tetikleyici olaydan yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar. LCV'li hastalarda lezyonlar en sık alt ekstremiteye yerleşir. Bunun nedeni olarak hidrostatik basınç ve damar bifürkasyonunda türbülans akım gösterilmektedir. Lezyonlar daha az sıklıkta üst ekstremitte, baş-boyun ve gövdeyi de tutabilmektedir. Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak lezyonlar en sık alt ekstremiteye yerleşmişti. Genellikle iki taraflı palpabl purpura olarak başlayan lezyonların yanı sıra maküler, ürtiker benzeri plak şeklinde, vezikülobüllöz, hemorajik ve nekrotik lezyonlarda görülebilir.<sup>[6]</sup> Tek taraflı ve lokalize lezyonlar nadirdir. Lezyonların boyutu 1 mm ile 1 cm arasında değişmektedir. Lezyonlar aynı anda ortaya çıkabilir veya farklı aşamalarında lezyonlara neden olabilir. Lezyonlar asemptomatiktir ancak kaşıntı, yanma veya yanma olabilir. Ancak purpura tüm lezyonlara sıklıkla eşlik eder. Vakalarının %90'ı, başlangıçtan itibaren haftalar veya aylar içinde kendi kendini sınırlar, kalan %10'u ortalama 2-4 yıl kronik hastalık şeklinde seyreder. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde döküntü en sık alt ekstremitte palpabl purpurik papül ve makül şeklinde görülmüştü.

LCV' de ekstrakutanöz bulgular nadir değildir. LCV ile belirtilen sistemik semptomlar düşük dereceli ateş, halsizlik, kilo kaybı, miyaljiler ve eklem ağrılarıdır. Sais ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %41.4'ünde kaşıntı, %30'unda ağrı eşlik etmekteydi. Hastaların %36.7'sinde ise eklem ağrısı en sık tespit edilen deri dışı bulguydu.<sup>[28]</sup> Bizim çalışmamızda ise %45 hastada lezyonlar asemptomatikti, %25 hastada kaşıntı mevcuttu. En sık eşlik eden deri dışı semptom olan eklem ağrısı on hastada tespit edilmişti. Yirmi dokuz hastada ise deri bulguları dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı.

LCV tanısı konan hastalar için etyoloji ve sistemik tutulumun belirlenmesi önemlidir.<sup>[12,29]</sup> Rapor edilen çalışmalarda, yüksek sedimentasyon hızı (ESR), hastaların %50'sinden fazlasında

LCV'ye eşlik eder ve sistemik bir hastalık olduğunu gösterebilir. Sais ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lökositoz, trombositoz ve sedimentasyon yüksekliği sistemik tutulum ile korele olarak bulunmuştu. Ancak, Şahin ve ark. ile Tai ve ark.'nın çalışmalarında ESR en sık rastlanan patolojik laboratuvar bulgusu olmasına rağmen, yüksek ESR ile sistemik tutulum arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>[22,24,28]</sup> Çalışmamızda en sık görülen patolojik laboratuvar bulguları %65.3 bulunan ESR ve CRP yüksekliği idi. Bununla birlikte, ESR, lökositoz veya yüksek CRP ile sistemik tutulum arasında bir bağlantı bulunamadı.

İlaç ve enfeksiyon kaynaklı vaskülit, rahatsız edici ilacın kesilmesine ve enfeksiyonun tedavisine yanıt verir. Hafif vakalar alt ekstremitelere elevasyonu, istirahat, kompresyon çorapları gibi destekleyici önlemlerle ve diğer vaskülitik sendromlarda olduğu gibi antihistaminikler, pentoksilfilin, dapson, kolşisin veya NSAID'ler ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, terapötik etkinlikleri tartışmalıdır. Cilt lezyonları geniş olduğunda düşük doz kortikosteroidler gerekebilir. LCV'de sitotoksik ajanlara genellikle ihtiyaç duyulmaz. İdiyopatik veya kronik vakalarda, metotreksat, mikofenolat mofetil (MMF), azatiyoprin, siklofosfamid ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) gibi bazı steroid koruyucu ilaçlar verilebilir. El-Reshaid ve ark. kısa süre önce, yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid ile tedavisinden sonra nükseden ve hatta bunlardan biri MMF alındıktan sonra tekrarlayan, iki lökositoklastik anjiltli hasta bildirdi. Her iki durumda da, rituksimab klinik iyileşmeye yol açtı.<sup>[6,30,31]</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak, bizim çalışmamız da literatür verileri ile uyumlu olarak lökositoklastik vaskülitin daha sık kadınlarda görülen, iyi seyirli, sıklıkla idiyopatik alt ekstremitelerde palpabl purpurik papüller ile karşımıza çıkan bir dermatoz olduğu bilgisini desteklemiştir. Bir hasta biyopside LCV'yi gösteren aşikar purpura ile başvurduğunda, hasta çeşitli nedenler ve ilişkili durumlar açısından değerlendirilmelidir. Sistemik tutulum olabilmekle birlikte hastaların çoğunda kendi kendini sınırladığı ve kısa süreli kullanılan oral kortikosteroidler ile etkin bir şekilde tedavi edildiği izlenmiştir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Goeser MR, Laniosz V, Wetter DAJAjocd. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. 2014;15(4):299-306.
- Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013;65(1):1-11.
- Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, et al. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. 2014;54(1):77-82.
- Stone JH, Noursari HCJCoir. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. 2001;13(1):23-34.
- Gambichler T, Kulik MA, Skrygan M, Rooms I, Höxtermann SJAiD, Alergologii APDi. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: the role of lymphocytes and related immune markers. 2017;34(4):299.
- Cakiter AU, Kucuk OS, Ozkaya DB, Topukcu B, Onsun NJAiD, Alergologii APDi. Demographic characteristics, aetiology, and assessment of treatment options in leukocytoclastic vasculitis. 2017;34(2):104.
- Haehn DA, Patel A, Youngberg G, Gonzalez-Estrada AJBcr. Ceftriaxone-induced leucocytoclastic vasculitis. 2019;12(4).
- Li X, Xia J, Padma M, Ma Z, Tian YJJoep. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis as the first manifestation of malignant syphilis coinfecting with HIV. 2019.
- Martínez MJM, Sánchez DP, Martínez EP, Martínez AH, González MMJRC. Leukocytoclastic Vasculitis and Infection. Report of a Case. 2017;13(5):297-8.
- Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Leguy-Sequin V, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients. 2016;95(28).
- Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, et al. An aetiological & clinicopathological study on cutaneous vasculitis. The Indian journal of medical research. 2012;135:107-13.
- Pastuszcak M, Celińska-Löwenhoff M, Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Musiał JJM. Clinical study on single-organ cutaneous small vessels vasculitis (SoCSVV). 2017;96(12).
- Sahin EB, Hapa A, Elçin G, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. Lökositoklastik Vaskülit: 60 Hastanın Geriye Dönük Analizi/Leukocytoclastic Vasculitis: Retrospective Analysis of 60 Patients. 2011;5(4):85.
- Brown K, Martin J, Zito SJJomcr. Severe leukocytoclastic vasculitis secondary to the use of a naproxen and requiring amputation: a case report. 2010;4(1):204.
- Doyle MK, Cuellar MLJEoods. Drug-induced vasculitis. 2003;2(4):401-9.
- Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres MJTJor. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. 2008;35(2):294-304.
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parlès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. 2007;57(8):1473-80.
- González-Gay MA, Garcia-Porrua C, Salvarani C, Hunder GJC, rheumatology e. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. 2000;18(3):305-8.
- Wooten MD, Jasin HE, editors. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. Seminars in arthritis and rheumatism; 1996: Elsevier.
- Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. 2013;92(6):331.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RSJM. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. 1988;67(4):220-30.
- Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RIJAjod. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. 2006;47(2):92-6.
- Martinez-Taboada VM, Blanco R, Miguel Garcia-Fuentes M, Vicente Rodriguez-Valverde MJTAjom. Clinical features and outcome of



- 95 patients with hypersensitivity vasculitis. 1997;102(2):186-91.
24. Gyselbrecht L, De FK, Ongenae K, Naeyaert J, Praet M, Veys EJC, et al. Etiological factors and underlying conditions in patients with leucocytoclastic vasculitis. 1996;14(6):665-8.
  25. Jessop SJR. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. 1995;34(10):942-5.
  26. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes MJM. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. 1998;77(6):403-18.
  27. af Ekenstam E, Callen JPAod. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. 1984;120(4):484-9.
  28. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyrí JJAoD. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. 1998;134(3):309-15.
  29. Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Leguy-Sequin V, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: A retrospective study in 112 patients. *Medicine*. 2016;95(28):e4238.
  30. El-Reshaid K, Mada JPJCrid. Rituximab therapy for severe cutaneous leukocytoclastic angiitis refractory to corticosteroids, cellcept and cyclophosphamide. 2013;5(1):115-9.
  31. Erturan İ, Ceyhan am, Meriç G, Kazanoğlu OO, Akkaya vb, Başak Py, et al. Kutanöz Küçük Damar Vaskülitli 50 Olgunun Retrospektif Analizi. 2013;23(2):39-45.



# Pediatric calcium stones in potassium citrate and potassium citrate/magnesium treatments: a comparison

## Comparison of potassium citrate and magnesium treatments in pediatric patients with urolithiasis

Ahmet Midhat Elmacı,<sup>1</sup> Muhammet İrfan Dönmez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çocukluk çağı taş hastalığında en sık görülen taş tipi kalsiyum taşlarıdır ve genellikle alta yatan metabolik bir anormalliğe bağlı görülür. Kalsiyum taşlarının tedavisinde potasyum sitrat sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada kalsiyum taşı tanısı ile takip edilen ve hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüriye ek olarak hipomagnezürisi olan çocuklarda potasyum sitrat tedavisi ile potasyum sitrat ve magnezyum kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığı tanısı ile takip edilen hasta dosyaları geriye dönük incelendi. Metabolik taramada hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri (biri veya birden fazlası) anormalliklerine ek olarak hipomagnezürisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hiperürükozüri, primer hiperokzalüri, sistinüri ile başlangıç taş boyutu  $\leq 3$  mm ve 2 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavide sadece potasyum sitrat kullanan grup ile potasyum sitrata ek olarak magnezyum tedavisi ilave edilen grup arasında tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları, taş düşürme oranları ve tedavi süreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya potasyum sitrat kullanan 14 hasta (grup I) ile potasyum sitrat ve magnezyum kullanan 15 hasta (grup II) olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Grup I'de 9 kız ve 5 erkek, (yaş ortalaması  $9.3 \pm 4.3$  yıl), grup II'de ise 7 kız ve 8 erkek (yaş ortalaması  $7.0 \pm 3.9$  yıl) mevcuttu. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Tedavi süreleri açısından iki grup arasında fark bulunmadı (grup I,  $3.2 \pm 1.2$  ay vs. grup II,  $3.1 \pm 1.4$  ay,  $p = 0.872$ ). Tedavi öncesi taş boyutları grup I'de ortalama  $5.2 \pm 1.6$  mm, grup II'de  $5.1 \pm 0.9$  mm iken, tedavi sonrası grup I'de  $3.4 \pm 1.3$  mm, grup II'de  $4.6 \pm 1.6$  mm idi. Tedavi sonrası taş düşürme grup I'de 2 hastada (%14.3), grup II'de ise 5 hastada (%33.3) gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları ile taş düşürme oranları açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Kalsiyum taşlarında risk faktörlerine (hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri) eşlik eden hipomagnezürinin tedavi edilmesi kısa dönemde çocukluk çağı taş hastalığında etkili bulunmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek taşı; çocuk; hipomagnezürisi; potasyum sitrat; ürolitiazis.

### Abstract

**Introduction:** Calcium stones are the most common stones observed in pediatric population and they are generally a consequence of an underlying metabolic problem. Potassium citrate is the standard treatment for pediatric calcium stone formers. In this study, we aimed to evaluate the effects of oral magnesium added to potassium citrate treatment for pediatric urolithiasis patients who have hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia.

**Methods:** Retrospective chart review was conducted for pediatric patients with urolithiasis. Patients identified with hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia (one or more) were included. Patients with hyperuricosuria, primary hyperoxaluria, cystinuria and those with stones  $\leq 3$  mm as well as under 2 years of age were excluded. Outcomes related to urinary stone disease such as stone size, spontaneous passage and duration of treatment were compared between patients receiving potassium citrate only versus potassium citrate and magnesium.

**Results:** There were 14 patients in potassium citrate arm (group I) while there were 15 patients who received potassium citrate and magnesium (group II). There were 9 girls and 5 boys with mean age of  $9.3 \pm 4.3$  years and there were 7 girls and 8 boys with a mean age of  $7.0 \pm 3.9$  in group II. No difference was observed in terms of gender and age ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between groups with regard to duration of treatment (group I,  $3.2 \pm 1.2$  months vs. group II,  $3.1 \pm 1.4$  months,  $p = 0.872$ ). Mean stone size before treatment was  $5.2 \pm 1.6$  mm in group I and  $5.1 \pm 0.9$  mm in group II. Mean stone size after treatment was  $3.4 \pm 1.3$  mm in group I while it was  $4.6 \pm 1.6$  mm in group II showing no difference between pre and post treatment. Spontaneous stone passage was observed in 2 patients (14.3%) in group I whereas urinary stones were spontaneously passed in 5 patients (33.3%) in group II. However, it did not reach to statistically significant level between groups.

**Discussion and Conclusion:** Treatment of hypomagnesuria with oral magnesium in pediatric patients with hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia does not change the outcomes in pediatric urolithiasis in the short term.

**Keywords:** Kidney stone; pediatric; hypomagnesuria; potassium citrate; urolithiasis.



Ürolitiazis nüfusun yaklaşık %3–5’ni etkilemekle birlikte hem çocuk hem de erişkinlerde dünya genelinde artan bir insidansa sahiptir.<sup>[1,2]</sup> Türkiye gibi endemik ülkelerde önemli bir morbidite sebebidir. Ürolitiazis prevalansı coğrafi, genetik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte çocukluk çağında genellikle metabolik anormallikle ilişkilidir.<sup>[3]</sup> Yaş azaldıkça artan bu metabolik anormallikler, tespit edilen hastalarda taş rekürrensi açısından risk oluşturmaktadır.<sup>[1,2,4]</sup> Benzer şekilde ürolitiazis sebebiyle takip edilen çocuk ve adolesanların %75’inden fazlasında taş oluşumu için metabolik anormallikler tanımlanmıştır.<sup>[5]</sup> Ek olarak, çocuklarda tespit edilen böbrek taşlarının %72 ila %88’ini kalsiyum taşları oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup>

İdrarda bulunan sitrat ve magnezyum, taş oluşumunu önleyici faktörler olarak bilinmektedir. Hipositratüri pediatrik taş hastalarında sıklıkla rastlanır ve oral potasyum sitrat tedavisiyle taş oluşumu riski azaltılabilmektedir.<sup>[1]</sup> Ayrıca, idiopatik hiperkalsiüriye bağlı taşlarda potasyum sitrat tedavisi, idrar kalsiyumunu azaltır ve idrar sitratını artırarak çift yönlü avantaj sağlar.<sup>[6]</sup> Hipomagnezürü de taş oluşumu için bir risk faktörüdür ancak tanı ve tedavisinde hipositratüri kadar geniş çaplı araştırma mevcut değildir.<sup>[1]</sup> Fakat taş hastalığı etyopatogenezinde hipomagnezürünün çocuklarda erişkinlerden daha önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Erişkin kalsiyum okzalit taşının tedavisinde tek başına magnezyum tedavisinin taşı önlemede yetersiz kaldığı, potasyum sitrat tedavisi ile kombine kullanılıncaya daha etkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>[8]</sup>

Çocukluk çağı kalsiyum taşlarında hipomagnezürünün etkisi ve tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Bu çalışmada, kalsiyum taşı için metabolik risk faktörü olan çocuklarda eşlik eden hipomagnezürünün tedavi edilmesinin etkinliği araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemiz çocuk nefroloji kliniğinde 2012–2018 yılları arasında takip edilen ürolitiazis tanısı almış hasta dosyaları geriye dönük incelendi. Hasta bilgileri, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar sonuçları eksiksiz olan hasta çalışmaya dahil edildi. Konjenital obstrüktif üropatiler (posterior uretral valv), veziko-üreteral reflü ve nörojenik mesanesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyasından yaş, cinsiyet, aile öyküsü, başvuru şikayeti, idrar analizleri, idrar biyokimya parametreleri ve görüntüleme yöntemleri kaydedildi.

Metabolik değerlendirme tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda spot idrarda, daha büyük çocuklarda ise 24 saatlik idrarda okzalit, sitrat, sistin, kalsiyum, ürik asit, kreatinin düzeyleri ölçülerek yapıldı. Metabolik anormallik tespiti, yaşa göre idrar solüt atılımının normal düzeyleri değerlendirilerek yapıldı.<sup>[9]</sup>

Metabolik taramada hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri (biri veya birden fazlası) anormalliklerine ek olarak hipomagnezürü saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hiperürükozüri, primer hiperokzalüri, sistinüri olan hastalar ile başlangıç taş boyutu  $\leq 3$  mm olan veya 2 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavide sadece potasyum sitrat kullanan grup ile potasyum sitrata ek olarak magnezyum tedavisi ilave

**Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	Potasyum sitrat	Potasyum sitrat/ Magnezyum	p
Ortalama yaş (yıl)	9.3±4.3	7.0±3.9	0.143
Cinsiyet			0.340
Kız	9	7	
Erkek	5	8	
Tedavi süresi (ay)	3.2±1.2	3.1±1.4	0.872
Taş boyutu (mm)			
Tedavi öncesi	5.2±1.6	5.1±0.9	0.882
Tedavi sonrası	3.4±1.3	4.6±1.6	0.053
Taş düşürme (%)	2 (14.3)	5 (33.3)	0.231

**Tablo 2. Hastaların metabolik risk faktörleri**

	n	%
Hipositratüri	14	48.3
Hiperokzalüri	5	17.2
Hiperkalsiüri	4	13.9
Hipositratüri+Hiperokzalüri	5	17.2
Hipositratüri+Hiperkalsiüri	1	3.4
Toplam	29	100

\*Tüm hastalarda belirtilen metabolik anormalliklere ek olarak hipomagnezürü mevcuttur.

edilen grup arasında tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları, taş düşürme oranları ve tedavi süreleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar oral magnezyum hidrokset tedavisini 30 mg/kg/gün olarak iki eşit doza bölünmüş şekilde alırken, potasyum sitrat tedavisini 1 mEq/kg/gün olarak iki eşit dozda aldı.

Veriler IBM SPSS 24.0 programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 36 hasta içinden tüm verileri bulunan 29 hasta dahil edildi. Potasyum sitrat kullanan 14 hasta (grup I) ile potasyum sitrat ve magnezyum kullanan 15 hasta (grup II) olmak üzere iki grup değerlendirildi. Grup I’de 9 kız (%64) ve 5 erkek (%36), grup II’de ise 7 kız (%47) ve 8 erkek (%53) vardı. Yaş ortalaması grup I’de 9.3±4.3 yıl, grup II’de 7.0±3.9 yıl olarak bulundu. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Tedavi süreleri açısından iki grup arasında fark bulunmadı (grup I, 3.2±1.2 ay vs. grup II, 3.1±1.4 ay, p=0.872). Hastalarda en sık tespit edilen metabolik risk faktörleri sırasıyla hipositratüri (%48.3), hiperokzalüri (%17.2) ve hiperkalsiüri (%13.8) olarak bulundu (Tablo 2). Tedavi öncesi taş boyutları grup I’de ortalama 5.2±1.6 mm, grup II’de 5.1±0.9 mm idi (p=0.122). Tedavi sonrası grup I’de 2 (%14.3) hasta taş düşürürken, grup II’de 5 (%33.3) hastada taş düşürme gözlemlendi (p=0.398). Te-

davi sonrası taş boyutları grup I'de  $3.4 \pm 1.3$  mm, grup II'de ise  $4.6 \pm 1.6$  mm idi ( $p=0.053$ ). Tedavi süreleri grup I de ortalama  $3.2 \pm 1.2$  ay, grup II de  $3.1 \pm 1.4$  ay olup istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.540$ ).

## Tartışma

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı genellikle alta yatan metabolik anormallikler ile ilişkilidir ve bu durum taş rekürrensi açısından ciddi bir risk faktörüdür. En sık saptanan metabolik anormallik hiperkalsiüridir ve bunu sırasıyla hipositratüri ve hiperokzalüri takip eder.<sup>[2,4]</sup> Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipositratürinin daha sık görüldüğü ve bununda diyet içeriğinin değişmesine bağlı olduğunu bildirmektedir.<sup>[10]</sup> Ayrıca hipositratüri çocuklarda idrar sitrat miktarındaki düşüklük ile idrar magnezyum miktarındaki düşüklük arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Çalışmamızda hipomagnezürinin eşlik ettiği kalsiyum taşı için risk faktörü olan hastalar incelenmiş ve bu hasta grubunda en sık saptanan metabolik risk faktörü olarak hipositratüri tespit edilmiştir.

Pediyatrik taş hastalarının takip ve tedavisinde temel amaç, predispozan faktörleri tespit etmek, uygun tedavi ile taşın büyümesini engelleyip spontan düşüşünü sağlamak ve taş rekürrensini önlemektir. Tedavide uygun beslenme ve sıvı alımının düzenlenmesi ile beraber farmakolojik ajanlarda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>[2,6]</sup> Hipositratüride tercih edilen ilk ilaç potasyum sitrat tedavisidir. Potasyum sitrat idrarda kalsiyum ile şelasyon oluşturarak kalsiyumun okzalat ve fosfat ile bağlanmasını önler, böylece idrardaki süpersatürasyonu azaltarak taş oluşumunu engeller.<sup>[1]</sup> Bu etkisine ilave olarak idiopatik hiperkalsiüriye bağlı taşlarda potasyum sitrat tedavisi, idrar kalsiyumunu azaltır ve idrar sitratını artırır.<sup>[6]</sup> Hipomagnezürü, taş oluşumu için risk faktörü olup pediyatrik yaş grubu taş hastalığı çalışmalarında insidansı %3.9 ila %39.4 arasında bildirilmiştir.<sup>[2,7]</sup> Tefekli ve ark.'nın yaptığı çalışmada erişkin ve pediyatrik hastalardaki metabolik risk faktörleri araştırılmış, erişkinlerde en sık hipositratüri ve hiperkalsiüri saptanırken pediyatrik yaş grubunda hipositratüri ve hipomagnezürü en sık görülen anormallikler olarak bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Kalsiyum taşı ile takip edilen 126 pediyatrik hastada yapılan başka bir çalışmada, kalsiyum/magnezyum oranı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, taş rekürrensi olan grupta olmayan gruba göre yine kalsiyum/magnezyum oranının anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Ancak oral magnezyum tedavisinin etkinliği hakkında pediyatrik çalışma yoktur. Sınırlı sayıda erişkin çalışmalarda tek başına oral magnezyum tedavisinin taş rekürrensini önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>[8,12]</sup> Çalışmamızda kalsiyum taşı için metabolik risk faktörleri ve beraberinde hipomagnezürü saptanan hastalarda oral potasyum sitrat ve potasyum sitrat+magnezyum tedavisi kullanan grup incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında taş boyutları açısından her iki grupta anlamlı

fark saptanmamıştır. Spontan taş düşürme, potasyum sitrat+magnezyum kullanan grupta daha fazla görülmesine rağmen (%33.3) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlardan en önemlisi retrospektif bir çalışma olması sebebiyle retrospektif çalışmaların sınırlılıkları mevcuttur. Ek olarak hasta sayımızın fazla olmaması bir kısıtlılık olarak bahsedilebilir, ancak çalışmamızdaki hasta grubunun oldukça spesifik bir popülasyon olduğu düşünüldüğünde bu makul görünmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda pediyatrik kalsiyum taşlarının tedavisinde potasyum sitrat tedavisine ek olarak oral magnezyum verilmesinin tedavi üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2062–8.
2. Elmaci AM, Ece A, Akin F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis* 2014;42:421–6.
3. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:49–59.
4. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *The Journal of urology* 2000;164:162–5.
5. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403–13.
6. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2129–35.
7. Tefekli A, Esen T, Ziyhan O, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003;70:273–7.
8. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, et al. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 2004;63:7–11; discussion -2.
9. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011;80:1278–91.
10. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, Sadaps M, Lakshmanan Y. From hypercalciuria to hypocitraturia—a shifting trend in pediatric urolithiasis? *The Journal of urology* 2012;188:1623–7.
11. Sikora P, Zajackowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1997–2003.
12. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *The Journal of urology* 1988;139:679–84.



