



maltepe üniversitesi
istanbul
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ



maltepe *tip dergisi*
maltepe **medical journal**



Risk factors for pleural effusion after extracardiac Fontan procedure assessment of the commonest Fontan complication

Ekstrakardiyak Fontan ameliyatı sonrası plevral efüzyon oluşumunu etkileyen risk faktörleri

Ahmet Bolukcu¹, Ahmet Can Topcu², Bugra Harmandar³, Ali Riza Karaci⁴, Ahmet Sasmazel¹, Numan Ali Aydemir¹

¹Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

²Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

³Sitki Kocman University Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Mugla, Turkey

⁴Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

Correspondence: Ahmet Bolukcu

Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

e-mail: ahmetbolukcu@gmail.com

ORCID ID:

AB 0000-0003-3550-1908

ACT 0000-0002-7335-4788

BH 0000-0002-7487-1779

ARK 0000-0003-0149-0032

AS 0000-0003-3254-1701

NAA 0000-0002-9276-1979

Submitted Date: 18 December 2022, **Accepted Date:** 23 December 2022

SUMMARY

Aim: Fontan procedure is one of the most performed procedures for single ventricle physiology. After the procedure, patients are at risk for prolonged pleural effusion and other complications. We aimed to investigate the prolonged pleural effusion after Fontan procedure in terms of pulmonary arterial pressure, fenestration, diameter of the extracardiac graft, and thromboprophylaxis regimen.

Material