# Kronik hemodiyaliz hastalarında sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde biyoelektriksel impedans analizinin yeri

## The role of bioelectrical impedance analysis in assessment of fluid volume status in chronic hemodialysis patients

Hande Selvi Öztoran,<sup>1</sup> Zeynep Kendi Çelebi,<sup>2</sup> Senem Koçak,<sup>2</sup> Sim Kutlay,<sup>2</sup> Gökhan Nergizoğlu,<sup>2</sup> Neval Duman,<sup>2</sup> Şehsuvar Ertürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi altındaki hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlarından kaçınmak için, optimal sıvı durumunun elde edilmesi kritik bir önem taşır. Biz çalışmamızda kronik HD hastalarında, biyoelektriksel impedans analizi'nin (BİA) sıvı durumunun değerlendirilmesinde klinik ve ekokardiyografik incelemelere ek bir katkısı olup olmadığını saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma en az 3 aydır kronik HD tedavisi uygulanmakta olan 46 hasta ile yapıldı. Katılımcıların 0 ve 3. aylarda klinik ve biyokimyasal incelemelerine ek olarak, BİA, nabız dalga hızı (NDH), ekokardiyografik vena kava inferior çapı, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama BİA ile tespit edilen total vücut sıvısı 0. ay ve 3. ayda sırasıyla  $-0,65 \pm 3,30$  ve  $-0,30 \pm 1,49$  litre olarak tespit edildi. İki ölçümün karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p: .141$ ). Ekokardiyografik vena kava inferior çapları 0. ve 3. ayda sırası ile  $13,3 \pm 3,02$  ve  $15,9 \pm 3,32$  mm olarak bulundu. 3. aydaki vena kava inferior çapının başlangıçtakinden anlamlı olarak geniş olduğu görüldü ( $p < .005$ ). Başlangıç ve 3. Aydaki Kt/Vüre, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, ambulatuvar kan basıncı izlemi verileri ve NDH ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışma bulgularımız kronik HD hastalarında sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde HD seansı sonrasında yapılan BİA verilerinin klinik bulgulara bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Bu hasta grubunda sıvı volüm durumunu belirleyecek ideal yöntemin bulunması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Arteriyel sertlik; biyoelektriksel impedans; hemodiyaliz; volüm kontrolü.

### Abstract

**Introduction:** In order to avoid cardiovascular disease and its complications, which is the most important cause of morbidity and mortality in patients under chronic hemodialysis (HD), it is critical to obtain optimal fluid status. In this study, we aimed to determine whether bioelectrical impedance analysis (BIA) has an additional contribution to clinical and echocardiographic examinations in the assessment of fluid status in chronic HD patients.

**Methods:** The study was conducted with 46 patients who had been treated with chronic HD for at least 3 months. In addition to clinical and biochemical examinations, BIA, pulse wave velocity (PVW), echocardiographic inferior diameter of the vena cava, and 24-hour ambulatory blood pressure were monitored at 0 and 3 months.

**Results:** The mean total body fluid detected by BIA was  $0.65 \pm 3.30$  and  $-0.30 \pm 1.49$  liters at 0 months and 3 months, respectively. Comparison of the two measurements was not statistically significant ( $p: .141$ ). Echocardiographic diameters of the inferior vena cava were  $13.3 \pm 3.02$  and  $15.9 \pm 3.32$  mm, respectively, at 0 and 3 months. The inferior diameter of the vena cava at 3 months was significantly larger than the initial diameter ( $p < .005$ ). No statistically significant difference was found between Kt/Vurea, hematological and biochemical parameters, ambulatory blood pressure monitoring data and NDH measurements at baseline and at 3 months.

**Discussion and Conclusion:** Our study findings showed that BIA data obtained after HD session did not have any superiority to clinical findings in the evaluation of fluid volume status in chronic HD patients. Further studies are needed to find the ideal method to determine the fluid volume in this patient group.

**Keywords:** Arterial stiffness; bioelectrical impedance analysis; hemodialysis; volume control.



**K**ronik volüm yükü hemodiyaliz (HD) tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında oldukça sık görülür ve arteriyel hipertansiyon (HT), sol ventrikül hipertrofisi (SVH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve aritmi gibi birçok ciddi komplikasyona neden olur. Bunların hepsi kardiyovasküler mortaliteye neden olan durumlardır.<sup>[1]</sup> Hipervolemi ayrıca arteriyel sertliğe yol açarak, arteriyel direnç ve sistolik kan basıncı yükselmesine de neden olmaktadır.<sup>[2]</sup> Ayrıca arteriyel sertlikteki bu artışın (nabız dalga basıncı- pulse wave velocity ile ölçülebilmektedir) tek başına bağımsız olarak hem genel toplumdaki<sup>[2]</sup> hem de diyaliz hastalarındaki<sup>[3]</sup> mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Diğer yandan diyaliz esnasında aşırı sıvı çekilmesi de dehidratasyona, diyaliz-arası hipotansiyona, koroner hipoperfüzyona yol açabilir ki bu durumlar hem çok sık karşılaşılan hem de hiç istenmeyen durumlardır.<sup>[4,5]</sup> Hemodiyalizde hedef ultrafiltrasyon hipervolemi ile hipovolemi arasında denge kurabilecek bir miktar olmalıdır, 'kuru ağırlık' deyimini nerdeyse yarım asırdır dünya çapında tüm diyaliz merkezlerinde pratik uygulamada kullanılan bir deyimdir.<sup>[6]</sup> Fakat hala volüm durumu değerlendirmenin ve ideal kuru ağırlığa ulaşmanın en iyi yolu çözümsüz bir meseledir. İdeal yöntem, yüksek sensitivite ve spesifite gösteren, kolay ulaşılabilir, ucuz, klinisyenlerce hızlı ve kolay kullanılabilir, klinik sonuçları öngörmede duyarlı bir yöntem olmalıdır. Kuru ağırlık, birçok diyaliz ünitesinde klinik göstergeler temel alınarak belirlenir ve genellikle hastanın diyaliz esnasında veya sonrasında hipotansif olmadığı veya diğer dehidratasyon bulgularını göstermediği en düşük vücut ağırlığı olarak belirlenir.<sup>[7]</sup> Ancak klinik

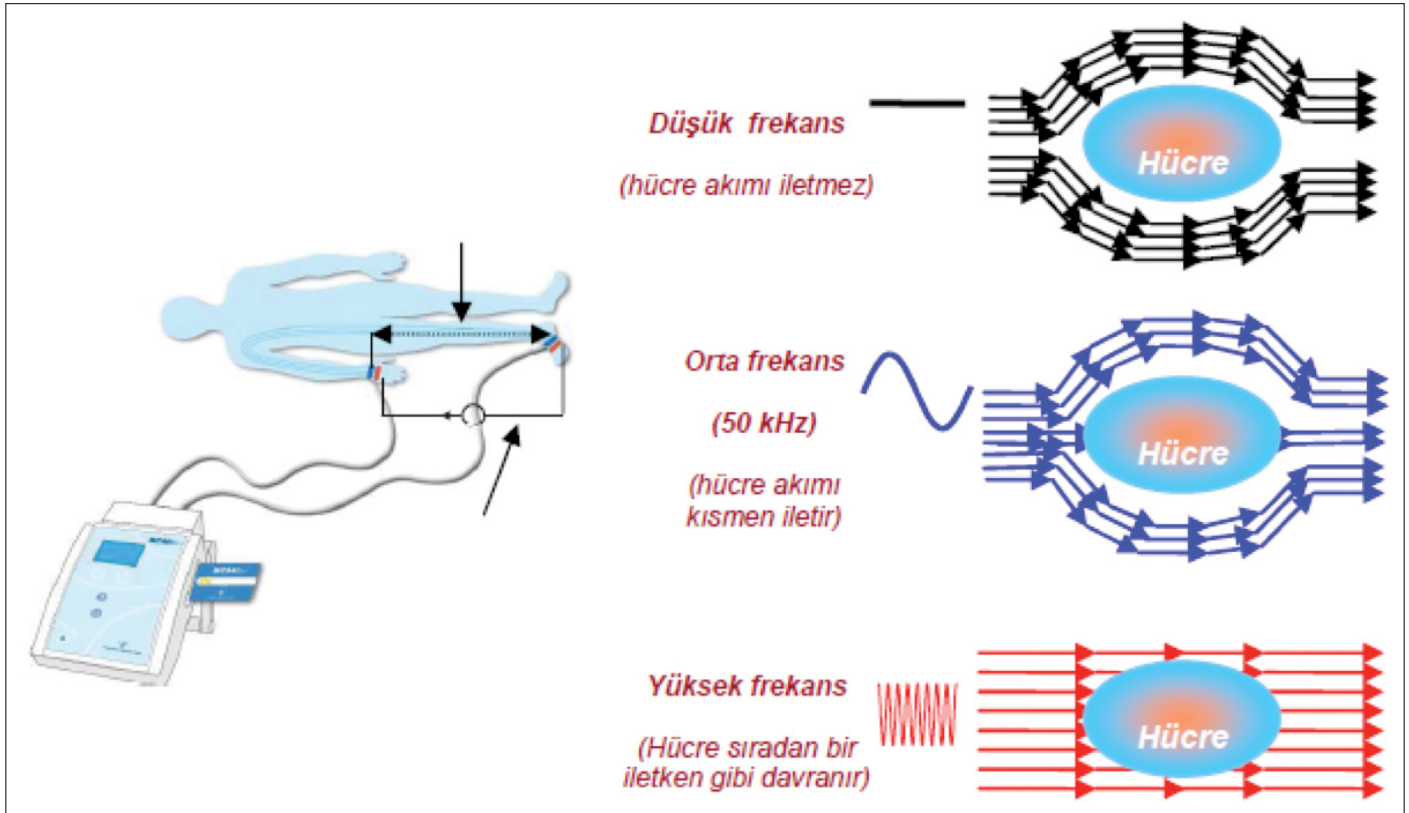
bulgular yetersiz spesifite ve sensitiviteye sahiptir ve kişiseldir. Ayrıca çelişkili, yorumlaması güç olabilir, volüm durumundaki küçük değişiklikleri algılayamaz ve hızlı bir şekilde hedef kuru ağırlığı öngöremez.<sup>[8]</sup> Diyaliz esnasında sürekli kan basıncı monitörizasyonu denenmiştir. Bu yöntem güvenli ve ucuz bir yöntemdir ancak sıvı durumunu kontrol edebilmek için normal bir değeri yoktur ve klinisyene faydası belirlenememiştir.<sup>[9,10]</sup>

Ekokardiyografi (EKO) kullanılarak vena kava inferior (VKİ) çapı ve kollaps olabirliğinin ölçümü, HD hastalarında sağ atrial basıncını ve volüm durumunu öngörmede kullanılmıştır. Bu yöntemle hedeflenen kuru ağırlık sağlanan hastaların diyaliz-arası yan etkilerden korunduğu ve hastaların sol ventrikül, sol atriyal ölçümlerinde azalma tespit edildiği gösterilmiştir. Yine hastaların hayat kalitesinde artış tespit edilmiştir.<sup>[11]</sup> Ancak bu yöntem günlük diyaliz pratiğinde uygulanması zor, pahalı, kolay ulaşılamayan, EKO kullanmada uzmanlaşmış kişi gereksinimi olan, intrensek kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda şaşırtıcı olabilecek bir yöntemdir.<sup>[12]</sup>

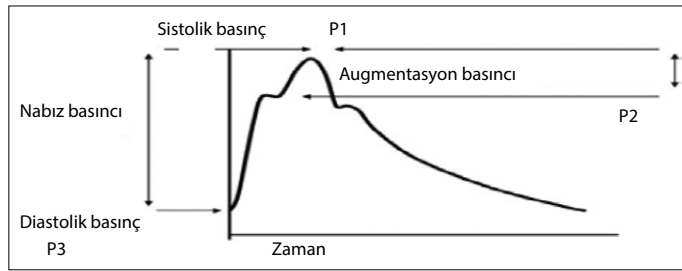
Son yıllarda volüm durumu değerlendirilmesinde geliştirilen en önemli yöntem BİA'dır.<sup>[5]</sup>

### Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA)

BİA ile biyolojik dokuların iletkenlik özellikleri prensibine dayalı olarak ölçüm yapılmaktadır. Ağırlıklı olarak su ve elektrolit içeren dokular daha iletkenidir. Bunun yanında kemik, hava içeren boşluklar ve yağ dokusu için bu metotla doğrudan ölçüm yapılamaz.<sup>[13]</sup> Şekil 1'de ana prensipler şematize edilmiştir.



**Şekil 1.** Vücut dokuları ve biyoelektriksel impedans ölçüm prensibi.<sup>[14]</sup> (Biyolojik iletkenlik primer olarak suyun çoğunu ve elektrolitleri içeren yağsız dokudadır. Bu dokunun volümü ile ilişkilidir ve volüm değişiklikleri impedans değişikliklerini yaratır).



**Şekil 2.** Augmentasyon basıncı. P1: Sistolik basınç; P2: Geç sistolik çentik; P3: Diyastolik basınç.

Birçok çalışma HD hastalarında kuru ağırlık belirlemede BİA'nın kullanılabilirliğini kanıtlamıştır.<sup>[4,15-18]</sup>

Arteriyel sertlik, damar duvarının içindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin karışık etkileşiminin bir sonucudur. KBY hastalarında arteriyel sertlik artışının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Başlıca katkıda bulunan sebeplerin anormal arteriyel kalsifikasyon, kronik volüm fazlalığı, kronik mikroi inflamasyon, oksidatif stres ve endokrin bozukluklar olduğu bilinmektedir.<sup>[19]</sup>

### Arteriyel Sertlik Değerlendirilmesinde Nabız Dalga Hızı

Nabız dalga hızı (NDH) analizi, tekrarlanabilir, girişimsel olmayan, onaylanmış aplanasyon tonometrik bir yöntemdir.<sup>[20]</sup> NDH, arteriyel sertliğin artmış olduğu durumların tespitinde kullanılır. NDH, augmentasyon indeksi (Alx) (arttırma göstergesi) kullanılarak hesaplanabilir.<sup>[21]</sup> Ölçüm prensibi kısaca Şekil 2'de özetlemiştir.

Biz çalışmamızda kronik hemodiyaliz hastalarında, BİA'nın sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde klinik ve ekokardiyografik incelemelere ek bir katkısı olup olmadığını saptamayı amaçladık. Bunun için hastaların kuru ağırlıklarında çalışma başlangıcında yapılan BİA verilerine göre değişiklikler yapıp, 3. ay sonunda klinik, ekokardiyografik ve BİA değerlendirmelerini tekrarlayarak bu yöntemleri birbirleriyle karşılaştırdık

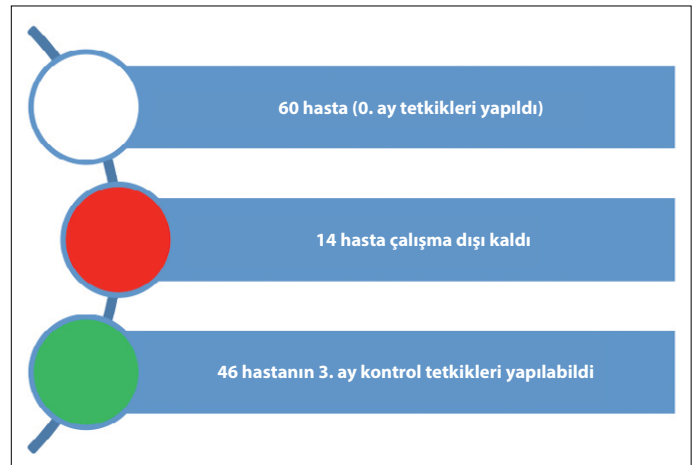
### Gereç ve Yöntem

#### Çalışma Grubunun Belirlenmesi ve Çalışma Protokolü

Bu çalışma Ocak 2013 - Haziran 2013 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı bünyesindeki Hemodiyaliz ünitesinde HD programı alan ve en az 3 aydır HD tedavisi görmekte olan kronik hastalarla yapıldı. Hasta sayısı ile ilgili detaylı bilgi Şekil 3'de verilmiştir. Çalışmaya BİA ölçümünün güvenilir olmadığı hasta grubu (çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri içinde açıklanmıştır) dâhil edilmedi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Etik Kurulundan yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 1) Koroner stent veya renal stent olanlar,
- 2) İmplant defibrilatör veya kalp pili olanlar,
- 3) Yapay eklem veya amputasyon metalik protezi olanlar (kalça protezi),



**Şekil 3.** Hasta sayıları.

- 4) Böbrek nakli için canlı vericisi olanlar,
- 5) Aktif malignite, enfeksiyon, son dönem kardiyak, pulmoner, hepatik yetmezliği olanlar,
- 6) Gebe veya laktasyon döneminde olanlar

Bu kriterler dışında kalan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 60 hastanın Ocak 2013 itibarı ile diyaliz sonrası BİA, NDH ve EKO ölçümleri yapıldı (aşağıda daha ayrıntılı şekilde açıklanacaktır.) Klinik parametreler olarak; yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek, vücut kitle indeksi, primer böbrek hastalığı etyolojisi, komorbidite durumu, Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hesaplanan komorbidite skoru, ilk tedavi şekli (hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli), sigara öyküsü, diyabet varlığı, HT varlığı, kardiyovasküler, serebrovasküler olaylar, diyaliz yaşları, kullandıkları antihipertansif ve fosfat bağlayıcı ilaçlar kayıt edildi. Hastaların bilgileri hemodiyaliz takip dosyalarından elde edildi.

Biyokimyasal olarak; BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid (TG), parathormon (PTH), C-reaktif protein (CRP), ferritin, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, eritropoetin (EPO) değeri ve eritropoetin kullanım durumu kayıt edildi. Hastaların biyokimyasal tetkikleri için Ocak 2013 ve Haziran 2013'te rutin bakılan tetkiklerinden elde edilen veriler kullanıldı.

Başlangıç işlemleri sonrası, kuru ağırlık hesaplamaları BİA rehberli olacak şekilde hesaplandı. Sıvı durumlarına göre, en uzun 3 ay olacak şekilde hastaların BİA ölçümlerince belirlenmiş ideal kuru ağırlıklarına ulaşmaları için, haftalık kilo arttırılması veya azaltılması planı yapıldı ve hemodiyaliz servisi hemşirelerine bildirildi.

Hastaların kuru ağırlıklarına ulaşılması hedeflenen 3 aylık izlem döneminde, her hemodiyaliz seansı öncesi ve sonrası, kilo ve tansiyon takipleri bilgisayar yazılımına kayıt edildi.

#### Biyoelektriksel İmpedans Analizi

(BCM-Fresenius Medical Care D GmbH) BCM - Vücut Kompozisyon Monitörü hastanın BİA yöntemi ile sıvı durumunun ölçülme-

sinde kullanıldı. Bu teknikle intrasellüler sıvı (İSS) ve ekstrasellüler sıvı (ESS) ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Düşük frekanslı akımlarda hücre membranı kondansatör gibi davranır ve hücreden doğrudan akımın geçmesini engeller, bu ESS'yi gösterir. Yüksek frekanslı akımlarda, akım hücre içi ve hücre dışı boşluklardan geçer ki bu da total vücut suyunu (TVS) gösterir.<sup>[22]</sup> Ölçüm için hastalar sırt üstü yatar pozisyonda HD'de kullanılan damar erişim yolunun olmadığı taraf el ve ayak sırtına bilekler, metakarpofalangial ve metatarsofalangial eklemlerin 1'er cm proksimaline olmak üzere iki ele ve iki ayağa olmak üzere toplam 4 elektrot yapıştırılarak, bu elektrotlar ile cihaza bağlanmaları sağlanarak yapıldı. Her hasta için cihazın monitörüne yaş, kilo, boy verileri girildikten sonra 1–4 dakikalık bir sürede ölçümleri tamamlandı. Tüm hastaların ölçümü diyaliz sonrası en az 1 saat beklendikten sonra yapıldı. OH verileri hidrasyon durumlarının değerlendirilmesinde kullanıldı.

Hastaların ilk ölçümlerinden sonra BİA rehberli ideal kuru ağırlıkları hesaplandı ve diyaliz programları değiştirildi. 3. ay sonunda kontrol amaçlı BİA tetkikleri tekrarlandı.

### Ekokardiyografi

Tüm ölçümler çalışma hakkında bilgisi olmayan aynı kişi tarafından, hafta içi interdiyalitik günde ekokardiyografi (2,5 MHz transducer, Envisor C, Philips, Netherlands) cihazı ile değerlendirilmiştir. Hastaların çalışma başlangıcı ve 3. ay sonunda ekokardiyografik vena kava inferior çapları ölçümlenmiştir.

### Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi

Hastalarda çalışma başında ve sonucunda olmak üzere toplam 2 defa ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Ölçümler diyaliz arası günlerde 24 saat süresince saatlik kan basıncı ölçümü yapan "Space Labs 90207 (Space Labs, Redmond, WA)" cihazı ile yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmasını kabul etmeyen hastaların 12 diyaliz çıkış kan basıncı düzeyleri ortalaması alındı.

### Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Nabız dalga hızı ölçümleri, Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen aynı kişi tarafından SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanılarak yapıldı. Olguların boy, vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, sakin bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda suprasternal çentik ile femoral nabız arası ve suprasternal çentik ile karotis nabız arası uzunluklar ölçüldü. Bu uzunluklar arası fark, nabız dalgasının aldığı yol olarak kaydedildi. Daha sonra cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve nabız dalga hızı kaydı yapıldı. Nabız dalga hızı ölçümleri cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek, sonuçlar  $m/sn \pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Augmentasyon indeksi % olarak ifade edildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmo-

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Durum	Ortalama (%)
Diabetes mellitus	%26,1
Hipertansiyon	%71,7
Serebrovasküler hastalık	%8,7
Kardiyovasküler hastalıklar	%39,1
Charlson komorbidite skoru	4,4±1,64
Boy ortalaması (cm)	161,9±10,5 (182–124)
Kilo ortalaması (kg)	65,02±15,2 (101–25)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±5,42 (42,03–16,02)
Okur-yazar olmayanlar	%4,3
İlkokul mezunu olanlar	%26,1
Ortaokul mezunu olanlar	%6,5
Lise mezunu olanlar	%37
Üniversite mezunu olanlar	%26,1

gorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min–maks) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sıklıkları (%) olarak belirtildi. Ortalamaların karşılaştırılması 2 grup için independent t-test, 2 den fazla grubun ortalamasının karşılaştırılmasında ANOVA kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında 2 grup için Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplar arasında ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 24 Aralık 2012 tarih ve 21-681-12 karar numarası ile onay almıştır.

### Bulgular

#### Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışma, ortalama yaşı 55,1±14,5 (80–19) yıl olan 24 kadın (%52,2), 22 erkek (%47,8) toplam 46 hasta ile tamamlandı. Hastaların ortalama hemodiyaliz süreleri 70,5±62,1 ay bulundu (8–254 ay). Hastaların %26,1'i aktif sigara içicisi idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

#### Hastaların Biyokimyasal Değerleri

Hastaların Kt/V üre değerleri 0. ayda 1,77±0,62 ve 3. ayda 1,76±0,33 olarak tespit edildi. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p = 0,950$ ). Yapılan tüm hematolojik ve biyokimyasal incelemelerin başlangıç ve 3. ay sonunda benzer oldukları görüldü (Tablo 2).

#### Hastaların Biyoelektriksel İmpedans Analizi, Ekokardiyografi, Nabız Dalga Hızı ve Ambulatuvar Kan Basıncı Sonuçları

Hastaların ortalama BİA ile hesaplanan total vücut sıvısı 0. ay



**Tablo 2. Hastaların hematolojik ve biyokimyasal verileri**

	Ortalama 0. ay	Ortalama 3. ay	p
Kt/V	1,77±0,62	1,76±0,33	0,95
Albümin (g/dl)	4,03±0,43	4,09±0,55	0,464
PTH (mg/dl)	455,12±523,44	437,68±437,67	0,671
CRP (mg/L)	10,66±12,83	15,07±21,65	0,186
Ferritin (ng/ml)	587,19±391,81	646±350,05	0,226
Hemoglobin (g/dl)	10,7±1,77	11,07±1,58	0,263

Kt/Vüre değeri, Daugirdas formülü=  $-\ln [(BUN_{Post} / BUN_{Pre}) - (0.008 * Saat)] + [(4 - (3,5 * BUN_{Post} / BUN_{Pre})) * UF_{Vol} / Ağırlık]$  ile hesaplanmıştır.

**Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı karşılaştırmalı sonuçları**

	Ortalama 0. ay	Ortalama 3. ay	p
Sistolik 24 saat (mmHg)	124,13±25,01	128,5±26,33	0,347
Diastolik 24 saat (mmHg)	74,23±13,98	76,86±14,42	0,266
Gece sistolik (mmHg)	124,84±25,70	121,62±26,34	0,343
Gece diastolik (mmHg)	73,67±13,49	72,68±12,04	0,567
Gündüz sistolik (mmHg)	127,17±22,75	130,53±27,53	0,477
Gündüz diastolik (mmHg)	76,69±12,77	79,06±15,07	0,309

**Tablo 4. Hastaların 0 ve 3. ayda nabız dalga hızı ölçümü sonuçları**

	Ortalama 0. ay	Ortalama 3. ay	p
Perisistolik kan basıncı (mmHg)	120,47±24,60	121,37±27,42	0,881
Peridiastolik kan basıncı (mmHg)	71,23±13,25	72,28±13,12	0,650
Aort sistolik basınç (mmHg)	109,93±23,81	110,42±24,44	0,947
Aort diastolik basınç (mmHg)	72,17±13,71	73,2±13,44	0,636
NDH minimum (m/sn)	9,02±5,17	8,73±4,60	0,343
NDH maksimum (m/sn)	11,13±3,47	11,47±3,03	0,634
A Ix (%)	23,84±13,21	25,6±12,8	0,346
P2/p1 oranı (%)	134,17±26,35	136,75±24,97	0,438

NDH: Nabız dalga hızı; AIX: Augmentasyon indeksi.

ve 3. ayda yapılan değerler sırasıyla;  $-0,65 \pm 3,30$  ve  $-0,30 \pm 1,49$  litre olarak tespit edildi. İki ölçüm arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: .141).

Ekokardiyografik vena kava inferior çapları 0. ve 3. ayda sırası ile  $13,3 \pm 3,02$  ve  $15,9 \pm 3,32$  mm olarak bulundu. İki ölçüm karşılaştırıldığında 3. aydaki vena kava inferior çapının başlangıçta-kinde anlamlı olarak geniş olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Hidrasyon durumlarının ayarlanması öncesi 0. ve sonrası 3. ayda yapılan ambulatuvar kan basıncı karşılaştırılmasında herhangi bir fark olmadığı görüldü (Tablo 3). Aynı şekilde başlangıç ve 3. ay nabız dalga hızı ölçümü sonuçları da benzer bulundu (Tablo 4).

## Tartışma

Bu çalışmada 46 kronik HD hastasında BİA verileri ile saptanan sıvı volüm durumuna göre kuru ağırlık ayarlaması yapıp, has-

ta 3 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma başlangıcı ve sonunda BİA'ya ek olarak klinik bulgular değerlendirilmiş, ekokardiyografik vena kava inferior çapı ölçümü ve NDH incelemesi yapılmıştır. Bulgularımız BİA verilerini kullanmanın, klinik bulgulara göre yapılan ampirik kuru ağırlık belirlenmesine ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir.

HD hastalarının en önemli sorunların biri sıvı volüm durumunun doğru saptanması ve idame edilmesidir. Bunu sağlamak için objektif değerlendirme yöntemlerinin tespit edilmesi gerekliliği, vücut analizi yapmakta kullanılan yöntemlerin bu hastalarda denenmesine yol açmıştır. Yeni gündeme gelen yöntemlerden biri de BİA'dır. BİA ile daha önce yapılmış çalışmalara baktığımız zaman, henüz yapılmaya zamanlaması, kontrol zamanı, akut durumda kullanımı gibi pek çok noktanın aydınlatılmadığı görülmüştür. BİA zamanlama ve tekniğinde henüz standart bir yaklaşım üzerinde uzlaşı sağlanamaması çalışmalar arasında farklı sonuçların doğmasına sebep olmaktadır.

BİA'nın sıvı durumu takibi için yapıldığı çalışmalara bakarsak, ülkemizden Hür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama sıvı durumu  $2,1 \pm 1,6$  L olarak bulunmuştur, volüm takibinde BİA'nın uygun bir yöntem olarak tespit edildiği bulunmuştur.<sup>[23]</sup> Bir başka çalışmada hem HD hastalarında hem de periton diyalizi hastalarında hastaların kuru ağırlıklarının saptamasında uygulanabilecek güvenilir bir yöntem olduğu tespit edilmiştir.<sup>[24]</sup> 39 HD hastası klinik durumlarına göre 3 gruba (dehidrate, overhidrate ve normal) ayrılan hastalar 3 aylık dönem boyunca semptomatik olup olmadıklarına göre izlenmişler. Klinik olarak semptomatik bulunan hastalar BİA ölçümleri ile uyumlu bulunurken (%73 dehidrate, %27 normohidrate), asemptomatik olan hastaların ise uyumsuz olarak %57'sinin dehidrate oldukları saptanmıştır.<sup>[25]</sup> Bu çalışma subjektif yöntem olan fizik muayene ile objektif yöntem olan BİA'nın korele olması sebebi ile bu yöntemin hastaların volüm durumu belirlemede kullanılabilir olduğunu göstermiştir. Passauer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 370 HD hastası diyaliz öncesi ve sonrası 2 BİA ölçümüyle değerlendirilmiş. -1,1 ve + 1,1 L aralığı normal durum olarak kabul edilmiş. Hastaların kuru ağırlıkları BİA kökenli olarak değiştirilmiş ve sonuçta %26 hastanın hedef kuru ağırlığı değişimden fayda gördüğü rapor edilmiştir.<sup>[26]</sup> Bu çalışma sonucunda BİA aslında beklenen ve öngörülenden daha az etkili görülmüştür, ancak objektif bir değerlendirme olarak rutinde yapılan fizik muayeneye eklenmesi klinisyenlerin ellerini güçlendirebilecektir. Bu bulguların ve bizim çalışmamızın aksine pek çok çalışma da BİA'nın volüm yükü değerlendirilmesi açısından kullanılabilir ve faydalı olduğunu kanıtlamıştır.<sup>[4,15-18,27-30]</sup>

Nabız dalga hızı ve BİA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında, bir çalışmada HD hastaları (n: 75) rastgele iki gruba ayrılarak, sıvı durumu bir grupta klinik verilere göre, diğer grupta ise 3'er ay aralıklı olarak yapılan BİA ölçümlerine göre belirlenip, 1 yıl süre ile izlenmiştir. Böylece klinik ve objektif ölçüm karşılaştırılmıştır. Endotel fonksiyonunun belirlenmesi için NDH ölçümleri de yapılmıştır. Sonuçta NDH ölçümlerinin, BİA ile sıvı durumu düzeltilmesi yapılan grupta, başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. BİA uygulamasının, diğer sıvı durumu düzenleyici yöntemlerden aşağı kalmadığı ve faydalı olduğu iddia edilmiştir.<sup>[31]</sup> Bizim çalışmamızda ise NDH ölçümleri 0. ve 3. ayda farklılık göstermemiştir. Ancak hastaların yeterli süre izlenmesi, hedef kiloya ulaşma oranlarının arttırılması, hasta sayısının daha fazla olması durumunda klinik anlamlılık gösterebileceği de öngörülebilir.

Voroneau ve arkadaşlarının yaptığı 160 HD hastasının katıldığı çalışmada, hastalar BİA ölçümleri ve sistolik kan basıncı ölçümlerine göre 4 gruba bölünmüştür. Hastaların sıvı durumu eş zamanlı olarak Charra ve ark.<sup>[32]</sup> belirlediği klinik yöntemlere göre de tespit edilmiştir. Yani bu çalışmada da hem objektif yöntem hem subjektif yöntem birleştirilmiştir. Bütün gruplarda vena kava inferior ölçümleri ve diyaliz öncesi brain natriüretik peptid ölçümleri yapılmıştır. Sonuçta, hastalar bilinen tüm sıvı durumu belirleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde, BİA'nın mevcut kullanımda olan yöntemler arasında en değerli, en ucuz, en güvenilir yöntem olduğu ve VKİ çapı

ve brain natriüretik peptid değerlerlendirilmesinin alternatif yöntemler olarak kullanılabilir bulunduğu tespit edilmiştir.<sup>[33]</sup> Çalışmamızda VKİ çaplarında 0 ve 3. aylar arasında anlamlı farklılık saptandı, ancak beklenenin aksine bu değişim bir artış şeklinde oldu. Bu bulgu da hastaların kuru ağırlıklarının BİA verilerine göre belirlenmesinin klinik verilere bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın limitasyonları; çalışmamız, olgu sayısının azlığı, izlem süresinin kısa olması ve kontrollü bir çalışma olmaması gibi kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmak koşulu ile kronik HD hastalarında sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde ideal yöntemin bulunması için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız kronik HD hastalarında sıvı volüm durumunun değerlendirilmesinde HD seansı sonrasında yapılan BİA verilerinin klinik bulgulara bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Bu hasta grubunda sıvı volüm durumunu belirleyecek ideal yöntemin bulunması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Lin YP, Chen CH, Yu WC, Hsu TL, Ding PY, Yang WC. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(5):1828-38.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
3. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):153-9.
4. Chongthanakorn K, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Effective determination of dry weight by intradialytic bioimpedance analysis in hemodialysis. *Blood Purif.* 2009;27(3):235-41.
5. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009;27(1):75-80.
6. Charra B. 'Dry weight' in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1882-5.
7. Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state--the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(11):2114-7.
8. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, de Vries PM, Leunissen KM. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(1):98-104.
9. Agarwal R, Kelley K, Light RP. Diagnostic utility of blood volume monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):242-54.
10. Dasselaaar JJ, Huisman RM, de Jong PE, Franssen CF. Measurement

- of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(10):2043-9.
11. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(4):459-65.
  12. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JE, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):749-53.
  13. Matthie J, Zarowitz B, De Lorenzo A, Andreoli A, Katzarski K, Pan G, et al. Analytic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(5):1801-16.
  14. Matthie J, Zarowitz B, De Lorenzo A, Andreoli A, Katzarski K, Pan G, et al. Analytic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md: 1985). 1998;84(5):1801-16.
  15. Kotanko P, Levin NW, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):808-12.
  16. Chamney PW, Kramer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int*. 2002;61(6):2250-8.
  17. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2965-71.
  18. Park J, Yang WS, Kim SB, Park SK, Lee SK, Park JS, et al. Usefulness of segmental bioimpedance ratio to determine dry body weight in new hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2009;29(1):25-30.
  19. Chung AW, Yang HH, Kim JM, Sigrist MK, Brin G, Chum E, et al. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities: an exploratory study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):4031-41.
  20. Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):741-52.
  21. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 1992;20(1):10-9.
  22. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, Chumlea WC, Knox TA, Kotler DP, et al. Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition*. 1999;15(11-12):874-80.
  23. Hur E, Usta M, Toz H, Asci G, Wabel P, Kahvecioglu S, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):957-65.
  24. Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(3 Suppl):503S-9S.
  25. Guida B, De Nicola L, Trio R, Pecoraro P, Iodice C, Memoli B. Comparison of vector and conventional bioelectrical impedance analysis in the optimal dry weight prescription in hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2000;20(4):311-8.
  26. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transpl*. 2010;25(2):545-51.
  27. Arias M, Masso E, Gomez M, Rodas L, Broseta J, Vera M, et al. Are currently used bioimpedance methods in hemodialysis comparable for calculating dialysis dose? *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2019.
  28. Vujicic B, Dorcic G, Babic V, Rundic A, Devic B, Simac DV, et al. Comparison of clinical assessment and multifrequency bioimpedance analysis as methods of estimating volume status in peritoneal dialysis patients - A single-center experience. *Clinical nephrology*. 2019;91(6):334-43.
  29. Cakiroglu U, Akdam H, Eryilmaz U, Akgullu C, Ozbek O, Buyukozturk AK, et al. The effect of hemodialysis on the body composition and cardiovascular disease markers in recently diagnosed end stage renal disease patients. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2018;64(4):354-60.
  30. Kim CR, Shin JH, Hwang JH, Kim SH. Monitoring Volume Status Using Bioelectrical Impedance Analysis in Chronic Hemodialysis Patients. *ASAIO journal* (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). 2018;64(2):245-52.
  31. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L, Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):583-91.
  32. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol*. 1996;16(1):35-44.
  33. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, Ardeleanu S, Onofriescu M, Nistor I, et al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):789-97.



Case Report / Olgu sunumu

# In the differential diagnosis of wheezy infant, Chilaiditi syndrome caused by empty bottle absorption

## Hışiltılı çocuğun ayırıcı tanısında, boş biberon emmenin neden olduğu Chilaiditi sendromu

İlknur Bostancı,<sup>1</sup> Çiğdem Üner,<sup>2</sup> Derya Erdoğan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Allergy and Immunology, Health Sciences University, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, Health Sciences University, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Radiology, Health Sciences University, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

### Abstract

Chilaiditi syndrome is defined as hepatodiaphragmatic interposition of colon or small intestine. Wheezy infant and Chilaiditi syndrome are not described in the literature. Radiographs of the lung taken for differential diagnosis should be fully evaluated. We emphasize the importance of air under the right diaphragm in the wheezy infant.

**Keywords:** Baby bottle; Chilaiditi syndrome; Wheezy infant.

There are congenital or acquired diseases in the differential diagnosis of wheezy infant.<sup>[1]</sup> The prevalence of early childhood wheeze varies considerably across Europe. Lower respiratory tract infections, day care attendance, postnatal smoke exposure and male gender are important risk factors. Infant wheezing is a very common condition during the first years of life and may develop into asthma if the condition is recurrent and severe. Chilaiditi's sign entity was first described by Demetrius Chilaiditi in 1910. Chilaiditi's sign is defined as colon or small intestine interposition between liver and diaphragm. When this sign is associated with gastrointestinal symptoms, this entity is known as Chilaiditi syndrome. The treatment of Chilaiditi syndrome is usually nonsurgical and includes bed rest, fluid supplementation, nasogastric decompression, enemas, cathartics, a high-fiber diet, and stool softeners.

### Özet

Chilaiditi sendromu, kolon veya ince bağırsakta hepatodiafragmatik interpozisyon olarak tanımlanır. Wheezy infant ve Chilaiditi sendromu literatürde tariff edilmemiştir. Ayırıcı tanı için alınan akciğer grafileri tam olarak değerlendirilmelidir. Hışiltılı çocuklarda sağ diyafram altındaki havanın önemini vurguluyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Biberon; Chilaiditi sendromu; çocuk; hışiltı.

### Case Report

A 1.5-year-old girl was admitted for bronchiolitis 1 time and otitis media 3 times in the last 6 months. In her history, there was not any other special feature, except she was receiving-continuous infusion of empty bottles (Fig. 1). Our patient had no gastrointestinal findings. Physical examination revealed an adenoid face and wheezing. A plain chest x-ray revealed a colon on the right side of the liver (Fig. 2). Ultrasound examination revealed a normal liver. Parents were informed about the condition. She was followed up without any complications in the clinic. Feeding bottle was stopped. Symptoms disappeared at 3-month follow-up.

### Discussion

Chilaiditi sign refers to the asymptomatic interposition of





**Figure 1.** Photo of girl patient sucking empty bottle.

bowel between the liver and the diaphragm. Infants are more susceptible to develop wheezing because their airways are small, requiring less obstruction to produce an audible wheeze.<sup>[1,2]</sup> The differential diagnosis of wheezing is quite extensive; therefore, a careful history and physical exam is warranted prior to beginning a workup directed towards the most likely diagnosis.<sup>[3]</sup> Colonic tension seen in chilaiditi syndrome caused by air aeration (aerophagia) is shown as one of the most important causes in children.<sup>[4,5]</sup> Although Chilaiditi syndrome is benign and usually managed conservatively, it has a broad differential diagnosis including conditions which require urgent surgical intervention such as volvulus and bowel obstruction or ischaemia. The Chilaiditi sign may be confused for free subdiaphragmatic gas caused by perforated viscus.<sup>[6]</sup> Our case was a normally developed, girl, but during sleep she was sucking empty bottles. We want to emphasize that sleep habits can harm the child.



**Figure 2.** Chest radiograph demonstrating the Chilaiditi sign: elevated right hemidiaphragm, hepatodiaphragmatic interposition of an air-distended large bowel loop.

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

## References

1. Muglia C, Oppenheimer J. Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017, 11;17(10):67
2. Evrengül H, Yüksel S, Orpak S, Özhan B, Ağladıoğlu K. Chilaiditi Syndrome. *J Pediatr.* 2016;173:260
3. Erdem SB, Nacaroğlu HT, Karkiner CŞÜ, Alper H, Can D. Chilaiditi Syndrome in Two Cases Presented with Respiratory Distress Symptoms. *Turk Thorac J.* 2015;16(2):97-100
4. Williams H. On the edge of the film... Chilaiditi's sign. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014;99(1):15-6, 41
5. Pité H, Gaspar Â, Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(3):231-41
6. Tan TS, Tan JS. Chilaiditi syndrome: an uncommon cause of dyspnoea. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019 2;80 (1):55.



## Astım ve obezite Asthma and obesity

Buket Mermit Çilingir, Hülya Günbatar

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

### Özet

Son yıllarda dünyada hem obezite hem de astım görülme sıklığı artmıştır. Her iki hastalığın birlikte artış göstermesi obezitenin mekanik etkisi, inflamasyon, oksidatif stres, genetik ve epigenetik faktörler, yaşam tarzı ve çevresel maruziyetler gibi birtakım ortak mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Obezitenin eşlik ettiği astımda semptomlar daha şiddetlidir, atak nedeni ile hastaneye yatış sıklığı artmıştır ve tedaviye cevap alınması güçtür. Ayrıca astım tedavilerinin pek çok yan etkisi vardır. Obezite ve astım arasındaki ilişki mekanizmalarının netleşmesi ile yeni tedavi yaklaşımları ortaya konmuştur. Diyet ve egzersiz ile obez astımlıların klinik seyrinin iyileştiği gösterilmiştir. Obezite cerrahisi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Metabolik sendromun eşlik ettiği hastalarda metformin ve statinlerin fayda sağladığını gösteren çalışmalar vardır. Antioksidan içeren diyetlerin de astım kontrolünde yararı vardır. Ancak bu tedavi seçeneklerine yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Astım; inflamasyon; obezite.

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre en riskli on hastalıktan biridir.<sup>[2]</sup> Obezite, Beden Kitle İndeksi ölçümü ile belirlenir. BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü, BKİ'nin 25 ve üzerinde olmasını şişmanlık, 30 ve üzerinde olmasını ise obezite olarak tanımlamıştır.<sup>[3]</sup>

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerden ve sedanter yaşam tarzından dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Obezitede artan yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonları ortaya çıktıkça eşlik eden Tıp 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın da bu fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>[4]</sup>

### Abstract

In the recent years frequency of obesity and asthma alone and concurrently has been growing. This togetherness has been suggested depending on mutual mechanism such as inflammation, oxidative stress, genetic and epigenetic factors, lifestyle, environmental exposure and mechanic effect of obesity. Asthma symptoms are more severe when the patient has obesity furthermore hospitality due to asthma attack increases and treatment response declines. As the mechanisms between asthma and obesity come out new treatment options demonstrated. It has been shown that prognosis improves by diet and exercise in obese asthma patients. Positive results has been reported with obesity surgery. Some studies revealed benefit with metformin and statins in patients who has metabolic syndrome coinsidence. Diets containing antioxidants have been supported to be effective in asthma control. But these treatment options need to be confirmed by comprehensive studies.

**Keywords:** Asthma; inflammation; obesity.

Yine DSÖ verilerine göre astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemekte ve bu oran giderek artmaktadır. Obezite astım prevalansı ve insidansını artırır.<sup>[5]</sup> Obezitenin eşlik ettiği astımda hastalık daha ciddi seyrederek, tedaviye cevap alınması güçtür ve astım atağı nedeni ile hastaneye yatış sıklığı artmıştır.<sup>[6]</sup>

Obez astımlılarda kliniği ağırlaştıracak mekanik etkiler ve inflamasyon sürecinin şiddetlenmesini açıklayacak inflamatuvar yolların aktivasyonu biraradadır.

### Mekanik Etkiler

Obezlerde abdominal yağ dokusu artar, diyafram yukarı kalkar. Buna bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasite düşer. Çalışmalar, BKİ ile FVC arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>[7]</sup> Hava yolu akımında azalmaya bağlı olarak FEV1'de düşer. Böylelikle FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi de-



ğişmez. Obezlerde solunum fonksiyon testindeki en belirgin özellik FEF 25–75'in düşüştür.

Yağ dokusunun göğüs kafesine basısı ve pulmoner kan akımında artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalır. Pulmoner kompliyansa düşme, solunum sırasında artmış oksijen tüketimine ve dispne subjektif artışa yol açar. Hasta daha hızlı frekansta daha düşük tidal hacimler ile solur.<sup>[8]</sup>

## İnflamasyon

Obezitede düşük düzeyde inflamatuvar bir süreç vardır.<sup>[9]</sup> Çalışmalar CRP, TNF- alfa ve IL-6 düzeylerinin obezlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. BKİ ile CRP arasında ve yağ oranı ile IL-6 arasında ilişki vardır.<sup>[10]</sup>

Adipoz doku, her iki hastalığın mekanizmasında da rol alan adipokinleri üreterek bu inflamasyonu düzenler.<sup>[11]</sup> Obez hastalarda en çok çalışılmış adipokin leptindir. Leptin adipoz dokuda sentezlenip salınır ve obezlerde artmıştır.<sup>[12]</sup> Leptin TNF-alfa ve IL-6 gibi astım ile ilişkisi bilinen inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder.<sup>[13,14]</sup>

TNF-alfa da adipoz dokuda leptin üretimini ve salınımını etkiler.<sup>[15]</sup> Bir çalışmada serum leptin seviyesinin astımlı erişkinlerde, özellikle kadınlarda yüksek olduğu belirtilmiştir.<sup>[16]</sup> Adiponektin ise antiinflamatuvar bir adipokindir. IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltırken IL-10 gibi antiinflamatuvarları artırır.<sup>[17,18]</sup> BKİ ile adipokin arasında ters ilişki söz konusudur.<sup>[19]</sup>

## Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikali ürünleri proinflamatuvar sitokin salınımında artışa ve inflamasyonda kötüleşmeye neden olur.<sup>[20]</sup> Astım olmayanlar ile karşılaştırıldığında astımlılarda artmış sistemik oksidatif stres vardır.<sup>[21]</sup> Artmış oksidatif stres, lipid peroksidasyon ürünleri üretimindeki artışa, artmış plazma isoprostan düzeyine bağlı olabilir.<sup>[22]</sup> Bir çalışmada havayolu oksidatif stresinin bir prostoglandin olan 8 isoprostanın exhalasyon havasındaki düzeyi ile gösterilebileceği belirtilmiş ve 8 isoprostan konsantrasyonu ile astım ciddiyeti arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir.<sup>[23]</sup> Obezite de artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Astım hastalarının astım şiddetine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada, orta ve ağır derecede astımı olan hastalarda BKİ ile 8 isoprostan düzeyi arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[24]</sup> Sood ve arkadaşları ise 8 isoprostan plazma düzeyi ile BKİ arasında sadece kadınlarda bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir.<sup>[25]</sup>

## Genetik

Her iki hastalıkta ortak genetik yatkınlıktan söz edilebilir. Halstrand ve arkadaşlarının aynı cinsiyetten 1001 monozyotik ve 383 dizozotik ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada astım ve obezitenin yaklaşık %8 oranında ortak genlere sahip olduğu belirlenmiştir.<sup>[26]</sup> Beta- 2 adrenerjik reseptör kodlayan genler 5q31-q32 dir. Bu reseptörün ARG16 polimorfizmi nokturnal astım ile ve uzun etkili beta-2 agonistlere verilen cevapla ilişkilidir.<sup>[27]</sup> Beta-2 adrenerjik reseptörün GLN 27 polimorfizmi ile obezite arasında ilişki vardır.<sup>[28]</sup> Ayrıca bu gen beta- 2 agoniste bronkodilatör cevabı düzenler.<sup>[29]</sup> Glukokortikoidleri kodlayan

NR3C1 de hem astım hem obezite ile ilişkili olan 5q31-q32 de lokalizedir.<sup>[30,31]</sup> Bu gendeki polimorfizm bronşial astımla ve kontrolü zor astımla ilişkilidir.<sup>[32,33]</sup> Astım ve obezitede önemli olan immün ve inflamatuvar cevabı düzenleyen TNF- alfa gen kompleksi 6p21.3'te lokalizedir. Hem astımda hem de obezitede TNF- alfa geninde 308-G/A polimorfizmi pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[34,35]</sup>

## Epigenetik Faktörler

Diğer hastalıklar gibi, annenin gebeyken aldığı gıdaların ve erken yaştaki yeme alışkanlıklarının astım ve obezite gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir. Annenin gebelikte elma, balık, yumurta ve vitamin E, çinko, selenyum, demir, yağ asitleri, vitamin D içeren besinleri tüketmesinin yenidoğan immün sistemini ve akciğer gelişimini etkilediği belirtilmektedir. Düşük doğum ağırlığı ile astım arasında ve yine düşük doğum ağırlığı ile sonraki yıllarda gelişen özellikle abdominal obezite arasında ilişki vardır.<sup>[36]</sup>

## Cinsiyet

Cinsiyet açısından astım ve obeziteyi değerlendirirsek, bazı çalışmalarda obezite ile sadece kadın astımlılar arasında ilişki saptanmışken<sup>[37,38]</sup> diğerlerinde kadın ile erkek arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.<sup>[39,40]</sup> BKİ'nin 30'un üzerinde olduğu 19 bin 126 erişkin Alman kadın ile yapılan bir çalışmada obez olmayanlara göre astım riski 1.8 kat artmıştır.<sup>[41]</sup> Eğer bir cinsiyet farklılığı olduğunu düşünürsek bu farklılık muhtemelen östrojen ile ilişkilidir. Obezitede androjen seviyesi artar ve androjenlerin östrojene dönüşümü yağ dokusunda olur. Menstruasyon döngüsünde artmış östrojen seviyeleri astım semptomlarında artışa yol açar.<sup>[42]</sup> Bir çalışmada dışarıdan östrojen tedavisi alan hastaların astım atağı geçirme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir.<sup>[43]</sup> Yine postmenapozal östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda da astım ve astım benzeri semptomlarda anlamlı artışlar vardır.<sup>[44]</sup>

Daha önce bahsettiğimiz gibi leptin, adipoz dokudan salınır ve obezlerde 4–6 kat artmıştır.<sup>[45]</sup> Eşit BKİ'de leptin seviyesinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu dikkat çekicidir.<sup>[46,47]</sup> 25 yıl takip edilen hastalarda obezitenin kadınlarda astıma, metabolik sendromdan daha fazla neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[48]</sup> Astım kontrol testi yapılan kadın astımlılarda BKİ yüksek ise astım kontrolünün kötü olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>[49]</sup>

## Fenotip Değişikliği

Yeni çalışmalar obez astımlılarda iki fenotipin öne çıktığını bildirmektedir. Bunlardan ilki oniki yaşında önce ortaya çıkan, allerjik semptomlar, egzema öyküsü ve yüksek Ig E düzeyi ile ilişkili, var olan obezite ile komplike olan, cinsiyet ayrımı gözetmeyen erken başlangıçlı, diğeri ise obeziteden kaynaklanan, atopik olmayan ve özellikle kadınlarda görülen geç başlangıçlı fenotiptir.<sup>[50,51]</sup> Son zamanlarda astımlı hastalar ile yapılan çalışmalarda, vücut kitle indeksi (BKİ) daha yüksek olanların akciğer dokusunda eozinofil sayısının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca IL-5, astımı olan obez hastalarda, zayıf astımlılara kıyasla balgamda daha fazla bulunmuştur ve bu artış da

artmış BMI ile koreledir.<sup>[52]</sup> Astımın bu şekilde fenotipik olarak ayrılması özellikle tedavi seçenekleri açısından önemlidir. Geç başlangıçlı fenotipte hastaların kilo vermesi ile semptomlarda anlamlı düzelme sağlandığı belirtilmektedir. Ayrıca IL-5'e özgü antikora deri altı enjeksiyonunun, ciddi astımlı kişilerde astım alevlenmelerini azalttığı bildirilmiştir.<sup>[53]</sup>

### Komorbidite

Obezitede görülebilen GÖRH, Uyku apne sendromu, Tip 2 diyabet ve Hipertansiyon astımı şiddetlendirir. Obezite, mide asidinin boğaza ve oradan da hava yoluna kaçışını kolaylaştıran gastroözefagal sfinkterde gevşeme yapar. Havayollarının mide asidi ile teması ise mikroaspirasyonlar ile bronkokonstrüksiyona yol açar.<sup>[54]</sup> Ayrıca obezlerde artmış karın içi basıncı mekanik olarak gastroözefagal basınç gradientini artırır. Yaşları 20 ile 44 arasında değişen 16 bin kişilik geniş bir kitlenin incelendiği epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre BKİ 30'un üzerinde olan astımlılarda GÖRH veya horlama tesbit edilmiştir.<sup>[55]</sup>

Hiperinsülinemi ile karakterize Tip 2 diyabet ile astım arasında da bir ilişki vardır. Astım tanılı obez çocuklarda insülin direncinin, astım tanısı olmayanlara göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur.<sup>[56]</sup> İnsülin direncinin proinflatuar süreci tetikleyerek bu sonucu doğurduğu söylenebilir ancak bu konuyu destekleyecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipertansiyon obezlerde çok sık görülür.

Hipertansiyon diyastolik kalp yetmezliğine ve pulmoner konjesyona neden olur. Havayollarındaki ödemin akciğer parankimindeki retraktıl gücü azaltarak havayollarını daralttığı düşünülmektedir.<sup>[57]</sup>

### Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler

Her iki hastalık da azalmış fiziksel aktivite sonucu artmış olabilir.<sup>[60]</sup> İşsizlik ile artmış BKİ arasında ilişki vardır.<sup>[61]</sup> BKİ ile kısıtlı fiziksel aktivite ve uzun saatler televizyon izleme arasında da ilişki vardır.<sup>[62]</sup> Ayrıca obez insanlar dışarı çıkmayı pek sevmezler ve iç ortam allerjenleri ve kimyasalların da astım gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir.<sup>[63]</sup> Semptomları arttırdığı için egzersizden kaçınmaları ve aldıkları kortikosteroid tedavinin yan etkilerinden dolayı astım hastalarının obez olma riski artmıştır.<sup>[65]</sup>

### Tedavi

Astım ilaçları obez astımlılarda tam bir kontrol sağlamamaktadır. Kaldi ki bu tedavilerin adrenal yetmezlik, osteoporoz ve daha sık solunum yolu viral enfeksiyon geçirme gibi pek çok yan etkisi de vardır. Bu nedenle, bu hastalar için, astımda kullanılan ilaçlarda doz arttırımına gitmek yerine, alternatif tedavi yöntemleri belirlemek gerekmektedir.

Obez astımlıların egzersiz ve diyetle teşvik edilerek kilo vermeleri amaçlanmalıdır. Böylece astımın kontrol altına alınması kolaylaşabilir. Diyet ve egzersiz ile obez astımlıların klinik seyrinin iyileştiği gösterilmiştir.<sup>[63]</sup>

Cerrahi dışı uygulanan kilo verme yöntemleri ile yaklaşık %10 oranında kilo verilebildiği ve bu oranın da akciğer fonksiyon-

ları üzerinde iyileşme sağladığı belirtilmektedir.<sup>[64]</sup> Otuz sekiz astımlı obez hastanın katıldığı bir klinik çalışmada, hastaların bir kısmına sekiz hafta süreyle düşük kalorili diyet verilmiş ve ortalama ağırlıklarının %14.5'ini kaybetmeleri sağlanmıştır. Sekiz haftanın ve bir yılın sonunda kilo veren grupta FEV1 ve FVC'de düzelme, nefes darlığı, kurtarıcı ilaç kullanımı ve atak sıklığında azalma görülmüştür.<sup>[65]</sup>

Cerrahi girişim ile ise yaklaşık %20 oranında kilo kaybı olduğu ve bu oran ile daha fazla bir klinik düzelme sağlandığı belirtilmektedir. 23 astımlının cerrahi sonrası 12 ay izlendiği bir çalışmada, bu süre sonunda, astımda anlamlı fizyolojik ve klinik düzelme olduğu belirtilmiştir.<sup>[66]</sup> Yaklaşık %50 hastada astımda iyileşme, atak sıklığı, ilaç kullanımı, hospitalizasyon ve şiddet skorunda %90'lara varan düzelme saptanmıştır.<sup>[67]</sup>

Obezite ve metabolik sendromun eşlik ettiği astımlılarda hastalık daha ağırdır ve tedaviye cevap almak daha güçtür. Çünkü bu hastalarda sistemik inflamasyon, insülin direnci, kas kitle artışına bağlı akciğer kapasitesinde azalma söz konusudur. Tedaviye metformin eklenmesinin obez astımlılarda klinik iyileşme sağladığını bildiren çalışmalar vardır.<sup>[68,69]</sup> Dişi BABL/C fareleri ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre metformin eozinofilik inflamasyonu, peribronşial fibrozisi ve musin sekresyonunu azaltır.<sup>[70]</sup> Statinlerin tedaviye eklenmesinin de yarar sağladığı belirtilmektedir. BKİ 30'un üstünde olan bayan ağırlıklı ciddi astımlıların takip edildiği bir klinikte standart astım tedavisine 1 yıl boyunca statinler eklenmiş, sonuçta astım kontrol testi skorunda iyileşme ve semptomlarda azalma görülmüştür.<sup>[71]</sup> Ancak bu konu ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve C vitaminlerini içeren diyetin astım tedavisinde fayda sağladığı bildirilmiştir.<sup>[72]</sup> Vitamin A düzeyi ile astım şiddeti arasında ters ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.<sup>[73,74]</sup> Vitamin D takviyesinin vücut yağ kitlesini azalttığı ve obezlerde insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ortaya koyan çalışmalar, D vitamini takviyesinin obez astımlılarda faydalı olacağını düşündürmektedir.<sup>[75]</sup> Vitamin E ve Vitamin C de antioksidandır ve her ikisinin de astım şiddetini azalttığını gösterilmiştir.<sup>[76,77]</sup> Balık yağının ana bileşenleri olan omega 3, eikosapentotanic asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'in astımı iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>[78]</sup>

Antioksidanları içeren diyetin astımı kontrol altına alabileceği belirtilmektedir.<sup>[72]</sup> Ancak obez astımlılarda iyileşme sağlayabilecek besinler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

### Sonuç

Obezite, astım gelişme riskini artırır ve astımı kontrol altına almayı zorlaştırır. Özellikle geç ortaya çıkan astımda obezitenin astım gelişimi açısından belirleyici olduğu yönünde çalışmalar giderek artmaktadır. Eşlik eden komorbiditelerin varlığı da dikkate alındığında, tüm dünyada artan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite ile mücadele etmek astımlı hastaların tedavisinde mutlaka yer almalıdır. Obezite ve astım arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, obezitenin eşlik ettiği astımlılarda yeni tedavi seçenekleri sunulabilmesi açısından önemlidir.



**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO.
2. WHO Global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2004 Sep;25(3):292–302.
3. James WP. What are the health risks? The medical consequences of obesity and its health risks. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(Suppl 2):1–6.
4. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6): 751–63.
5. Boulet LP. Asthma and obesity *Clin Exp Allergy* 2013;43:8–21.
6. Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE. Obesity in asthma: Approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct;13(5):434–42.
7. Jones, R.L.Nzekwu, M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130:827–833.
8. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:112–9.
9. Visser, M. Bouter, L. M. McQuillan, G. M. et al, Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:E13.
10. Park, H. S. Park, J. Y. Yu, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:29–35.
11. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911–919.
12. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*. 1997;3:1029–1033.
13. Brown, V. Warke, T. J. Shields, M. D. et al, T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax*. 2003;58:311–316
14. Cembrzynska-Nowak, M.Szkklar, E.Inglot, A.D. et al, Elevated release of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:291–295.
15. Zumbach, M.S.Boehme, M.W.Wahl, P. et al, Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4080–4082.
16. Sood, A. Ford, E. S. Camargo, C. A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300–305.
17. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPAR-gamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1220–R1225.
18. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:630–635.
19. Engeli, S.Feldpausch, M.Gorzelnjak, K. et al, Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52:942–947.
20. Vincent, H.K.Innes, K.E.Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:813–839.
21. Nadeem, A.Chhabra, S.K.Masood, A. et al, Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:72–78.
22. Dut, R. Dizdar, E. A. Birben, E. et al, Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*. 2008;63:1605–1609.
23. Montuschi, P.Corradi, M.Ciabattani, G. et al, Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:216–220.
24. Komakula, S.Khatrri, S.Mermis, J. et al, Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32.
25. Sood, A.Qualls, C.Arynchyn, A. et al, Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress?. *Chest*. 2009;136:1055–1062.
26. Hallstrand, T.S.Fischer, M.E.Wurfel, M.M. et al, Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1235–1241.
27. Turki, J. Pak, J. Green, S. A. et al, Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*. 1995;95:1635–1641.
28. Large, V.Hellstrom, L.Reynisdottir, S. et al, Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997;100:3005–3013.
29. SyamsuYusuf, I. Budu et al, The effect of polymorphism of the beta-2 adrenergic receptor on the response to beta-2 agonist in bronchial asthma patients. *Acta Med Indones*. 2007;39:8–12.
30. Lin, R.C.Wang, W.Y.Morris, B.J. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ*. 1999;319:1337–1338.
31. Rosmond, R.Chagnon, Y.C.Holm, G. et al, A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res*. 2000;8:211–218.
32. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep*. 2012;39:4749–4757.
33. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med*. 2012;30:142–150.
34. Aoki, T.Hirota, T.Tamari, M. et al, An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51:677–685.
35. Sookoian, S.C.Gonzalez, C.Pirola, C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2005;13:2122–2131.
36. Gold, D.R.Damokosh, A.I.Dockery, D.W. et al, Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:514–521.
37. Figueroa-Munoz, J.I.Chinn, S.Rona, R.J. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax*. 2001;56:133–137.
38. Chen, Y.Dales, R.Tang, M. et al, Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191–197.
39. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006;130:890–5.
40. Guerra, S.Sherrill, D.L.Bobadilla, A. et al, The relation of body mass

- index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002;122:1256–1263.
41. Seidell, J.C.de Groot, L.C.van Sonsbeek, J.L. et al, Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health*. 1986;76:264–269.
  42. Chandler, M.H.Schuldheisz, S.Phillips, B.A. et al, Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy*. 1997;17:224–234.
  43. Lange, P.Parner, J.Prescott, E. et al, Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax*. 2001;56:613–616.
  44. Troisi, R.J.Speizer, F.E.Willett, W.C. et al, Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1183–1188.
  45. Maffei, M.Halaas, J.Ravussin, E. et al, Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155–1161.
  46. Thomas, T.Burguera, B.Melton, L.J. III et al, Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*. 2000;49:1278–1284.
  47. Hickey, M.S.Israel, R.G.Gardiner, S.N. et al, Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med*. 1996;59:1–6.
  48. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, Jacobs DR, Jr, Sood A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:319–326.
  49. Kılıç H, Oguzülgen IK, Bakır F, et al. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21: 290–6.
  50. Ruesten, A.Steffen, A.Floegel, A. et al, Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One*. 2011;6:e27455.
  51. Srivastava, A. Cotton, C. Paterson, A. D. Sex- and age-of-onset-based locus heterogeneity in asthma. *Genet Epidemiol*. 2001;21:S154–S159.
  52. Desai, D. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; published online, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1470OC>.
  53. Pavord, I.D. et al. *Lancet* 380,2012; 651–659.
  54. McCallister, J. W. Parsons, J. P. Mastrorarde, J. G. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Thorax*. 2011;5:143–150.
  55. Gunnbjornsdottir, M. I. Omenaas, E. Gislason, T. et al, Obesity and nocturnal gastroesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24:116–121.
  56. Al-Shawwa, B. A. Al-Huniti, N. H. DeMattia, L. et al, Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma*. 2007;44:469–473.
  57. Polikepahad, S. Moore, R. M. Venugopal, C.S. Endothelins and airways—a short review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2006;119:3–51.
  58. Rasmussen, F.Lambrechtsen, J.Siersted, H.C. et al, Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the odense schoolchild study. *Eur Respir J*. 2000;16:866–870.
  59. Laitinen, J.Power, C.Ek, E. et al, Unemployment and obesity among young adults in a northern Finland 1966 birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1329–1338.
  60. Rosmond, R.Bjorntorp, P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:138–145.
  61. Ahluwalia, S.K.Matsui, E.C. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:137–143.
  62. Huovinen, E.Kaprio, J.Koskenvuo, M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med*. 2003;97:273–280.
  63. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:36–49.
  64. Poirier, P.,T.D.Giles, G.A.Bray, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898–918.
  65. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320:827–32.
  66. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. 2011. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 128:508–515.
  67. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897–909.
  68. Marrow VA, Fougelle F, Connell JM, et al. Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278(34):31629–39.
  69. Davis B, Rahman A, Arner A. AMP –activated kinase relaxes agonist induced contractions in the Mouse aorta via effects on PKC signaling and inhibits NO induced relaxation. *Eur J Pharmacol* 2012;695(1–3):88–95.
  70. Park CS, Bang BR, Kwon HS, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase *Biochem Pharmacol* 2012;84(12):1660–70.
  71. Zeki AA, Oldham J, Wilson M, et al. Statin use and asthma control in patients with severe asthma. *BMJ Open* 2013;3(8).
  72. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:534–543.
  73. Allen S, Britton JR,Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures:systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(7):610–9.
  74. Ahmad SM, Haskell MJ, Ragip R, et al. Vitamin A status is associated with T- cell responses in Bangladeshi men. *Br J Nutr* 2009;102(6):797–802.
  75. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, et al. Vitamin D supplementation and body weight status: a asystematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014;15:528–34.
  76. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise- induced bronchoconstriction. *Conchrance Database Sysy Rev* 2013;(10):CD010391.
  77. Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A, et al. Dietary antioxidants preserve endothelium- dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(24):11880–4.
  78. Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, et al. Serum fatty acid levels, dietary style and coronary hearth disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study *Br J Nutr* 2003;89:267–72.



## Türkiye'de anne sütü merkezi girişimlerinin değerlendirilmesi ve sistem önerisi

### Evaluation of breast milk centers initiative in Turkey and system recommendation

Esma Kabasakal,<sup>1</sup> Ömer Bozkurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Mardin Artuklu Üniversitesi İslami İlimler Fakültesi, İslam Felsefesi Anabilim Dalı, Mardin, Turkey

#### Özet

Çocuklarda sağlıklı bir büyüme ve gelişme potansiyelinin sağlanması bebeklik dönemi beslenmesiyle ilişkilidir. Özellikle ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme 5 yaş ve daha altı çocuklardaki hastalık yükünü %10 azaltmaktadır. Anne sütü prematüre bebek gibi özel bakım gereksinimi olan bebekler için büyüme ve gelişmenin çok daha ötesinde yaşama tutunmaya katkı sağlamaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2018) raporuna göre bebeklerin %41'i ilk 6 ay yalnız anne sütü ile beslenebilmektedir. Annede ağır enfeksiyon, ilaç kullanımı, hepatit B, hepatit C, tüberküloz, madde kullanımı, prematüre bebek, düşük doğum ağırlığı gibi anne ve bebeğe ait faktörler anne sütü ile beslenmeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Çeşitli sebeplerle bebeğin emzirilemediği durumlarda anne sütüne erişimi sağlayacak en iyi alternatif öneri sağlıklı bir sütanne ya da süt bağışdır. Yurt dışı literatürdeki adıyla Süt Bankası anne sütünü tıbbi tekniklerle toplayıp, koruyarak ihtiyaç sahibi bebeklere ulaştıran kurumlardır. Sağlık Bakanlığı süt bankalarını Süt Anne Merkezleri şeklinde revize ederek 2012 yılında gündeme getirmiş ancak çeşitli görüş ayrılıkları nedeniyle uygulamaya geçirememiştir. Bu makalede erişilmesi gerekenin anne sütü olduğu düşünülerek merkezler "Anne Sütü Merkezi" olarak ifade edilmiştir. Bu merkezlerin kurulmasında fikir ve sosyal kaygılardaki farklılıklar inanç temellidir ve özellikle süt kardeş evlilikleri başlıca sorunlardır. Ancak merkezlerin kurulmasında geniş veri tabanları, gerekli koşulları test eden otomasyon ve kontrol algoritmaları ile fikhin cevaz vermediği durumların önüne geçilerek düzenli denetim mekanizmasının oluşturulduğu bir sistem toplumsal endişe ve kaygıların giderilmesini sağlayabilir. Günümüz teknoloji çağında internet siteleri aracılığıyla herhangi bir resmi kayıt, cinsiyet ayrımı, hijyen ve diğer koşulların denetlenemediği bir anne sütü bağışı ve satışı söz konusudur. Kamu eliyle denetim altına alınmadığı sürece meselenin toplumsal yönden çok daha tehlikeli bir sorun oluşturacağı düşünülmektedir. Sağlık profesyonelleri merkezlerin kurulmasında toplumun inanç ve değerlerine uygun eğitim, rehberlik, danışmanlık ve liderlik rolleriyle toplumsal eğitim ve farkındalık çalışmalarına öncülük yapabilecek önemli insan gücüdür. Bu makalede gerekli koşulların sağlandığı bir sistemle merkezlerin kurulması önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Anne sütü; süt anne; süt bankası; süt merkezi; prematüre.

#### Abstract

Providing healthy growth and development potential in children is associated with infant nutrition during infancy. Especially breastfeeding in the first 6 months decreases the disease burden by 10% in children 5 years and under. Breast milk makes a contribution far beyond growth and development to infants with special care needs, such as premature infants, to hold on to the life. However, according to (DHS-2018) report issued by Turkey Demographic and Health Survey, 41% of babies be fed with only breast-milk for the first 6 months. Maternal and infant factors such as severe infection in the mother, drug use, hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis, substance abuse, premature baby, low birth weight may adversely affect breastfeeding. In cases where the baby cannot be breastfed for various reasons, the best alternative suggestion for breast milk is a healthy wet nurse or milk donation. Milk Bank, which is known in the international literature, is the institution that collects breast milk with medical techniques and delivers it to the babies in need. The Ministry of Health (2012), by revising Milk banks as Milk Mother Centers, brought them on the agenda, but failed to put them into practice due to various differences of opinion. Considering that breast milk should be accessed/ the target word, these centers are expressed as Breast Milk Center in this article. Differences in opinion and social concerns in the establishment of these centers are faith-based and especially marriages with milk fraternity are the leading problems. However, by means of large databases in the establishment of centers (breast milk centers), automation and control algorithms that test the necessary conditions and, by avoiding situations that Islamic jurisprudence (fiqh) doesn't allow, a system with regular inspection mechanism may provide a relief for social concerns and fears. In today's technology, there is a donation and sale of breast milk through websites that do not control any official registration, gender discrimination, hygiene and other conditions. Unless it is controlled by the public, the issue is considered to create a more dangerous problem in social aspect. Health professionals are important manpower in the establishment of centers to be able to lead the social education and awareness activities with the roles of education, guidance, counseling and leadership in parallel with the beliefs and values of the society. In this article, it is recommended to establish these centers with necessary conditions.

**Keywords:** Breastfeeding; wet mother/wet nurse; milk center; milk bank; premature.



**A**nne sütü, yeni doğan için gerekli tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini içeren sağlıklı büyüme ve gelişme için temel bir gereksinim olup başta beslenme olmak üzere bağışıklık, gelişim, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden çok faydalı bir besindir (Tablo 1).<sup>[1]</sup> Her yıl dünya genelinde meydana gelen 15 milyon erken doğumda ortalama 1 milyon bebek ölmektedir. Bu ölümlerin %45'lik kısmı beslenmeyle önlenabilir niteliktedir.<sup>[2]</sup> Özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler için anne sütü en önemli besin kaynağıdır.<sup>[3,4]</sup> Bebeklik dönemindeki beslenme problemleri dünya genelinde artan bir halk sağlığı sorunu olarak; çocukluk çağı obezitesi<sup>[5,6]</sup> uzun vadede malnutrisyon, bodurluk gibi olumsuz sağlık ve büyüme çıktıları, yetişkin dönem entelektüel performansta yetersizlik, fiziksel kapasitede azalma ve üreme kabiliyetinde düşüklük nedeni olabilmektedir.<sup>[7]</sup> Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda emzirmeyen bebeklerin emziren bebeklere göre yaşamın ilk aylarında kaybedilme olasılığı 6 ile 10 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>[8]</sup> İshal, pnömöni, otitis, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonların görülme sıklığı daha yüksektir.<sup>[9,10]</sup> Astım, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı,<sup>[11]</sup> ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, lösemi gibi immünolojik hastalıklar

**Tablo 1. Anne sütünün bebeklik ve yetişkin dönem sağlığına olumlu etkileri**

Büyüme ve gelişme	Fazla kilo, obezite ve Tip 2 diyabet riskinde azalma
Enfeksiyonların önlenmesi	• Obezite
• Akut otitis media	• Tip 2 diyabet
• Gastrointestinal enfeksiyonlar	İmmün sistem bozuklukları riskinde azalma
• Diyare	• Alerji
Erişkin yaşta kardiyovasküler sağlık	• Egzama
• Koroner kalp hastalığında azalma	• Astım
• Geçici iskemik atak risklerinde azalma	• Çölyak hastalığı
• Diastolik kan basıncında düşme	• Crohn ve ülseratif kolit
• Sistolik kan basıncında düşme	• Malign hastalık
• Erişkin yaşta lipid metabolizması	• Akut lenfositik lösemi
• Düşük dansiteli lipoprotein	Nörogelişimsel Etki
• Kan total kolesterol düzeyi düşüklüğü	• Bilişsel fonksiyonda artış,
• Kardiyovasküler hastalıklar riskinde azalma	• Verbal IQ'da artış,
• Arteriyel esneklikte artış	• Konsantrasyon artışı
• Brakiyel endotelial fonksiyonda azalma	
• Karotis ve femoral plakta azalma	
• Koroner kalp hastalıkları mortalitesinde azalma	

Agostoni vd. (2009)<sup>[14]</sup>

rın görülme riski yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF) ilk 6 ayda “sadece anne sütü” alınmasını, iki yaş veya sonrasında kadar da anne sütü alımına devam edilmesini önermekte olup “sadece anne sütü ile beslenme” anne sütü harici başka gıda almayan bebekleri tanımlamaktadır.<sup>[12,13]</sup>

İlk 6 ay sadece anne sütüyle beslenmesinin mümkün olmadığı anne ve bebeğe bağlı çeşitli faktörler söz konusudur. Anneye bağlı faktörler; annenin ağır hasta olması (ör. sepsis), herpes simpleks virüs, Tip 1 (HSV-1), annenin kullandığı ilaçlar, memeden püy gelmesi, hepatit B, C, tüberküloz, madde kullanımı, doğum sonrası depresif duygular (emzirmeden hoşlanmama, bebeği kabullenmeme vs.) ve anne kaybıdır.

Bebeğe ait faktörler ise prematüre doğum, emme refleksinin gelişmemesi, düşük doğum ağırlığı ve malformasyonlar gös-

**Tablo 2. Kıtalaraya göre kurulmuş ve kurulması planlanan süt bankalarının sayısı**

	Mevcut süt bankası	Kurulması planlanmış süt bankası
Avrupa		
25 ülke	211	17
Asya		
Hindistan	22	Sayısı kesin olarak bilinmemekte olup fazla olduğu belirtilmemekte
Çin	12	
Kuveyt	1	
Filipin	6	
Malezya		1
Singapoure		1
Vietnam		1 (açılmak üzere)
Tayvan	1	
Tayland	1	
İran	1	
Avustralya		
Avustralya	4	1
Yeni Zelenda	1	
Afrika (Kenya ve Nijerya için planlandı)		
Diğer afrika ülkeleri	3	
Cape Verde	1	
Güney Afrika	Yaklaşık 60	
Cameroon	6	
ABD ve Kanada	26	
Güney Amerika		
9 ülke	258	
Orta Amerika (Karayip adaları dahil)		
Meksika	17	
Diğer ülkeler	28	

Haiden ve Ziegler (2017);<sup>[17]</sup> European Milk Banking (EMBA)<sup>[23]</sup>

**Tablo 3. Türkiye’de anne sütü merkezleri, süt bankacılığı, anne sütü bağışlayıcılığına yönelik literatür çalışmalarının incelenmesi**

Yıl	Yazar	Örneklem	Bulgular
2018 <sup>[30]</sup>	Ergin ve Utku	240 anne	Annelerin 150’si (%62,5) daha önce süt bankasını duymuş 55’i (%22,9) süt bankası kurulmasını onaylamıştır. Annelerin 46’sı (%19,1) süt bağışçısı olabileceğini belirtmiştir. Süt bağışçısı olmak istemeyen annelerin %76,8’i gerekçe olarak süt kardeşler arasında evlenme olasılığını belirtmiştir.
2017 <sup>[31]</sup>	Erenel vd.	Ankara ve Malatya’da görevli 344 hemşire, ebe ve hekim	Anne sütü bankalarına ilişkin hekimlerin bilgi puan ortalaması hemşireler ve ebelerin puan ortalamasından anlamlı düzeyde yüksektir. Hemşirelerin tutum puan ortalaması ebelerden yüksek bulunmuştur. Katılımcıların anne sütü bankaları ile ilgili bilgi puan ortalamaları ile tutum puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde bir ilişki vardır.
2016 <sup>[32]</sup>	Dorum ve Okumuş	154 riskli bebek annesi	Annelerin %50’si sütlerini bağışlayabileceğini belirtmiştir.
2015 <sup>[33]</sup>	Demirel vd.	0–6 ay bebeği olan 200 anne	Annelerin %33,6’sı bebekleri yoğun bakımda bulunduğu zamanlarda emzirme problemi yaşamıştır. Annelerin %16,4’ü süt merkezleri hakkında bilgi sahibidir. Annelerin %62,3’ü süt merkezlerinin kurulmasını istemekte %35,5’i dini kaygılar nedeniyle süt bağışçısı olmayı tercih etmemektedir.
2015 <sup>[34]</sup>	Ekşioğlu vd.	404 anne	Annelerin çoğunluğu anne sütü bankalarının açılması ve süt bağış konusunda olumlu görüş belirtirken %38,4’ü süt bankası uygulamasını doğru bulmamaktadır. Annelerin %75,4’ü süt kardeşi ile evlenme durumu ve %16,9’u sütle hastalık bulaşması nedeniyle süt bağışına olumsuz yaklaşmaktadır.
2015 <sup>[35]</sup>	Özdemir vd.	401 din görevlisi	Katılımcıların %63,3’ü anne sütünün olmadığı durumlarda süt bankalarından süt temin edilebileceğini savunmaktadır. %71,3’ü ise süt merkezlerinin bir bebeğe kısıtlı sayıda bağışçıdan (3 bağışçı) süt alınıp sütlerin karıştırılmadığı bir sistem olması kaydıyla onaylayabileceklerini belirtmiştir.
2015 <sup>[36]</sup>	Karadağ vd.	1042 anne	Annelerin %49,9’u Türkiye’de anne sütü bankalarının kurulmasını olumlu yaklaşırken %42,4’ü karşı çıkmaktadır. Annelerin %44,2’si süt bağışlayabileceğini %31,9’u ise süt alabileceğini belirtmiştir.
2014 <sup>[37]</sup>	Gürol vd.	350 anne	Annelerin %90’ı anne sütü bankacılığı hakkında daha önce bir şey duymadıklarını, %64,0’ü süt bağış yapabileceğini, olumsuz yanıt verenlerin %36,3’ü dini gerekçelerle, %28,9’u ahlaki nedenlerle olumsuz yaklaşıklarını belirtmiştir.
2012 <sup>[38]</sup>	Aykut vd.	614 anne	Annelerin %56,2’si anne sütü bankasına süt bağışlayabileceğini belirtirken olumsuz yanıt verenler dini açıdan uygun olmayan “süt kardeşlerin evlenmesi” kaygısını belirtmiştir.

terilebilir.<sup>[15]</sup> Her ne şekilde olursa olsun anne sütü alamayan bebekler için sağlıklı bir anneden alınacak anne sütü önerilmektedir.<sup>[16]</sup> Kendi annesinin sütü ile beslenemeyen bebekler için kullanılmak üzere başka bir anne tarafından bağışlanmış ve bir merkezde işlenmiş anne sütüne “bağışçı (donor) anne sütü” olarak tanımlanmaktadır.<sup>[17]</sup> Erken doğum, yüksek riskli doğum ve doğumsal anomaliler gibi çeşitli sağlık problemleri nedeniyle hastanede tedavi altında olan bebekler için yaşamın ilk aylarında öncelikle maternal emzirmenin desteklenmesi daha sonra ilk tercih olarak bağışçı anne sütüyle beslenmeleri enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi, beslenme toleransı ve sağlıklı bir büyüme gelişmenin sağlanmasında oldukça etkili bir yöntemdir.<sup>[18]</sup> Geç başlangıçlı sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEC) yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan prematüre ve hasta bebeklerde iki önemli komplikasyondur.<sup>[19]</sup> Literatürde bağışçı anne sütü ile beslenen bebeklerin NEC, sepsis, gıda intoleransı problemlerini yaşama sıklığının daha düşük olduğu ve hastanede yatış sürelerinin azaldığı bildirilmektedir.<sup>[20–22]</sup> Türkiye’de 2013 yılında Sağlık Bakanlığı’nın gündeme

getirdiği Süt Anne Merkezleri dini kaygılara bağlı eleştirilere maruz kalmış ve proje altyapısının yeterli olmaması nedeniyle oluşturulamamıştır. Anne sütünün bağışlandığı kurumlar yabancı literatürde “Süt Bankası” adıyla anılmakta olup ülkemizde “Süt Anne Merkezleri” adıyla gündeme gelmiştir. Tablo 2’de kıtalara göre dünya genelinde kurulmuş veya kurulma aşamasında olan süt bankalarının sayıları verilmiştir.

Türkiye gibi İslam dinine inananların çoğunluğu oluşturduğu Müslüman ülkelerde anne sütü bankalarının revize edilerek kurulmasına yönelik çalışmalar başlatılmış ancak çeşitli tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Tartışmaların odak noktası neslin korunmasını sağlamada “süt kardeşliğinin etkisi üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>[24]</sup>

Süt kardeşliğinin sakıncası aynı bağışçı anne sütünü içen bebekler arasında oluşacak süt akrabalığı sonucu İslam dininin yasakladığı evliliklerin meydana gelme endişesi olup bu konuda çeşitli öneriler sunulmuştur.<sup>[25,26]</sup> Dünya çapındaki birkaç temel fıkıh İslam hukuku okullarından biri olan Avrupa Fetva

**Tablo 4. Anne sütü bankasının kurulabileceğini savunan görüşler**

Kelime/Durum	Karşılık	Yorum	Sonuç
Rada/Çocuğun Emmesi	Annenin çocuğu emzirmesi anlamına gelmektedir.	Fiilen emzirme olmadığı için "emmele" ortaya çıkan annelik şefkati oluşmamaktadır.	Annelik bağı oluşması için çocuğun anneyi emmesi gerekir. Yasak, bebeğin anneyi emme illetine bağlanmıştır. Dolayısıyla süt merkezlerinde bu durum söz konusu değildir.
İbâha	Helal kılmak (Nikahta aslolandır)	Helaller şüphe ile harama dönüştürülemez.	Sütün mideye ulaşip ulaşmadığı ve sütannenin kim olduğu şüphelidir. Bu nedenle haramlık söz konusu değildir.
Kolaylaştırma	Kolaylaştırınız zorlaştırmayınız. (Hz. Peygamber)	Hüküm koyarken, fetva verirken kolaylaştırma ve hafifletme yolunun tercih edilmesi İslam'ın ruhuna uygundur.	Anne sütü özellikle prematüre ve doğumsal anomalili olup hastanede uzun süre yatan ve annesi ölen çocuklar için bir kolaylıktır.
İhtiyat	Bireysel durumlarda fetvada ihtiyatlı olana itibar edilir.	Kamuyu ilgilendiren konularda toplum yararına itibar edilir.	Anne Sütü Merkezleri bireysel değil tüm toplumu ilgilendiren kamu yararına bir uygulamadır.
Zarurat-ı Hamse	İslam'da canın korunması için gerekliliktir.	Zaruri durumlarda canın korunması maksadıyla ölü eti yenmesine dahi izin verilmiştir.	Anne Sütü Merkezleri savaş, doğal afet gibi sütün bulunamadığı durumlarda hastanede yatan özellikle prematüre bebeklerin hayatını kurtarıcı olabilir.
Emir ve Yasaklar	Emirler insanlara fayda sağlaması, yasaklar ise zarardan koruması içindir.	Zarar: Süt tozu ve hazır formula mamalar bebeklerin sağlığını olumsuz etkilemektedir. Yarar: Anne sütü bebeklerin daha sağlıklı bir hayata sahip olmaları için en faydalı besindir. Anne Sütü Merkezlerinden muhtaç bebekler faydalanacaktır.	Anne Sütü Merkezleri özellikle prematüre bebekler için oldukça yararlıdır. Ayrıca İslam'da yardımlaşma ilkesi vardır. Süt merkezlerinde ihtiyaç sahibi bebeğe yardım durumu söz konusudur.
Def'i Mefasid Celbi Menâfi	Zarar kendi misliyle izale olunamaz.	Bazı tedbirlerle Anne Sütü Merkezlerindeki sütlerden oluşabilecek zararlar tamamen yok edilmese bile çoğu azaltılabilir.	İslam'da kan neces olup satılması yasaklanmıştır. Süt temizdir. Sütannenin ücret almasına da izin verilmiştir. Kan süte göre bakteri ve mikrop için daha elverişlidir. Kan Bankaları kurulmuşsa Anne Sütü Merkezleri de kurulabilir.
Sütün Miktarı, Öğün ve Vakit Sayısı	Ayrı ayrı en az beş defa süt emmeyle gerçekleşir.	Sütün sağılma sayısı mı bebeğin emme sayısı mı olduğu ihtilafıdır. Vakit sayısı ihtilafıdır.	Şüpheli bir durum olduğu için helaller şüphe ile harama çevrilemez.

(Yusuf el-Kardâvi, Hassan Hathut, Halid Mezkûr, Bedr el-Mütevelli Abdulbasit, Mısır eski müftüsü Abdullatif Hamza, Mısır Fetva Kurulu, Avrupa Fetva ve Araştırma Konseyi (ECFR).

ve Araştırma Konseyi (ECFR) 2004'te bankalarının kurulmasına yönelik olumlu karar almıştır. Kararda prematüre bebekler için anne sütünün elzem olduğu ve süt bankalarının da bu kutsal amaca hizmet edeceği belirtilmiştir. Yine toplumdaki inançların gözetildiği bir başka uygulama olarak Kuveyt'te Adan Hastanesi örnek verilebilir. Bu hastanelerde bağışçı gerekli test ve taramalar sonucunda alıcıyla tanıştırılıp yoğun bakım ünitelerinde süt bankacılığı süreci sağlanmaktadır.<sup>[27,28]</sup> Türkiye'de 2013 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan "Süt Anne Merkezlerinin" kurulması çabaları medyada uzunca bir süre yer etmiş ancak literatürden de görüldüğü üzere (Tablo 3) toplumdaki dini kaygı ve endişelerle birçok eleştiriye maruz kalmıştır. Sağlık Bakanlığı projenin alt yapısının olgunlaştırılıp toplumdaki herkesin sorularına ve kaygılarına yanıt bulacak şekilde yeniden düzenleme yapacağını belirterek süt merkezlerinin kurulmasını ertelemiştir.<sup>[29]</sup> Türkiye'de Süt Merkezlerine yönelik toplum yaklaşımını ele alan literatür çalışmaları Tablo 3'te verilmiştir.<sup>[30-38]</sup> Toplumdaki endişe ve kaygıların giderilmesinde din bilimi ve tıbbi bilim uzmanlarının birlikte hareket etmeleri gerekmektedir. Sağlık profesyonelleri öncelikle gebelik döneminden başlayarak

annelerin, anne sütü ve emzirme konusunda tutum ve öz yeterliliklerini artırmaya yönelik stratejiler uygulamalıdır. Ancak anne sütü bağışının gerektiği durumlarda, toplumun endişe ve kaygılarının giderilerek Anne Sütü Merkezleri için uygun koşulların oluşturulmasında sağlık profesyonellerinin topluma yönelik farkındalık ve 7 bilinç sağlamada destekleyici rolü son derece önemlidir.

Sağlık profesyonellerinden beklenti, öncesinde kendilerinin toplumun inanç ve değerlerine uygun gerekli bilgi, birikim ve donanımına sahip olmaları yönündedir. Bu makalede Tablo 4'te anne merkezlerinin kurulmasını destekleyen görüşler ve Tablo 5'te reddeden görüşlere yer verilerek okuyucuya katkı sağlanması amaçlanmıştır.<sup>[39,40]</sup>

Tablo 3'te görüldüğü üzere Türkiye'de Anne Sütü Merkezlerinin kurulmasındaki en büyük sorunlar arasında dini engeller ve bu konuda yeterli bilgiye sahip olmama yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından "Süt Anne Merkezleri" uygulaması gündeme getirildiği zaman, basında yer alan haberler ve köşe yazılarında İslami çeşitli görüşler doğrultusunda bu merkezlerin kurulmasına şiddetle karşı çıkmıştır.<sup>[40-44]</sup> Gerek basında yer alan haberler gerekse topluma yönelik çalışmalar değer-

**Tablo 5. Anne sütü bankasının kurulamayacağını savunan görüşler**

Kelime/Durum	Karşılık	Yorum	Sonuç
Rada/Çocuğun Emzirilmesi	Ayet: Sizi emziren sütannelerinizi ve süt kardeşleriniz size haram kıldı. Hadis: “Nesep yoluyla haram olan süt yoluyla da haram olur”. Hadis: “Radâ, eti oluşturan ve kemikleri geliştirendir”.	Ayet ve hadislerde mutlak ifadeler kullanılmıştır. Anne sütü nereden geldiğine bakılmaksızın çocuğun etini ve kemiğini geliştirir. Sütün mideye ulaşıp ulaşmadığı ve sütannenin kim olduğu şüphelidir.	Emzirme gibi sütün çocuğun ağızına ve burnuna damlatılmasıyla da evlenme engeli gerçekleşir. Annelik şefkati aranmaz. Evlenme engeli ilahi bir emirdir.
Sedd-i Zerâyi	Vesileleri kaldırmak gerekir.	Neslin korunması esas olup bozulmasına yol açan vesileler yasaklanmalıdır.	Anne Sütü Merkezlerinin kurulması nesil güvenliğine manidir.
Mani ve Muktazi	Bir engel ile bir gereklilik aynı anda ortaya çıkarsa, engel tercih edilir.	Anne sütü alamayan çocuklara fayda sağlanırken haram evliliklerin yapılması tearuz etmektedir.	Neslin bozulmasına sebep olan durumlar bir fillin yasaklanması için önemli bir manidir.
İhtiyat	Dini hükümlerde ihtiyatlı davranma ve dinde gevşekliğin/ tesahülün engellenmesi gerekir. Zarar kendi misliyle izale olunamaz.	Zaruri durumlarda canın korunması amacıyla ölü eti yenmesine dahi izin verilmiştir ancak anne sütü merkezleri zaruret ve ihtiyaç halinde izin verilmesini gerektirecek seviyede değildir.	Anne Sütü Merkezlerinin kurulması dinde gevşekliğe neden olmaktadır.
Def’i Mefasid Celbi Menâfi Yakın veya Zann-ı Galip	Süt akrabalığında zann-ı galibe riayet edilir.	Prematüre çocuklar için faydalı olmasına rağmen topluma verdiği zarar daha fazladır. İslâm toplumundaki sosyal ilişkiler (sütanneliği uygulaması) süt merkezlerine gerek duyulmayacak kadar kuvvetlidir Sütannenin tespitinde şüphe edilmesi hükme tesir edecek derecede değildir.	Anne Sütü Merkezleri bireysel olarak faydalı olsa bile neslin bozulması sebebiyle; ihtiyaç duyan çocukların zarar görmesini engelleme çabası başka zararlara sebep olmamalıdır. İslâm hukukunda hükümlerin çoğu zanni galiple (kesin olmaksızın) belirlenir.
Sütün miktarı	Sütün çoğu da azı da evlenme engeli oluşturur.		

(Mustafa Zerkâ, Ali Muhyiddin el-Karadâğî, Muhammed Ali el-Bâr, İbrahim Desûkî, Recep et-Temimî, Muhammed Muhtâr es-Selâmî, Ahmed Gundur, Abdurrahman Abdulhalik, Muhammed Taki Osmânî, İslâm Fıkıh Akademisi, 1985). Kaynak: Pekdemir, 2015;<sup>[39]</sup> Öztürk ve Acar, 2016.<sup>[46]</sup>

lendirildiğinde Türkiye’de toplumun bilgilendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Sağlık Bakanlığı’nın Anne Sütü Merkezleri projesine Türkiye’de bazı dini otoriteler karşı çıkmış, yerine “sütanneliği projesinin” hayata geçirilerek her kadının bir çocuğun sütanneliğini yaptığı, anne sütüne ulaşımın sivil insiyatife devredildiği sistemi önermiştir. Burada araştırılması gereken birtakım faktörler gündeme gelebilir. Modern çağın getirisi şehirleşmeyle birlikte, yerleşim birimlerinin birbirinden uzak ve komşuluk ilişkilerinin gittikçe zayıfladığı bilinmektedir. Kadın iş yaşamında daha aktif ve üretken konumdayken bu öneri uygulamada gereksinimlere cevap verebilecek nitelikte midir? Yine sadece sütanneliği uygulamasının teşvik edilmesi; çalışma koşulları, zaman, ulaşım, konfor ve güvenlik gibi koşullar göz önünde bulundurulduğunda, annelerin gönüllü olmasına olumsuz yönde etki edecek midir? Ayrıca üzerinde öncelikle durulması gereken bir konu “internet” ortamında gayri resmi anne sütü satışı veya anne sütü bağışının yapılabildiği göz ardı edilmektedir.<sup>[45]</sup> İnternet sitesi aracılığıyla bir sektör haline gelen anne sütü satışında, çocukların aynı cinsiyetten olması kişilerin tercihinin kal-

maktadır. Yine bu sütlerin saklanma koşulları, hijyen kuralları, annede herhangi bir hastalık olmadığı denetime tabi değildir. Bir diğer ifadeyle devlet kontrolünde olmayan bir anne sütü bağıışı veya satışı bu konudaki kaygıları çok daha tehlikeli hale getirmektedir.

Bu makalede Anne Sütü Merkezlerinin, gerekli alt yapıyı tamamlayıp etkin ve güvenli bir kayıt sistemi içerisinde olgunlaştırarak hayata geçirilmesi önerilmektedir. Elbette burada sütanneliği uygulamasından vazgeçilmesi gibi bir durum söz konusu değildir. İsteyen emziren anneler koşullar ve şartların el verdiği durumlarda sütannelik yapabilmektedir. Ancak bilimsel otoriteler tarafından önerilen Anne Sütü Merkezi sistemleri, sağlık sistemi içerisinde dezavantajlı ve muhtaç durumdaki bebeklerin ihtiyaçlarının “hakkaniyet” doğrultusunda gözetildiği, kendileri için en yararlı besin olan anne sütüne erişimlerinin devlet kontrolünde sağlandığı bir modern sistemin hayata geçirilmesidir. Nitekim Türkiye Diyanet İşleri Başkanlığı Din İşleri Yüksek Kurulunda da<sup>[46]</sup> bu durum gündeme getirilmiş olup İslami açıdan alınacak tedbirler ve belli şartlar çerçevesinde Anne Sütü Merkezlerinin kurulabileceği

**Tablo 6. Anne sütü merkezlerinin kurulmasına ilişkin sistem tedbirleri**

Durum	Önlem
Sütlerinin karıştırılmaması	Birden fazla anneye ait sütlerin karıştırılmaması, Bir anneden alınan sütün yalnız erkek veya yalnız kız cinsiyette bebeklere verilmesi
Güvenli kayıt sistemi	Ailelerin bilgilendirilmesi, Yazılı onamlarının alınması, Süt bağışlayıcısı anne ve süt verilen bebeğin kimliklerinin kaydı ve yasal düzenleme ile güvence altına alınması, Barkod sistemiyle bebeğe ve bağışçı anneye ait bilgilerin Nüfus Bilgi Sistemine entegre edilmesi (Süt Kardeşliği Nüfus Kütüğü) Süt alan bebeklerin 5 yıldan sonra ve her 5 yıllık periyotta en az 5 defa bilgilendirilmesi,
Hijyen	Uluslararası standartlara uygun saklama koşullarının sağlanması, Sütlerde gerekli test ve pastörizasyon işlemlerinin yapılması, Süt sağma öncesi ve sonrası gerekli hijyenik uygulamaların yapılması, Denetim
Bağışçı anne	Bağışçı annenin gerekli serolojik testlerden, 6 ayda bir rutin olarak geçmesi, Alkol, sigara gibi madde alışkanlığının belirlenmesi, Genel sağlık durumu, hastalık öyküsü, ilaç kullanımının belirlenmesi, Beslenme tarzının belirlenmesi, Uluslararası seyahat geçmişinin belirlenmesi, Yüksek riskli davranış öyküsünün belirlenmesi, Bulaşıcı hastalık öyküsü, meme başı hastalıklarının değerlendirilmesi, Kendi çocuğunu süttten mahrum bırakmaması,
Alıcı bebek	Prematüre, düşük doğum ağırlığı, doğumsal anomali, anne ölümü gibi emmeye engel faktörlerin olduğu ve gereksinimli bebeklerin seçilmesi,
Ücret	Süt bağışlayan anneye masrafları harici ücret ödenmemesi, Sütlerin para karşılığı satılmaması

bir sistem kurulabileceği açıktır. Bu şartlar ve tedbirler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Bağışçı ve alıcıların inanç sisteminin gözetildiği ve bilgilendirildiği, annelerin sağlıklı beslenme, süt sağma, uygun koşullarda sütü saklama konularında bilinçlendirildiği, geniş veri tabanları, gerekli koşulları test eden otomasyon ve kontrol algoritmaları ile fişkin cevaz vermediği durumlar engellenerek düzenli denetim mekanizmasının oluşturulduğu sistemin hayata geçirilmesi beklenmektedir.

## Sonuç ve Öneriler

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın "Süt Anne Merkezleri" uygulamasını tasarlaması toplumda soru işaretlerine yol açmıştır. Bu merkezlerin kurulmasında öncelikle toplumun endişe ve kaygılarının giderilmesi gerekmektedir. Günümüz teknolojisinde süt merkezlerinin kurulması ve takip edilmesi iyi bir barkod ve otomasyon süreci ile mümkündür. İslam Hukukuna göre süt emmek ve sütannelik yapmak ya da anne sütünü bağışlamak meşrudur. Türkiye Diyanet İşleri Başkanlığı Din İşleri Yüksek Kurulu tarafından desteklenen Anne Sütü Merkezlerinin kurulmasında sağlık çalışanları eğitim, rehberlik, danışmanlık ve liderlik rolleriyle toplumsal eğitim ve farkındalık çalışmalarına öncülük yapabilirler. Özellikle kadın doğum servisleri ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık personeli annelerle direk temas halindedirler. Sonuç olarak geniş kitlelere ulaşacak bilgilendirme ve farkındalık çalışmaları toplumsal kabul sürecini olumlu yönde etkileyecektir.

Yazarlar Kabasakal ve Bozkurt makalenin etik standartlara uygun olduğunu beyan etmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Lawrence RA & Lawrence RM. Biochemistry of Human Milk. Breast Feeding. A Guide for the Medical Profession. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005;105-70.
- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M et al. Maternal and Child Undernutrition and Overweight in Low-income and Middle-income Countries. The Lancet, 2013; 382(9890): 427-451.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE., & WAPM. Working Group on Nutrition. Optimization of Human Milk Fortification for Preterm Infants: New Concepts and Recommendations. Journal of Perinatal Medicine, 2010;38(3):233-238.
- Smith L. Biochemistry of human milk. Core Curriculum for Lactation. Consultant Practice, 2012;355.
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE., De Onis M, Ezzati M, & Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and Child Undernutrition: Global and Regional Exposures and Health Consequences. The Lancet, 2008; 371(9608): 243-260.
- Burke V, Beilin LJ, Simmer K, Oddy WH, Blake KV, Doherty D, & Stanley FJ. Breast Feeding and Overweight: Longitudinal Analysis in an Australian Birth Cohort. The Journal of Pediatrics, 2005;147(1);56-61.
- Martin RM, Smith GD Frankel S, & Gunnell D. Parents' Growth in Childhood and The Birth Weight of Their Offspring. Epidemiology, 2004; 15(3):308-316.
- Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K, Martines J, Bhandari N, & Arthur P. Infant Feeding Patterns and Risks of Death and Hospitalization in the First Half of Infancy: Multi Centre Cohort Study. Bulletin of the World Health Organization, 2005;83(6):418-426.
- Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk, NH, Kendall GE, Sly PD, Beilin LJ., &



- Stanley FJ. The Relation Of Breastfeeding and Body Mass Index To Asthma and Atopy in Children: A Prospective Cohort Study to Age 6 Years. *American Journal of Public Health*, 2004;94(9):1531-1537.
10. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, & Shishko G. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): A Randomized Trial in the Republic of Belarus. *Jama*, 2001; 285(4): 413-420.
11. Akobeng AK, Ramanan AV Buchan I, & Heller RF. Effect of breastfeeding on Risk of Coeliac Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies". *Archives of Disease in Childhood*, 2006;91(1): 39-43.
12. Eidelman AI. Breastfeeding and Theuse of Human Milk: An Analysis of the American Academy of Pediatrics, Breastfeeding Policy Statement. *Breast feding Medicine*, 2012;7(5):323-324.
13. World Health Organization, & UNICEF. Global strategy for Infant and Young Childfeeding. World Health Organization. 2003.
14. Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michalisen, K. F., & Szajewska, H. Breast-feeding: a Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2009;49(1), 112-125.
15. Bilgen, H., Kültürsay, N., & Türkyılmaz, C. Türk Neonatoloji Derneği Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018;53(1), 128-137.
16. Mackenzie C, Javanparast, Newman L. Mothers' Knowledge of and Attitudes Toward Human Milk Banking in South Australia: a Qualitative Study. *Journal Of Human Lactation*, 2013;29(2).
17. Haiden N, & Ziegler, EE. Human Milk Banking. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 69 (2), 2017;15.
18. Boyd CA, Quigley MA. Brocklehurst P. Donor Breast Milk Versus Infant Formula for Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:169-75.
19. Ramli N, Ibrahim NR, Hans VR. Human Milkbanks: The Benefits and Issues in an Islamic Setting. *Eastern Journal Of Medicine*, 2010;15(4):163-167.
20. Quigley M, Henderson G, Anthony M, McGuire W. Formula Milk Versus Donor Breast Milk for Feding preterm or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev*.2007;17(4): 1-23.
21. McGuire W, Anthony MY. Donor Human Milk Versus Formula for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: Systemic Review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2003;88:11-14.
22. Heller CD, O'shea M, Yao Q, Langer J, Ehrenkranz RA, Phelps DL, & Lemons J. Human Milk Intake and Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *pediatrics*, 2007;120(1): 1-9.
23. EMBA (European Milk Banking): <http://europeanmilkbanking.com/map/Erişim> Tarihi: 20.12.2019
24. El-Khuffash AL, Unger S. The Concept of milk Kinship in Islam: Issues Raised when Offering Preterm Infants of Muslim Families Donor Human Milk. *Journal Of Human Lactation*, 2012;28(2):125-7.
25. Çelik NY, Çelik S. Milk Banking in Turkey. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği Hukuku Tarihi Dergisi*. 2014;12(1):33-37.
26. Hayrettin Karaman. Laik Düzendeki Dini Yaşamak, İz yayıncılık, İstanbul, 2012;3:122.
27. Gribble KD. Peer-to-peer milk donors' and recipients' experiences and perceptions of donor milk banks. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, 2013;42(4):451-61.
28. Kul Uçtu, Özderdoğan N. Anne Sütü Bankası, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017;4:93-596.
29. Demirtaş B. Türkiye'de Anne Sütü Bankaları Olmalı Mı? *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011;14(1):73-77.
30. Ergin A & Uzun SU. Turkish Women's Knowledge, Attitudes, and Behaviors on Wet-Nursing, Milk Sharing and Human Milk Banking. *Maternal and Child Health Journal*, 2018;1-7.
31. Erenel AŞ, Toprak FÜ, Gölbaşı Z, Aksu SP, Gürcüoğlu EA, Uçar T & Vural G. Sağlık Personelinin Anne Sütü Bankalarına İlişkin Bilgi ve Görüşlerinin Belirlenmesine Yönelik Çok Merkezli Bir Çalışma. *Gazi Medical Journal*, 2017;28(2).
32. Dorum A, Okumuş H. Riskli Yeni Doğan Bebeklerin Annelerinin Anne Sütü Bankacılığına İlişkin Görüşlerinin İncelenmesi. *Şifa Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi*, 2016.
33. Demirel T. Alan H. Yılmaz S. Geçici KA. Evaluation of Mothers' Knowledge and Opinions about Breast Milk Banking Who are with 0-6 Month-Old-Babies in Turkey. 20<sup>th</sup> International Academic Conference, Madrid. 2015.
34. Ekşioğlu A, Yeşil Y&Turfan EÇ. Mothers' Views of Milk Banking: Sample of İzmir. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 2015;50(2): 83
35. Ozdemir R, Ak M, Karataş M, Özer A, Doğan DG, Karadağ A. Human Milk Banking and Milk Kinship: Perspectives of Religious Officers in a Muslim Country. *Journal of Perinatology*, 2015;35:137-141.
36. Karadağ A, Ozdemir R, Ak M, Özer A, Dogan GD, Elkiran Ö. Human Milk Banking and Milk Kinship: Perspectives of Mothers in a Muslim Country. *J Trop Pediatr* 2015;61 (3):188-196.
37. Gürol A, Özkan H & Çelebioğlu A. Turkish Women's Knowledge and Views Regarding Mother's Milk Banking. *Collegian*, 2014;21(3):239-244.
38. Aykut M, Yılmaz M, Balcı E, Sağıroğlu M, Gün İ & Öztürk A. Annelerin Süt Annelik ve Anne Sütü Bankası Konusunda Bilgi Tutum ve Davranışları. 15. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 2012.
39. Pekdemir Ş. İslâm Hukukuna Göre Anne Sütü Bankaları. *The Journal of Academic Social Science Studies*.2015;40:537-554.
40. <http://www.gidahareketi.org/Sut-Bankasi-Yerine-Sut-Annesi-689-yazisi.aspx> Erişim tarihi: 10.01.2019
41. <https://www.youtube.com/watch?v=HVkOwBd9tcE> Erişim tarihi: 10.01.2019.
42. <http://www.gidahareketi.org/Cevat-Aksit--Anne-Sutu-Bankasi-Dini-Silme-Projesidir--1673-haberi.aspx> Erişim tarihi: 10.01.2019.
43. <http://www.gimdes.org/sut-anneligini-dejenere-etmek.html> Erişim tarihi: 10.01.2019.
44. TC: Diyanet İşleri Başkanlığı Yüksek Din İşleri Kurulu, Haziran 2012: Süt Bankası ile İlgili Mütalaa. <http://www.diyamet.gov.tr/tr/icerik/basinaciklamasi/> Erişim tarihi: 10.01.2019.
45. [https://www.anneysen.com/genel/soru-cevap/sut-anne-ariyorum\\_41652](https://www.anneysen.com/genel/soru-cevap/sut-anne-ariyorum_41652) Erişim Tarihi: 01.10.2019
46. Öztürk K. İslam Hukukuna Göre Süt Bankacılığı. *Eskişehir Osman-gazi Üniversitesi / Sosyal Bilimler Enstitüsü / Temel İslam Bilimleri Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi*, 2016.



# Nöroleptik malign sendrom nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları

## What is neuroleptic malignant syndrome? Diagnosis and treatment approaches

Mehmet Baltacıoğlu,<sup>1</sup> Çiçek Hocaoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rize Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

### Özet

Nöroleptik malign sendrom (NMS), santral dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların, en sık da antipsikotiklerin kullanımı sonrası ortaya çıkan nadir görülen fakat hayatı tehdit eden idiyosenkratik bir reaksiyondur. Klinik olarak yüksek ateş, musküler rijidite, bilinç değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterizedir. Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte genellikle ilaca başlandıktan ya da ilaç dozu arttırıldıktan sonraki ilk 24–72 saatlik süre içerisinde gelişebilmektedir. Görülme sıklığı %0.02–3'ler civarındadır. Her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, 40 yaş altında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda ise nadir görülmektedir. Tanı ve tedavisi çeşitli zorlukları içermektedir. Çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiş olmasına rağmen, üzerinde uzlaşşı sağlanabilmiş herhangi bir tanı testi henüz geliştirilememiştir. Tedavisi acildir ve yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Tedavide gecikme mortalite ile sonuçlanabilmektedir. NMS, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen, ayırıcı tanıdaki güçlükler nedeniyle zaman zaman atlanabilen, gecikmiş müdahalelerde mortalite ile sonuçlanabilen, ciddi bir komplikasyondur. Özellikle çoklu, yüksek potensli ve parenteral antipsikotik ilaç kullanımı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu derleme çalışması, güncel veriler ışığında nöroleptik malign sendromun etiyojoloji, tanı ve tedavisindeki yeni gelişmeleri incelemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Ayırıcı tanı; nöroleptik malign sendrom; tedavi.

### Abstract

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life threatening idiosyncratic reaction that occurs after the use of antipsychotic drugs that affect central dopaminergic system. It is clinically characterized by elevated fever, muscular irritability, changes in consciousness, autonomic dysfunction, elevation of serum creatine phosphokinase level, and leukocytosis. Although this syndrome can be seen at any time during treatment, it can usually develop within the first 24–72 hours after starting the drug or increasing the drug dose. The incidence is around 0.02%. It can be seen in all ages and genders, but it is more common in men under 40 years of age. It is rarely seen in childhood. Diagnosis and treatment include various difficulty. Although several diagnostic criteria have been developed, no diagnostic test has been developed yet. Treatment is urgent and should be performed under intensive care conditions. Delay in treatment may result in mortality. As a result, NMS is a serious complication due to antipsychotic drug use. It is a serious complication that can be missed from time to time due to difficulties in differential diagnosis, resulting in mortality in delayed interventions. Care should be taken in patients with multiple, high potency and parenteral antipsychotic drug use. This review aims to investigate the recent developments in the etiology, diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome in the light of current data.

**Keywords:** Differential diagnosis; neuroleptic malignant syndrome; treatment.

İlk kez 1960 yılında Delay ve Deniker tarafından tanımlanan NMS, santral dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların, en sık da antipsikotiklerin kullanımı sonrası ortaya çıkan nadir görülen fakat hayatı tehdit eden, öngörülebilmesi mümkün olmayan (idiyosenkratik) ciddi bir reaksiyondur. Klinik olarak yüksek ateş, musküler rijidite, bilinç değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterizedir.<sup>[1,2]</sup> Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte genellikle ilaca başlan-

dıktan ya da ilaç dozu arttırıldıktan kısa bir süre (ilk 1 hafta 10 gün) sonra ortaya çıkabilmektedir. Primer olarak antipsikotiklerle ilişkili olmasına rağmen antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, venlafaksin, monoamino oksidaz inhibitörleri), anti-konvülzanlar (karbamazepin), antiemetikler (proklorperazin, metoklopramid), anestezikler (droperidol), sedatifler (prometazin) ve antiparkinsonian (L-dopa veya katekol-0-metil transferaz inhibitörleri gibi dopaminerjik ajanların ani kesilmesi) ilaçların kullanımına bağlı olarak da görülebilmektedir.<sup>[1,3,4]</sup>



## Epidemiyoloji

NMS görülme sıklığı %0.02–3 arasında değişmektedir.<sup>[4]</sup> Klasik antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak %0.5–3 civarında görülmekte iken, atipik antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile beraber bu oran %0.01–0.02 seviyelerine gerilemiştir.<sup>[5–8]</sup> Her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, 40 yaş altında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda ise nadir görüldüğü bildirilmektedir.<sup>[9]</sup> Tahmini mortalite oranı %10–20 civarındadır. Mortalite, 1984 öncesine kadar %40'lar civarında iken, sonraki dönemlerde %11.6'lara kadar gerilemiştir.<sup>[7–11]</sup> Bu durum yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesi, farkındalığın artması, daha düşük doz antipsikotik ilaç kullanılması ve daha az polifarmasi yapılması ile ilişkilendirilmektedir.<sup>[4]</sup>

## Etiyoloji

NMS'nin patogenezi kesin olarak bilinmemesine rağmen; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotalamustaki blokaj dolayısıyla hipertermi ve otonomik işlev bozukluğu, nigrostriatal yolaktaki blokaj dolayısıyla da tremor ve rijidite geliştiği düşünülmektedir. Son zamanlarda, dopamin blokajı ile birlikte serotonin, norepinefrin, gama amino butirik asit (GABA) ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogeneizde yer aldığı ileri sürülmektedir.<sup>[6,12,13]</sup> Ayrıca nöroleptiklerin çizgili kaslar üzerine direk toksik etkisi ve periferik sempatik hiperaktivite de tablonun gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. NMS geliştiren hastalarda kalsiyum taşıyıcısında, sempatik nöronlardaki kalsiyum taşıyıcısı miktarında ve iskelet kaslarında sarkoplazmik retikulumda çoklu genetik defektler olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>[6,14]</sup>

## Risk Faktörleri

NMS, yazında genellikle dopamin antagonistlerinin ve diğer bileşiklerin uygulanmasıyla ilişkili tahmin edilemez bir reaksiyon olarak görülse de, NMS oluşumu riskini arttıran bazı risk faktörlerinin varlığından da bahsedilmektedir. Bu risk faktörleri; farmakolojik risk faktörleri, çevresel risk faktörleri, demografik risk faktörleri, genetik yatkınlık ve tıbbi eş tanı olmak üzere dört başlık altında ele alınmaktadır.<sup>[15]</sup> Antipsikotik ilaçların yüksek dozda başlanması, kullanılan ilacın dozunun hızlı bir şekilde arttırılması, yüksek potensli antipsikotik ilaçlar, parenteral uygulamalar, çoklu ilaç kullanımı, lityum, antikolinergik ve antipsikotik ilaçların birlikte kullanılması farmakolojik risk faktörü, fiziksel kısıtlılık, yüksek çevresel ısı, yüksek ateş, yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon durumu çevresel risk faktörü, erkek cinsiyet ve 40 yaş altı demografik risk faktörü, daha önce geçirilmiş NMS öyküsünün olması, aile ya da kişisel öyküsünde katatonik sendrom olması, psikomotor ajitasyon, malnütrisyon, elektrolit bozuklukları, demir eksikliği anemisi, zeka geriliği, elektrokonvülfiz tedavi (EKT) öyküsü, organik beyin sendromu, enfeksiyon, kafa travması öyküsünün bulunması ise, genetik yatkınlık ve tıbbi eş tanı ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmektedir.<sup>[3,6,7,9,11,15]</sup>

## Klinik Özellikler

Belirtiler antipsikotik ilaca başlandıktan sonraki saatler ve günler içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte, genellikle antipsikotik tedaviye yeni başlanması ya da doz artırımından sonraki ilk 24–72 saatlik süre içerisinde gelişebilmektedir. Olguların %16'sında ilk 24 saat içinde, %66'sında ilk 1 hafta içinde, neredeyse tüm olgularda ilk 30 gün içerisinde görülebilmektedir. Farklı olarak uzun etkili antipsikotiklerin kullanımı bu süreyi uzatabilmektedir.<sup>[7,12]</sup> Tipik klinik görünümü yüksek ateş, müsküler rijidite, bilinç değişiklikleri ve otonomik disfonksiyon şeklindedir. Ateş oldukça yüksektir. Genellikle vücut ısısı 38.5–42 derece arasındadır. Ateşteki yükselme ani olmakla birlikte, günlük dalgalanmalar ve zirveler görülmez. Titreme eşlik etmez. Geleneksel ateş düşürücülere yanıt alınmaz.<sup>[3,15]</sup> Rijidite daha çok kas tonusunda yaygın artış ya da kurşun boru rijiditesi şeklindedir. Simetriktir. Hafif tonus artışından opistotonusa kadar değişen bir skalada karşımıza çıkabilmektedir. İstisnalar olmakla birlikte, genelde tüm vakalarda görülebilmektedir. Kas tonusundaki fokal artışlar blefarospazm, okülerjik kriz veya trismus şeklinde de kendini gösterebilmektedir. Artan müsküler tonusun sonucunda patolojik refleksler, tremor, bradikinezi, kore, distoni, nistagmus, disfaji, dizartri veya afoni de tabloya eşlik edebilmektedir.<sup>[11,15]</sup> Zihinsel durum söz konusu olduğunda, komadan konfüzyona kadar değişebilen dalgalanmalar görülebilmektedir. Ayrıca dezoryantasyon, psikomotor ajitasyon ve deliryum da tabloya eşlik edebilmektedir.<sup>[3,11,15]</sup> Kalp hızında düzensizlik (taşikardi), takipne, kan basıncı değişiklikleri, solukluk, üriner retansiyon, sialore ve aşırı terleme (diaforez) gibi otonomik belirtileri izlenir. Ter yapışkan bir kıvamda olup diaforezin görüldüğü diğer durumlardan farklıdır. Bu durum ayırıcı tanı açısından oldukça önemlidir.<sup>[11,15]</sup>

## Laboratuvar Bulguları

CPK Yüksekliği (Normal 140–175 IU/L): CPK yüksekliği NMS'de genellikle 2.000–15.000 IU/L arasında değişmektedir. Bazı vakalarda 100.000 IU/L'nin üzerine çıkabildiği de bildirilmektedir. İskelet kası hasarının bir göstergesidir. Ayrıca ajitasyon, travma ve intramusküler enjeksiyon uygulamaları gibi durumlarda da CPK yüksekliğine rastlandığı bildirilmekle birlikte genellikle bu durumlardaki artışların 600 IU/L'nin altında olduğu ifade edilmektedir. CPK yüksekliği NMS şiddetini gösterebildiği gibi, ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde de önemli bir kriterdir. Vakaların %95'inde yüksek olduğu bildirilmektedir.

Beyaz küre artışı (WBC) genellikle 15.000 hücre/mm<sup>3</sup>'ün üzerindedir. Ortalama değişim 10.000 hücre/mm<sup>3</sup> ile 40.000 hücre/mm<sup>3</sup> arasındadır. Periferik yaymada immatür hücreler görülmekle birlikte, sola kayma hakimdir. Vakaların %78'inde yüksek olduğu rapor edilmektedir. Transaminazlarda (aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) yaklaşık 4 kat artış, yine laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde de artışlara rastlanmaktadır. Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinde akut böbrek yetmezliği düzeyine varan artışlar olduğu bildirilmektedir. Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi/hiperfosfatemi, hiperkalemi, hipo-

natremi, veya hipernatremi görülebilmektedir. hipofosfatemi/ hiperfosfatemi, hiperkalemi, hiponatremi, veya hipernatremi görülebilmektedir. İdrar analizinde miyoglobüni ve proteinüri (kötü prognoz) gözlenebilir. Serum demir miktarında azalma saptanabilmektedir. Trombositoz ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gelişimi açısından hasta yakından izlenmelidir. Laboratuvar bulguları (Tablo 1)'de özetlenmiştir.<sup>[3,8,11,15,16]</sup>

### Diğer İnceleme Yöntemleri

Beyin görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme) genellikle normaldir. Daha çok kafa yaralanmaları, intrakranial kanamalar, inflamasyon ve tümör gibi merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen yapısal lezyonları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır. Elektroensefalografi (EEG) genellikle normaldir ya da fokal bulgu göstermeyen diffüz yavaş dalga hakimiyeti (metabolik ensefalopati) görülmektedir. Olguların %95'inde lomber ponksiyon sonucu elde edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) normal olarak rapor edilmektedir. Ancak metabolik bozukluklar, ateş, bilinç bulanıklığı ve serebral ödem gibi durumların ayırıcı tanısı açısından önemlidir.<sup>[7,15-17]</sup>

### Atipik NMS

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı]) ölçütlerini tam olarak karşılamayan ya da daha hafif hipertermi ve/veya müsküler rijidite gösteren veya hiç göstermeyen NMS görünümüleri genelde atipik NMS olarak adlandırılmaktadır.<sup>[15,16]</sup> Atipik vakaların klozapin, aririprazol veya paliperidon gibi atipik antipsikotik kullanımlarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. NMS tanı ölçütleri ile antipsikotik ilaçların olası yan etkileri büyük ölçüde örtüştüğünden zaman içerisinde bu kavrama karşı çıkmıştır. Fakat, Picard ve arkadaşları 1980–2007 yılları arasında yayınlanan vaka raporları ile atipik NMS'nin tanı geçerliğini ortaya koymuşlardır.<sup>[18]</sup> Buradaki esas zorluğun ise prodromal veya gelişmekte olan NMS ile gerçek atipik NMS'yi birbirinden ayırt etmek zorluğu olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[15]</sup>

### Tanı

NMS için çeşitli tanı ölçütleri önerilmiş olmasına rağmen, üzerinde uzlaşa sağlanmamıştır. NMS için en güncel tanı ölçütleri DSM'nin son baskısı olan DSM-5 içinde "ilaçların yol açtığı devinim bozuklukları ve ilaçların diğer yan etkileri" başlığı altında ele alınmıştır. DSM-5 tanı ölçütleri ve günlük klinik uygulamalarda kullanılan bazı tanı ölçütleri (Tablo 2)'de sunulmuştur.<sup>[4,8,15]</sup>

### Ayırıcı Tanı

NMS'de ayırıcı tanı çok önemlidir ve hatta birincil öneme sahip en önemli konulardan biridir. Ateş ve rijiditenin bulunduğu, rabdomiyolizin olduğu, bilinç değişikliklerinin olduğu tüm tıbbi durumlarla ayırıcı tanısı (Tablo 3) çok iyi yapılmalıdır. Çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklar, MSS enfeksiyonları, lityum intoksikasyonu, ısı şoku, malign katatoni, merkezi antikolinergik sendrom, malign hipertermi, madde ve ilaçla ilişkili durumlar da yine ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer önemli konulardır.<sup>[4,7,15,16,19]</sup>

**Tablo 1. Nöroleptik malign sendrom laboratuvar bulguları**

Parametre	Değişiklik
Plazma enzim ve protein değişiklikleri	
LDH	Artar
CPK	Artar
ALP	Artar
ALT/AST	Artar
Miyoglobin	Artar
Serum elektrolit ve proteolizis elemanları	
Fosfat	Hiperfosfatemi
Potasyum	Hiperpotasemi
Kalsiyum	Hipokalsemi
Magnezyum	Hipomagnezemi
Sodyum	Hiponatremi/ Hipernatremi
Ürik Asit	Hiperürisemi
BUN	Artar
Serum demiri	Azalır
Kan elemanları	
Lökosit	Lökositoz
Trombosit	Trombositoz/nadiren trombositopeni
PH (kan gazı)	Azalır (metabolik asidoz)
İdrar	
İdrar proteini	Proteinüri
İdrarda miyoglobin	Miyoglobüni
Oruch 2017'den alınmıştır. LDH: Laktat dehidrogenaz; PK: Kreatin fosfokinaz; ALP: Alkalen fosfat; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz.	

Ayırıcı tanıda en büyük güçlük ise serotonin sendromu, malign katatoni ve malign hipertermi gibi durumlarla ayırıcı tanı yapılırken yaşanmaktadır. Bu konu özel dikkat gerektiren bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>[15,20]</sup>

Serotonin sendromu; toksik ve aşırı serotonerjik stimülasyon sonucunda ortaya çıkan, nöromüsküler hiperaktivite (tremor, klonus, myoklonus, hiperrefleksi, rijidite), otonomik hiperaktivite (terleme, ateş, sinüs taşikardisi, hipertansiyon veya hipotansiyon, takipne, ciltte flushing, diyare) ve mental durum değişiklikleri ile karakterize (ajitasyon, konfüzyon, anksiyete, deliryum, halüsinasyonlar, uyku hali ve koma) ölümcül bir durumdur. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) en ciddi yan etkilerinden biridir. Ciddi toksisite serotonerjik ilaçların birlikte kullanıldığı SSGI'ların monoamin oksidaz inhibitörleri, opiatlar, metoklopramid, fentanil, metilen mavis ve fenelzin ile; monoamin oksidaz inhibitörleri ile meperidin'in; herhangi bir sınıftan antidepressan ile tramadol'ün birlikte kullanımı) durumlarda görülmektedir. Örtüşen klinik özellikleri nedeniyle NMS'den ayrılması oldukça güçtür. Her ikisinde de ateş, kas rijiditesi, deliryum, tremor, otonomik disfonksiyon ve kreatin fosfokinaz yükselmesi görülebilmektedir.<sup>[4,15,16,20-23]</sup> Bradikinezi, kurşun boru şeklinde kas rijiditesi ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterize NMS'den titreme, hiperrefleksi, hiperkinezi, miyoklonus, anlamsız konuşma, ataksi ve gastrointestinal semptomların (bulantı,

**Tablo 2. Nöroleptik malign sendrom için tanı kriterleri**

Levenson kriterleri	Lazarus kriterleri	Nirenberg kriterleri	Addonizio kriterleri	DSM-5 kriterleri
<b>Majör kriterler</b> -Hipertermi -Rijidite -CPK yüksekliği (>1000 IU/L) <b>Minör kriterler</b> -Bilinç değişikliği -Taşikardi -Kan basıncı değişiklikleri -Takipne -Diaforez -Lökositoz <b>Tanı:</b> 3 Majör Kriter ya da; 2 majör + 4 minör kriter	<b>Majör kriterler</b> -Son 7 gün içerisinde antipsikotik ile karşılaşma -Hipertermi -Rijidite <b>Minör kriterler</b> -Bilinç değişikliği -Taşikardi -Kan basıncı değişikliği -Takipne -CPK yüksekliği ya da miyoglobüri -Lökositoz <b>Tanı:</b> 3 Majör Kriterin tümü + 3 minör kriter	<b>Zorunlu kriterler</b> -Son zamanlarda antipsikotik alımı -Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan alımı -Son zamanlarda dopaminerjik ajanın kesilmesi <b>Majör kriterler</b> -Hipertermi (>38°C) -Kurşun boru şeklinde kas rijiditesi -CPK yüksekliği (en az 3 kat) -Otonomik disfonksiyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı) -Bilinç durumu değişikliği <b>Minör kriterler</b> -Otonomik Disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi ve henüz majör kriterler arasında sayılmayan özelliklerden birisi) -Lökositoz (beyaz küre >12.000) -Extrapiramidal Bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler) <b>Tanı:</b> 4 Majör Kriter ya da; 3 Majör+3 minör kriter	-Hipertermi -Rijidite -Distoni -Kan basıncında yükselme (sistolik >140 mm/Hg, Diastolik >90 mmHg ya da her ikisi) -Taşikardi -Diaforez -CPK yüksekliği -Lökositoz	-Belirtiler başlamadan 72 saat önce bir dopamin antagonisti ile karşılaşma -Hipertermi (en az iki sefer oral sıcaklığın >38.0 °C olması) ve eşlik eden aşırı terleme -Antiparkinson ilaçlara yanıt vermeyen kurşun boru şeklinde yaygın kas rijiditesi ve eşlik eden nörolojik semptomlar (örneğin tremor, sialore, akinezi, distoni, trismus, miyoklonus, disartri, disfaji, rabdomiyoliz). -CPK yüksekliği (Normal üst sınırının en az dört katı) -Bilinç değişikliği (deliryum veya stupordan komaya kadar) -Taşikardi -Diaforez -Hipertansiyon -İdrar inkontinansı -Takipne -Lökositoz

Altınayaz 2010, APA (American Psychiatric Association) 2013, Tse 2015'ten uyarlanmıştır. CPK: Kreatin fosfokinaz.

**Tablo 3. Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısında yer alan tıbbi durumlar**

Enfeksiyöz nedenler	Psikiyatrik ve nörolojik nedenler	Toksik ve farmakolojik nedenler	Endokrinolojik nedenler	Diğer
Menenjit	İdiyopatik malign katatoni	Antikolinergik deliryum	Trotoksikoz	Sıcak çarpması
Ensefalit	Ajite deliryum	Malign hipertermi	Feokromasitoma	Akut İntermittant porfiria
Tetanoz	Akut distoni	Serotonin sendromu	Hipokalsemi	Sistemik lupus eritematozus
Beyin apsesi	Epilepsi	Ekstrapiramidal ilaç etkileşimleri	Hipomagnezemi	
Sepsis	İnme	Antipsikotiklerle ilgili benign yan etkiler		
Pnömoni	Orta beyin lezyonları	Salisilat zehirlenmesi		
Botilizm	Serebral vaskülit	İlaç/madde İntoksikasyonu ve kötüye kullanımı (metamfetaminler, halüsinojenler)		
	Akut hidrosefali	Dopaminerjik ajanların ani kesilmesi		
	Akut spinal kord injürisi	Alkol/benzodiazepin yoksunluğu		

Strawn 2007, Altınayaz 2010, Tse 2015, Oruch 2017'den uyarlanmıştır.

kusma, diyare) varlığı ile ayrılır. Ayrıca serotonerjik ilaçlara maruziyet de yine ayırıcı tanıda önemli bir kriterdir.<sup>[16,24,25]</sup>

Malign hipertermi, halojen anestezisi (halotan) veya süksinilkolin uygulanması sırasında ortaya çıkan otozomal dominant ge-

Tablo 4. Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında yer alan diğer toksik sendromlar ile karşılaştırması

Durum	Medikal öykü	Gelişmesi için gerekli süre	Vital bulgular	Pupiller	Mukoza	Deri	Bağırsak sesleri	Nöromusküler tonus	Refleksler	Mental durum
Serotonin sendromu	Proserotonjik	<12 saat	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>41.1°C)	Midriyatik	Sialore	Diaforez	Hiperaktif	Artmış; özellikle alt ekstremitelerde	Hiperrefleksi	Ajitasyon, koma
Atikolinerjik sendrom	Antikolinerjik ajan	<12 saat	Hipertansiyon, haff taşikardi, takipne, hipertermi (38.8°C veya daha az)	Midriyatik	Kuru	Eritem, kuru ve sıcak	Azalmış veya yok	Normal	Normal	Ajitasyon, deliryum
Nöroleptik malign sendrom	Dopamin antagonistisi	1-3 gün	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>41.1°C)	Normal	Sialore	Soğuk, diaforez	Normal veya azalmış	Kurşun boru şeklinde rijidite (tüm kas gruplarında)	Bradirefleksi	Stubor, mutizm, koma
Malign hipertermi	Inhalasyon anestezi	Inhalasyon anestezi veya süksinil kolin uygulamasından 30 dakika ya da 24 saat sonra	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>46.0°C)	Normal	Kuru	Döküntü, diaforez	Azalmış	Rigor mortis benzeri rijidite	Hiporefleksi	Ajitasyon

Boyer 2005'ten alınmıştır.

çişi olan genetik bir bozukluktur. İskelet kasındaki hipermetabolik bir durum olarak değerlendirilmektedir. Ani şekilde başlayan hipertermi (vücut ısısında her 5 dakikada 1 derece ani yükselme), kas rijiditesi ve otonom disfonksiyon üçlemesi ile karakterizedir. Ayrıca NMS'deki gibi bilinç değişiklikleri ve rabdomiyoliz de yine tabloya eşlik eden diğer klinik bulgularıdır. Kesin tanı biyopsisi ile konulur. Tipik tedavi intravenöz (İV) dantrolen uygulaması şeklindedir. EKT öncesi kas gevşetici olarak süksinil kolin tercih edilmesi psikiyatri hastalarında görülme sıklığını arttırmaktadır.<sup>[3,16,26]</sup>

Belirtilerin ani başlaması, intraoperatif şartlarda ortaya çıkması, anestezi uygulamaları sırasında ortaya çıkması, kullanılan ilacın farklılığı ve aile öyküsü NMS'den ayrılmasını sağlayan önemli kriterlerdir.<sup>[7,27]</sup>

Malign katatoni, hayatı tehdit eden, çok defa da ölümlerle sonuçlanan, gerek işlevsel ve gerekse de fiziksel hastalıklarla ortaya çıkabilen katatonik bir durumdur. Prodromal olarak uygunsuz mizaç, uykusuzluk ve anoreksiyi takiben şiddetli motor çoşkunluk, konfüzyon, halüsinasyon, delüzyon, yiyecek reddi ve ateş ile kendini belli eder. Bunları kaslarda rijidite, dehidratasyon, ateş, kaşeksi, stupor, koma ve en sonunda da ölüm izler. Prodromal dönemin kısa olması, rijiditenin intermittant olması, ajitasyonun daha şiddetli olması ve yıkıcı davranışın daha yaygın olması ile NMS'den ayrılır.<sup>[3,26]</sup>

Sıcak çarpması, efor sonrası ortaya çıkan ateş, ajitasyon ve konfüzyonla karakterize NMS ile karışabilen bir durumdur. Sıcak çarpmasında kaslar gevşek ve cilt kurudur. Nöroleptik malign sendromda ise, rijidite ve terleme tabloya hakimdir. Antipsikotik ilaç kullanımı riski arttırmaktadır.<sup>[26,28,29]</sup>

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı katatoniyi, NMS'den ayırmak oldukça güçtür. Katatonide dişli çark, parkinsonizm, hipersalivasyon, bradikinezi, mutizm ve balmumu esnekliği görülebilir. Ateşin fazla yükselmemesi (37.5°C üzerine çıkmaması), lökositozun olmaması ve otonomik disfonksiyonun görülmemesi ile NMS'den ayrılır. Ayrıca katatoni antikolinerjik ilaçlara yanıt verirken, NMS'de herhangi bir iyileşme gözlenmez.<sup>[3,26]</sup>

MSS enfeksiyonları, NMS'nin belirti ve bulgularından bazılarını veya tümünü taklit edebilir. Ayırıcı tanıda lomber ponksiyon ve EEG tetkiki önemlidir. BOS tetkikinde protein ve hücre sayısının yüksekliği MSS enfeksiyonları lehine yorumlanırken, bu bulguların normal olması NMS lehine değerlendirilmektedir. Ayırıcı tanı için beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemlidir.<sup>[26]</sup>

Antikolinerjik Sendrom, nöroleptiklerin antikolinerjik etkileri ve profilaktik amaçlı antikolinerjik ilaç kullanımı sonucu görülen bir tablodur. Antikolinerjik sendromda; varsanılar, ateş, ağız kuruluğu, ileus ve diğer muskarinik belirtiler görülebilmektedir. Terleme ve rijiditenin olmaması, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması ve IV fizostigmine yanıtın dramatik olması ile NMS'den ayrılır.<sup>[15,26]</sup> Lityum intoksikasyonun ileri safhalarında görülen konfüzyon, tremor ve miyoklonik hareketler NMS ile karışabilir. Kan lityum düzeyinin (kan lityum düzeyi 1.5 mEq/L'nin üzerinde) ölçülmesi, KCFT'nin normal olması, ateş ve lökositozun olmaması ile NMS'den ayrılır. Antipsikotik ilaç ile birlikte lityum kullanımı riski arttırdığından, özellikle bu tür kullanımı olan olgularda dikkatli olunmalıdır.<sup>[15,26]</sup> Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında yer alan diğer toksik sendromlar ile karşılaştırması (Tablo 4)'de sunulmuştur.<sup>[21]</sup>

**Tablo 5. Nöroleptik malign sendrom tedavisi**

Destekleyici tedavi	Farmakolojik tedavi	Diğer
-Sebebi olan ajanın kesilmesi -İv sıvı infüzyonu -Antipiretik tedavi -Hemodializ -Düşük doz heparin -Antihipertansif tedavi -Aspirasyon ile mücadele -Metabolik durumun yakın takibi	- <b>Bromokriptin:</b> 2,5–5 mg Oral/NG her 6-8 saatte bir - <b>Amantadin:</b> 100 mg oral/NG her 8 saatte bir - <b>Dantrolen sodyum:</b> 1–2,5 mg/kg İV 48 saat boyunca her 6 saatte bir <b>Oral doz:</b> 50–600 mg/gün bölünmüş dozlar şeklinde - <b>Lorozezan:</b> 1–2 mg İM/İV her 4–6 saatte bir <b>Oral doz:</b> 6–20 mg/gün bölünmüş dozlar şeklinde	-EKT: Dirençli durumlarda (6–10 seans)

İşeri 2005, Strawn 2007, Işık Uzbay 2009, Altınyazar 2010, Tse 2015, Oruch 2017, Velamoor 2017'den uyarlanmıştır. İV: İntravenöz; İM: İntramüsküler; NG: Nazogastrik; EKT: Elektokonvülsif tedavi.

## Prognoz

NMS, erken tanınıp gerekli müdahale zamanında yapıldığında, genellikle sekel bırakmadan iyileşebilen bir durumdur. Ortalama iyileşme süresi 7–10 gün olup; vakaların %63'ü ilk bir hafta içerisinde, neredeyse tamamı ilk 30 gün içinde iyileşebilmektedir. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanımı söz konusu olduğunda ise bu süre biraz daha uzayabilmektedir.<sup>[7,8,26]</sup> Çoğu olgu sekel bırakmadan iyileşebilmektedir. Bazı olgularda ise parkinsonizm, ataksi ve demans gibi kalıcı nörolojik sekellere rastlanabilmektedir. Yine mortalite oranları da azımsanmayacak seviyede yüksek olabilmektedir. Ortalama mortalite oranı %10–20 civarındadır. Ölüm daha çok komplikasyonlara bağlı gelişmektedir. Bu bağlamda sık görülen ve ölümcül olabilen en ciddi komplikasyonlar bronkoaspirasyon sonucu gelişen pulmoner enfeksiyonlar veya rabdomyolize bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğidir. Ayrıca solunum yetmezliği, şok, respiratuvar distres sendromu (RDS), dissemine intravasküler koagülopati, miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli de yine ölümlerle sonuçlanabilen olası komplikasyonlar arasındadır.<sup>[7,8,15,26,30–32]</sup>

## Tedavi

Tedavinin en önemli yönü NMS gelişimini önlemedir. NMS ile ilgili olası risk faktörlerinin azaltılması, şüphelenilen olguların erken tanınması ve erken müdahale komplikasyon gelişimini önleyecektir.<sup>[28]</sup> NMS tıbbi bir acildir ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Tedavi mutlaka yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Yapılacak ilk ve en önemli müdahale şüphelenilen farmakolojik ajanın derhal kesilmesi şeklinde olmalıdır. Tedavi planlaması (Tablo 5) ise, destekleyici tedavi, farmakolojik müdahaleler ve EKT şeklinde düzenlenmelidir.<sup>[7,28]</sup> Destekleyici tedavi, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi (sıvı-elektrolit açığının giderilmesi, asit-baz dengesinin sağlanması, ateşin kontrol altına alınması) ve olası komplikasyonların (kardiyo-respiratuvar yetmezlik, böbrek yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve koagülopatiler) önlenmesine yönelik olmalıdır.<sup>[7,16,28]</sup> Bunun için hızlı soğutma ve etkin sıvı tedavisi sağlanmalıdır. Hastanın dehidrate kalmamasına özen gösterilmeli, beslenme gereksinimleri dikkate alınmalıdır. Tedavide ilk yapılacak yüksek ateşin kontrol altına alınması olmalıdır. Klinik olarak hipertermi gelişir gelişmez mekanik so-

ğutma, soğutucu battaniyeler, buz paketleri, antipiretikler ve İV sıvı uygulamaları yapılmalıdır. Eşlik etmesi muhtemel enfeksiyon tabloları araştırılmalı ve gerekli antibiyotik tedavileri başlanmalıdır. Boğaz ve göğüs kaslarındaki distoniye ikincil disfaji ya da dispne gibi durumların varlığında oral alım kesilmelidir. Olası aspirasyon pnömonisine karşı hastanın yatış pozisyonu ayarlanmalı ve gerekli görüldüğünde mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Oral alımdaki kısıtlamayı, hipertermiye bağlı terlemeyi ve hipovolemiyi kompanse etmek amacı ile İV sıvı tedavisi hızlı şekilde yapılmalıdır. Rabdomyolize ikincil ortaya çıkması olası akut böbrek yetmezliği durumlarında diyaliz düşünülmeli; uzun süre yatağa bağlı kalan hastalarda venöz tromboz ve pulmoner emboli riskine karşı düşük doz heparin başlanmalıdır. Kan basıncı stabilize edilmeli, hipoksi ve asidoz gibi ikincil komplikasyonlar hızla tedavi edilmelidir.<sup>[11,26,33,34]</sup> Antipsikotik ilaçların kesilmesinden sonra, destekleyici tedavi ile hastaların büyük bir kısmı düzelmektedir. Düzemediği takdirde farmakolojik yöntemler düşünülmelidir.<sup>[16,26]</sup> NMS'nin farmakolojik tedavisi konusunda en uygun yaklaşım hala belirlenememiş değildir. Nispeten az görülmesi ve hayatı tehdit eden bir tablo olması nedeniyle ilaçlarla ilgili hiçbir kontrollü çalışma yapılamamıştır. Eldeki veriler daha çok olgu raporlarına ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bromokriptin, amantadin, levodopa/karbidopa gibi dopaminerjik ajanlar, dantrolen sodyum gibi kas gevşeticiler ve benzodiyazepinler bu konuda yararlı kanıtlanmış ilaçlardır.<sup>[16,26,33]</sup> Bromokriptin, güçlü santral etkinliği olan bir dopamin agonistidir. NMS tedavisinde klinik belirtileri düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Günlük doz üçe bölünmek suretiyle 8 saatte bir verilmektedir. İntravenöz olarak başlanması önerilmektedir. Fakat ülkemizde intravenöz preparatı olmadığından oral kullanımı tavsiye edilmektedir. Yutma güçlüğü olan hastalara ise, nazogastrik tüple verilmesi uygun görülmektedir. Başlangıç dozu günde iki ya da üç kez olmak üzere 2.5–5 mg şeklindedir. Maksimum günlük doz ise 30–45 mg'dır. Doz belirtiler kaybolana kadar tedrici olarak arttırılmalı belirtilerin kaybolması ile birlikte de tedrici olarak azaltılarak kesilmelidir. Yapılan çalışmalarda bromokriptin kullanımının komplikasyonları önlediği ve mortaliteyi %50 oranında azalttığı bildirilmiştir.<sup>[4,26,28,33]</sup> Bromokriptin tedavisi sırasında gelişmesi muhtemel olan mide bulantısı,

kusma, hipotansiyon ve aşırı duyarlılık psikoza gibi yan etkiler konusunda da dikkatli olunmalıdır.<sup>[7,15,35]</sup> Amantadin, presinaptik depolardan dopamin sekresyonu yapmak suretiyle etkisini gösteren dopaminerjik bir ajandır. Rijidite üzerine etkilidir. Günlük doz oral ya da nazogastrik tüp yoluyla 200–400 mg/gün şeklindedir. Günde 2 kez olmak üzere bölünmüş dozlar şeklinde uygulanır. Karaciğer toksisitesi ve nöbet riski açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>[3,7,11,36]</sup> Levodopa/karbidopa, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin öncülü bir ilaçtır. NMS tedavisinde sınırlı sayıda olguda kullanılmış ve bu olguların yaklaşık yarısında etkili bulunmuştur. Bazen dantrolene dirençli olgularda bile dramatik düzelmeler sağladığı bildirilmiştir. Hipertermi üzerine etkilidir. Parkinson hastalarında ani ilaç kesilmesi sonrası ortaya çıkan NMS üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir. Günlük doz 75–300 mg/gün olarak önerilmektedir. Günde dört kez bölünmüş dozlar şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir.<sup>[11,26,37,38]</sup> Dantrolen, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını inhibe ederek kas gevşemesine ve hücre içi kalsiyum miktarında düşüğe neden olan hidantoin türevi kas gevşetici bir ajandır. Hem kasın kasılmasını ve hem de kasta ısı üretimini azaltmak suretiyle etkili olmaktadır. Özgün olmamakla birlikte anestezi esnasında ortaya çıkan malign hipertermimin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımını inhibe etmek suretiyle merkezi vücut ısısını ve periferik kas rijiditesini azaltabilmektedir. NMS için önerilen başlama dozu 1–2.5 mg/kg, idame doz 6 saat arayla 1 mg/kg, maksimum günlük doz ise 10 mg/kg şeklindedir. Uygulamanın intravenöz yapılması istenmektedir. Oral uygulamada ise günlük doz bölünmüş dozlar halinde günde dört kez olmak üzere 50–600 mg/gün olarak önerilmektedir. Merkezi vücut ısısındaki düşüş dantrolen uygulanmasından sonraki 10 dakika içinde görülebilmektedir. Uygulaması esnasında gelişmesi muhtemel karaciğer toksisitesi ve solunum yetmezliği gibi yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır.<sup>[4,7,15,28,37]</sup> Benzodiazepinlerin hafif ya da diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen bazı olgularda başarılı olduğu bildirilmiştir. Daha çok hafif olgularda tercih edilmektedir. Ajitasyon ve katatoniyi kontrol etmede faydalıdır. Ateş üzerine etkileri pek yoktur. Rijidite ve ateşe 1–2 günde diğer ikincil belirtilere ise 4–5 günde yanıt verirler. Önerilen günlük doz lorazepam için parenteral olarak günlük 4–6 saatte bir 1–2 mg şeklindedir. Oral dozlar ise lorazepam için 6–20 mg/gün, diazepam için 10–50 mg/gün ve klonazepam için 1–5 mg/gün'dür.<sup>[7,28,37]</sup> EKT, daha çok hipermetabolik durumun çözüldüğü, ancak psikoz veya katatoninin çözümediği hastalar için tercih edilen bir yöntemdir. Destekleyici ve farmakoterapiye yanıt alınamayan dirençli vakalarda düşünülmelidir. Dışlanamayan idiyopatik malign katatoni, ilaçlara rağmen düzelmeyen katatoni, parkinsonizm, NMS sonrası rezidüel katatoni ya da NMS düzelmesine rağmen hastanın psikozunun devam ettiği durumlarda tercih edilmektedir. İlk 5 günlük ilaç tedavisine yanıt alınamayan durumlarda denenmelidir. Ancak, söz konusu olan NMS değil de bir lethal katatoni tablosu ise 5 gün beklenmemelidir. EKT, NMS'de nispeten güvenli bir tedavidir. Ancak anestezi sırasında kullanılan süksinilkolinin neden

olabileceği hiperkalemi ve kardiyovasküler komplikasyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır.<sup>[7,28,37]</sup>

## Antipsikotik İlaç Tedavisine Yeniden Başlama

NMS tedavisinde önemli bir nokta da NMS sonrası tedavinin ne şekilde sürdürüleceği konusudur. NMS epizodu geçiren bireyler antipsikotik tedaviye ihtiyaç duyan bireylerdir. Bu durumda NMS epizodu ciddi bir ikilem yaratmaktadır. Çünkü bir NMS epizodu sonraki epizodlar açısından risk faktörüdür. Bu risk yaklaşık %30'lar civarındadır. Aynı gruptan bir antipsikotik ilaç kullanıldığı takdirde ise, bu risk %80'lere çıkmaktadır. Bu durumu önlemek için belirtilerin tamamen iyileşmesinden yaklaşık 2–3 hafta sonra; hastanın çok iyi izlenmesi durumunda farklı gruptan, düşük dozda, düşük potensli bir ilaçla tedaviye yeniden başlanmalı, yüksek potensli ve depo antipsikotiklerden uzak durulmalıdır. Doz arttırımı çok yavaş ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Erken belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır. Pek çok farmakolojik seçenek olduğu düşünüldüğünde aynı bileşeni tekrar denemekten kaçınılmalı, alternatif olarak EKT, karbamazepin ve lityum gibi seçenekler de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[3,4,15,26,39]</sup>

## Sonuç

NMS, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen, ayırıcı tanıdaki güçlükler nedeniyle zaman zaman atlanabilen, gecikmiş müdahalelerde mortalite ile sonuçlanabilen, ciddi bir komplikasyondur. Özellikle çoklu ilaç kullanımı olan, geçmişinde NMS öyküsü olan, yüksek potensli antipsikotik kullanımı olan ve parenteral tedavi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Şüphelenilen vakalarda neden olan antipsikotik ilaç derhal kesilmeli ve hasta yoğun bakım şartlarını karşılayan bir merkezde izlenmelidir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpay N. Uzun süreli kombine antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2010; 23:142-144.
2. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD*. 2015;15(1):45-62.
3. Nagel M, Freisberg S, Junghanns K, Moll CK, Willenborg B. Das maligne neuroleptische Syndrom (MNS)–Eine systematische Übersicht [The Neuroleptic Malignant Syndrome]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015;83(7):373–380.
4. Altınayaz V. Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry*. 2010; 2(4):532–571.
5. Molina D, Tingle LE, Lu X. Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(2): 148-150.
6. Yiğit H, Mutu T, Örsel ES, Erol A. Haloperidol depo ile gelişen bir nöroleptik malign sendrom olgusu. *Anadolu Psikiyatri Derg*.



- 2016; 17(3):11-13.
7. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:870-876.
  8. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- 5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
  9. Alkan F, Altınbaş K. Nöroleptik malign sendrom gelişiminde demografik ve klinik risk etkenlerinin araştırılması: literatürdeki Türkçe olguların değerlendirilmesi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2012; 25:35-42.
  10. Saka MC, Can S, Özgüven Devrimci H, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik ilaçların yan etkileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(12):58-66.
  11. İşeri P, Selekler M. Nöroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1(5):39-42.
  12. Demirci S, Kutluhan K, Demirci K, Demirdaş A. Primidon ve nöroleptik malign sendrom: olgu sunumu. *New/Yeni Symposium Journal*. 2014;52(1):32-34.
  13. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 214.
  14. Margetic B, Margetic BA. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19:429-435.
  15. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Rodriguez FV. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Current Neuropharmacology*. 2015; 13:395-406.
  16. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13:161-175.
  17. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.
  18. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, Kaneria RM, Patel NC, Keck PE Jr. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):530-535.
  19. Akhaddar A, Karouache A, Elmostarchid B, Boucetta M. Bilateral chronic subdural haematoma misdiagnosed as neuroleptic malignant syndrome. *Emerg Med J*. 2010; 27:233.
  20. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf*. 2009; 4:84-93.
  21. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(11):1112-1120.
  22. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30:284-287.
  23. Guo SL, Wu TJ, Liu CC, Ng CC, Chien CC, Sun HL. Meperidine-induced serotonin syndrome in a susceptible patient. *Br J Anaesth*. 2009; 103:369-370.
  24. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse*. 2017;37(1):49-54.
  25. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(11):810-817.
  26. Arkonaç O, Erkoç Ş. Nöroleptik malign sendromu. *Düşünen Adam*. 1988; 2:1: 36-41.
  27. Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome, in neuroleptic malignant syndrome and related conditions, 2<sup>nd</sup> ed. Edited by Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, Lazarus A. Washington, DC, American Psychiatric Publishing 2003, pp 1-44.
  28. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017; 29:106-109.
  29. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016;20(1):199.
  30. Atbaşođlu EC, Özgüven HD, Can Saka M, Göker C. Rhabdomyolysis and coma associated with amisulpride: a probable atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65(12): 1724-1725.
  31. Modi S, Dharaia D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016; 24(1):97-103.
  32. Mannaioni G, Baronti R, Moroni F. Gastrointestinal bleeding and massive liver damage in neuroleptic malignant syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1:225-229.
  33. Uzun Ö. Nöroleptik malign sendrom. Karamustafalıoğlu KO, editör. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. 1. Baskı. Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti;2018. s.812-813.
  34. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973-981.
  35. Khouri C, Planès S, Logerot S, Villier C, Mallaret M. Syndrome malign des neuroleptiques et difficultés diagnostiques: à propos d'un cas [Case report: Neuroleptic malignant syndrome and diagnostic difficulties]. *Encephale*. 2016;42(3):277-280.
  36. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1):17r02185.
  37. Işık E, Uzbay T. Nöroleptik malign sendrom. *Güncel Klinik Psikiyatri*. Golden Medya. Ankara. Şubat; 2009. s.110-116.
  38. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism & Related Dis*. 2003;9:3-9.
  39. Morcos N, Rosinski A, Maixner DF. Electroconvulsive therapy for neuroleptic malignant syndrome: A case series. *J ECT*. 2019;35(4):225-230.



# The use of octreotide in the treatment of chylothorax

## Şilotoraksın tedavisinde oktreotidin kullanımı

Hıdır Esme

Department of Thoracic Surgery, Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

### Abstract

Chylothorax is defined as abnormal accumulation of lymphatic fluid in the pleural space. Chylothorax is a rare case and generally occurs after thoracic and cardiac procedures. Chylothorax causes respiratory and nutritional problems and a significant mortality rate. Good knowledge of the underlying pathophysiology enables early diagnosis and prevention of the chronic complications related to immunodeficiency and malnutrition. Octreotide is a long-acting somatostatin analog that can reduce lymphatic fluid production and has been used as a new strategy in the treatment of chylothorax. In gastrointestinal tract, somatostatin and octreotide act on somatostatin receptors to reduce intestinal blood flow by vasoconstriction of the splanchnic vessels; decrease gastrointestinal motility; and inhibit gastric, pancreatic, and biliary secretions, thus reducing intestinal fat absorption and lymphatic flow in the thoracic duct. Octreotide is generally considered to be safe, with only occasional side effects. The side effects of octreotide are mainly related to its vasoconstrictive and antisecretory actions. The general consensus is for conservative management with octreotide to be instituted for 1 week before consideration of surgery. In case of either high flow rate chylothorax, especially after oesophageal surgery, or failure of conservative treatment with octreotide, operation is indicated.

**Keywords:** Chylothorax; octreotide; treatment.

Chylothorax is the accumulation of chyle within the chest cavity. Frequently seen causes of chylothorax are iatrogenic, including postsurgical cases following lung resections with mediastinal lymph node dissection, resections of the esophagus, and other thoracic operations; traumatic causes; malignant diseases; and hepatic cirrhosis. More uncommon causes, such as lymphangioliomyomatosis and other disorders of the lymphatic system, Gorham's disease, sarcoidosis, amyloidosis, and thoracic irradiation, also may lead to chylothorax. About 6 % of cases are idiopathic.<sup>[1]</sup>

### Özet

Şilotoraks plevral aralıkta lenfatik sıvının anormal birikimi olarak tanımlanır. Şilotoraks nadir bir durumdur ve genellikle torasik veya kardiyak işlemler sonrası ortaya çıkar. Şilotoraks solunumsal ve nutrisyonel problemlere ve anlamlı mortaliteye neden olur. Alttaki patofizyolojinin iyi bilinmesi erken tanıyı sağlar ve immün yetmezlik ve malnütrisyonu bağlı kronik komplikasyonları önler. Octreotid lenfatik sıvı üretimini azaltan uzun etkili bir somatostatin analogudur. Şilotoraks tedavisinde yeni bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistemde somatostatin ve octreotid, somatostatin reseptörleri üzerinden active olarak splenik damarların vazokonstriksiyonu ile intestinal kan akımını azaltır. Ayrıca gastrointestinal motiliteyi, gastrik, pankreatik ve bilier sekresyonları azaltarak intestinal yağ emilimini azaltır ve sonuçta duktus torasikusta lenfatik akım azalır. Octreotid genel olarak güvenli kullanıma ve nadiren yan etkiye sahiptir. Octreotidin yan etkileri temel olarak vazokonstriktif ve sekresyonları inhibe edici etkisine bağlıdır. Genel konsensus cerrahiden önce bir hafta octreotid ile konservatif yaklaşımdır. Özellikle özefagus cerrahisi sonrası, şilotoraksın yüksek akımına sahip olduğu veya octreotid ile konservatif tedavinin yetersiz olduğu vakalarda operasyon endikedir.

**Anahtar Sözcükler:** Şilotoraks; oktreotide; tedavi.

Trauma-related chylothorax is by far the most common and can be caused by external blunt trauma or vertebral fracture as well as injury occurring during surgery or diagnostic procedures (lumbar arteriography, subclavian vein catheterization). Surgical injury can involve all levels: abdominal wounds after sympathectomy or node dissection, thoracic wounds after lung, esophageal, mediastinal or aortic surgery, cervical wounds after node dissection or extensive neck dissection.<sup>[2]</sup> Esophageal surgery is probably the most common iatrogenic cause of chylothorax with incidence reported from 0.2 to 10.5% of operations.<sup>[3]</sup>



## Physiology of the Thoracic Duct

The thoracic duct, which histologically is similar to blood vessels, drains lymph and chyle originating in the gastrointestinal tract, lymph from the liver, the abdominal wall and the lower limbs as well as the upper left limb and the left portion of the head and neck.<sup>[2]</sup> The main function of the thoracic duct is to transport alimentary fats into the systemic circulation. Thus approximately 60 to 70% of oral fat intake passes through the thoracic duct. Chyle is consequently rich in chylomicrons, triglycerides, cholesterol and fat-soluble vitamins. Short chain fatty acids, however, are directly absorbed via the portal venous system and do not flow through the thoracic duct. Chyle also contains a high concentration of albumin (12–14 g/l). Other important elements include lymphocytes, which account for 95% of the cell content of chyle, immunoglobulins and digestive enzymes arising from the combination of lymphatic fluid and substances absorbed from the gut.<sup>[3]</sup> This richness explains why chyle is a sterile bacteriostatic fluid and also why infected chylothorax is so rare.

## Diagnosis

The diagnosis of chylothorax is made through clinical findings, radiology and the analysis of pleural fluid. Chylothorax is almost always an incidental finding post insertion of an intercostal catheter which is subsequently found to drain milky pleural fluid.<sup>[4]</sup> A chest X-ray with a lateral and anteroposterior view confirms the presence of a pleural effusion and gives a starting point for monitoring. Computed tomography does not provide supplementary information and thus is not indicated. Magnetic resonance cholangiopancreatography may be useful to localize the cisterna chyli before percutaneous embolization. Bipedal lymphography is the gold standard imaging technique for the diagnosis of injury to the thoracic duct and for localization of the wound to prepare for embolization.<sup>[2]</sup>

Chylothorax is present in 99% of patients when triglyceride content is >110 mg/dL and a cholesterol content <200 mg/dL, whereas a triglyceride concentration <50 mg/dL almost rules out chylothorax. Pseudochylothorax, which is also milky, is characterized by a cholesterol concentration of >200 mg/dL and lower triglyceride content (<110 mg/dL) (cholesterol: triglyceride ratio >1).<sup>[5]</sup> Lipoprotein electrophoresis of the pleural fluid showing chylomicrons is confirmatory in uncertain cases.

## Complications

Complications of a chylothorax include a mass effect which can negatively impact cardiorespiratory function as well as predispose the patient to nutritional, metabolic and immunological derangements.<sup>[6]</sup> At an early stage, chylothorax can lead to severe cardiorespiratory and volemic complications. Respiratory distress can arise due to the development of pleural effusion, provoking progressive pulmonary atelectasia.<sup>[7]</sup> Short-term electrolyte depletion leads to hypovolemia, metabolic acidosis, hyponatremia, hypocalcemia, and deficiencies in fat-soluble vitamins.<sup>[8]</sup> In case of chroni-

cization, malnutrition and immunologic complications can occur, responsible for a mortality rate of up to 50%. Long-term loss of fatty acids and proteins can lead to a state of severe malnutrition. Immunodepression can arise due to the fall in cellular and humoral immunity, which is itself secondary to lymphocyte and immunoglobulin depletion.<sup>[9]</sup> Patients can thus become more vulnerable to infections, particularly in the postoperative period.<sup>[10]</sup>

## Conservative Treatment

Conservative management principles include pleural cavity drainage, reduction of chyle flow through dietary limitations (e.g. fasting, no/low-fat diets), nutritional support and the prevention of metabolic and chronic complications.<sup>[6]</sup> A diet rich in medium-chain fatty acids can lead to increased triglyceride and chylomicron concentrations, and water intake alone increases the drainage by 20% in certain patients. This may explain the poor resolution of chylothorax treated exclusively with medium-chain fatty acids.<sup>[3]</sup> Total parenteral nutrition resolves chylothorax in 77% of cases, but creates medium- and long-term problems related to increased infections, thrombosis, or cholestasis.<sup>[11]</sup> Conservative management is currently complemented with various drugs that decrease the chyle leakage (etilefrin, somatostatin and analogs such as octreotide).<sup>[12–14]</sup>

## Etilefrin

The use of etilefrin in chylothorax was reported for the first time by Guillem et al.<sup>[14]</sup> Etilefrin has both  $\alpha$ -adrenergic and  $\beta$ -adrenergic effects and is commonly used to treat conditions such as orthostatic hypotension and priapism. Guillem et al. explained that through its sympathomimetic effect, etilefrin induces contraction of the smooth muscles of the thoracic duct or main lymphatic duct, leading to a narrowed lumen, thereby decreasing chyle output.<sup>[14]</sup> As a result, the amount of chyle will be reduced and the site of injury will be repaired. Furthermore, etilefrin is relatively safe because it rarely causes side effects such as headache, tachycardia, hypertension, and anxiety when used in proper dose.

Ohkura et al.<sup>[15]</sup> reported that the findings of their study suggest the effectiveness of etilefrin in patients with chylothorax following esophagectomy. Etilefrin (120 mg/day) was effective even in post-thoracic duct resection chylothorax, an often intractable condition that is difficult to treat conservatively. Ojima et al.<sup>[16]</sup> reported the effectiveness of etilefrin therapy in patients with postoperative chylothorax. Ohkura et al.<sup>[17]</sup> investigated the usefulness of etilefrin, a sclerosing agent, alone and combined therapies consisting of etilefrin and octreotide to broaden the medical treatment options for postesophagectomy chylothorax. They reported that the combined therapy consisting of etilefrin and octreotide may be optimal for the initial treatment of chylothorax after esophagectomy.

## Octreotide

Although fat-free diet, total parenteral nutrition, pleural drainage by tube thoracostomy procedure, talk pleurodesis or

surgical repair are the choices in treatment, conservative treatments with somatostatin and its analogs drugs are being more preferred nowadays.<sup>[18]</sup> Octreotide has similar activity to somatostatin, but selectivity is superior and half-life longer; octreotide also inhibits several pituitary and gastrointestinal hormones. The inhibition of serotonin and other intestinal peptides produces an increase in water absorption and intestinal transit and a decrease in pancreatic-duodenal secretion. More importantly, the resistance to splenic blood flow increases, and intestinal arteriolar flow decreases, in turn reducing lymphatic flow.<sup>[11]</sup>

There is no consensus on the route, dosage, and duration of octreotide administration for chylothorax. It could be administered as a continuous intravenous infusion or given twice daily as an intravenous bolus or subcutaneously. The effective Daily doses were from 7.2 µg/kg to 240 µg/kg (median, 68 µg/kg) for intravenous infusion and from 2 µg/kg to 68 µg/kg (median, 40 µg/kg) for subcutaneous administration. The duration of administration ranged from 3 days to 43 days. Octreotide is generally considered to be safe, with only occasional side effects. The side effects of octreotide are mainly related to its vasoconstrictive and antisecretory actions. The reported adverse reactions include cramps, flatulence, nausea, diarrhea, necrotizing enterocolitis, hyperglycemia, transient hypothyroidism, and liver dysfunction.<sup>[19,20]</sup>

In 1990, Ulibarri et al.<sup>[21]</sup> were the first to describe the successful use of somatostatin in an adult patient with chyle leak due to injury to thoracic duct following laryngectomy and lymphadenectomy. The benefits of octreotide in chylothorax following thoracic surgery were described in five separate reports.<sup>[11,22,23]</sup> Bryant et al.<sup>[24]</sup> conducted a retrospective study with the largest number of patients to date (n=41), with chylothorax following pulmonary resections and lymphadenectomy by means of thoracotomy and robotic approach. Success rate of treatment with octreotide was 90%. Gomez-Caro et al.<sup>[11]</sup> described 4 patients with chylothorax following thoracic surgery. The author demonstrated remarkable drain reduction of 85–91% upon administration of octreotide when total parenteral nutrition (TPN) and nil by mouth (NBM) alone failed to change the drain output. Demos et al.<sup>[22]</sup> commented on his experience of using octreotide in 5 patients with an 80% success rate.

Chylothorax in oesophagectomy is more common than in cardiothoracic surgery due to the anatomy and the nature of the surgery. Fujita et al.<sup>[25]</sup> conducted a retrospective study in a single centre, comparing the use of octreotide along with total parenteral nutrition (TPN) and nil by mouth against TPN and nil by mouth only for patients with chylothorax following oesophagectomy and lymphadenectomy. The group receiving octreotide has significantly more successful conservative management compared with the group receiving TPN and bowel rest only. Disruption in the main thoracic duct itself in oesophagectomies tends to produce a high-output chylothorax as opposed to pulmonary

resections. Fujita et al.<sup>[25]</sup> found that a high-output chylothorax (>1 l/day), persisting for 2 days after 48 h treatment with octreotide is the predicting factor for failure of treatment with octreotide. This is supported by the findings of Okumura et al.<sup>[23]</sup> whereby octreotide does reduce the drainage of 2–3 l/day chylothorax, but did not cause resolution of chylothorax.

Barbetakis et al.<sup>[26]</sup> described a case of chylothorax following coronary artery bypass grafting, successfully managed with octreotide along with TPN and nil by mouth. The drain output showed significant reduction by >80% and removal of drain at Day 8. Gabbieri et al.<sup>[27]</sup> and Kilic et al.<sup>[28]</sup> reported similar successful experience in moderate volume chylothorax following coronary artery bypass grafting. Authors recommended octreotide as an adjunct early in the conservative management following cardiac surgery.

## Surgery

The timing of surgical management is debatable, however, generally conservative management is advised for at least two weeks before considering alternative interventional procedures<sup>[4]</sup> such as open mass ligation through an open thoracotomy<sup>[29]</sup> or newer techniques such as ligation via thoracoscopy and thoracic duct embolisation.<sup>[6]</sup> The likelihood of successful conservative management if drastically reduced when the daily chyle output exceeds 1000 ml/day for >5 days<sup>[9]</sup> or 1500 ml/day in an adult or >100 ml/kg body weight per day in a child.<sup>[30]</sup>

If technically available, percutaneous embolization of the cisterna chyli or the thoracic duct by interventional radiography after MRI guidance is an attractive minimal invasive alternative to surgical treatment. For thoracic duct wounds after thoracic surgery, two surgical strategies predominate: direct wound ligation or en masse supradiaphragmatic ligation. Prior to operative management, lymphangiography or pre-operative enteral administration of a fat source to which methylene blue can be added can help to identify the leak source.<sup>[6]</sup> For non-traumatic causes, other methods have been developed which are indicated in very rare cases: pleuroperitoneal shunt, pleurectomy, pleurodesis, or even radiotherapy.<sup>[31]</sup>

## Conclusion

There is an increasing amount of evidence in the literature concerning the usefulness of octreotide for conservative treatment of chylothorax. Octreotide has been shown to be an effective, noninvasive treatment. It reduces the morbidity and mortality, hospital stay, and cost generated by complications of more aggressive treatment although no information regarding adverse side effects has been reported. The general consensus is for conservative management with octreotide to be instituted for 1 week before consideration of surgery. In case of either high flow rate chylothorax, especially after oesophageal surgery, or failure of conservative treatment with octreotide, operation is indicated.

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

## References

- Doerr CH, Allen MS, Nichols FC, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:867–870.
- Chalret du Rieu M, Baulieux J, Rode A, Mabrut JY. Management of postoperative chylothorax. *J Visc Surg* 2011;148(5):346–52.
- Wemyss-Holden SA, Launois B, Maddern GJ. Management of thoracic duct injuries after oesophagectomy. *Br J Surg* 2001;88(11):1442–8.
- Idris K, Sebastian M, Hefny AF, Khan FN, Abu-Zidan FM. Blunt traumatic tension chylothorax: case report and mini-review of the literature. *World J Clin Cases* 2016;4(11):380–384.
- Waikar HD, Kamalaneson P, Mohamad Zamri MS, Jayakrishnan AG. Chylothorax after off-pump coronary artery bypass graft surgery: Management strategy. *Ann Card Anaesth* 2018;21(3):300–303.
- Pillay TG, Singh B. A review of traumatic chylothorax. *Injury* 2016;47:545–550.
- McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2009;104(1):1–8.
- Servelle M, Nogues C, Soulie J, Andrieux JB, Terhedebrugge R. Spontaneous, post-operative and traumatic chylothorax. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1980;21(4):475–86.
- Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr* 2004;93(2):220–4.
- Dumont AE, Mayer DJ, Mulholland JH. The suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph. *Ann Surg* 1964;160:373–83.
- Gómez-Caro Andrés A, Marrón Fernández C, Moradiellos Díez FJ, Díaz-Hellín Gude V, Pérez Antón JA, Martín de Nicolás JL. Octreotide for conservative management of postoperative chylothorax. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(10):473–5.
- Rimensberger PC, Muller-Schenker B, Kalangos A, Beghetti M. Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. *Ann Thorac Surg* 1998;66:253–2.
- Pratap U, Slavik Z, Ofoe VD, Onuzo O, Franklin RC. Octreotide to treat postoperative chylothorax after cardiac operations in children. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1740–2.
- Guillem P, Billeret V, Houcke ML, Triboulet JP. Successful management of post-esophagectomy chylothorax/chyloperitoneum by etilefrine. *Dis Esophagus* 1999;12:155–6.
- Ohkura Y, Ueno M, Iizuka T, Udagawa H. Effectiveness of etilefrine regimen for chylothorax after esophagectomy with thoracic duct resection. *Esophagus* 2018;15(1):33–38.
- Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. A case of chylothorax appeared after surgery for esophageal cancer cured by administration of octreotide/etilefrine and injection of OK-432 into the pleural cavity. *J Jpn Surg Assoc* 2014;75:1547–50.
- Ohkura Y, Ueno M, Iizuka T, Haruta S, Tanaka T, Udagawa H. New Combined Medical Treatment With Etilefrine and Octreotide for Chylothorax After Esophagectomy: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):2214.
- Karapınar K, Ulular Ö, Şahinalp Ş, Ersoy Ö, Özışık K, Yücel E. Effectiveness of somatostatin in the treatment of chylothorax: Case report. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010;2(2):28–30.
- Roehr CC, Jung A, Proquitte H, et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006;32:650–7.
- Helin RD, Angeles ST, Bhat R. Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: a brief review. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:576–9.
- Ulibarri JI, Sanz Y, Fuentes C, Mancha A, Aramendia M, Sanchez S. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990;336:258.
- Demos NJ, Kozel J, Scerbo JE. Somatostatin in the treatment of chylothorax. *Chest* 2001;119:964–6.
- Okumura H, Uchikado Y, Owaki T, Matsumoto M, Setoyama T, Kita Y et al. Post-esophagectomy chylothorax successfully treated with combination of thoracic duct clipping and octreotide administration. *Esophagus* 2012;9:29–32.
- Bryant AS, Minnich DJ, Wei B, Cerfolio RJ. The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *Ann Thorac Surg* 2014;98:232–7.
- Fujita T, Daiko H. Efficacy and predictor of octreotide treatment for postoperative chylothorax after thoracic esophagectomy. *World J Surg* 2014;38:2039–45.
- Barbetakis N, Xenikakis T, Efstathiou A, Fessatidis I. Successful octreotide treatment of chylothorax following coronary artery bypass grafting procedure. A case report and review of the literature. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:118–22.
- Gabbieri D, Bavutti L, Zaca F, Turinetto B, Ghidoni I. Conservative treatment of post-operative chylothorax with octreotide. *Ital Heart J* 2004;5:479–82.
- Kilic D, Sahin E, Gulcan O, Bolat B, Turkoz R, Hatipoglu A. Octreotide for treating chylothorax after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2005;32:437–9.
- Chamberlain MRC. Late presentation of tension chylothorax following blunt chest trauma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:357–359.
- Marts BC, Naunheim KS, Fiore AC, Pennington DG. Conservative versus surgical management of chylothorax. *Am J Surg* 1992;164:532–534.
- Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(2):362–9.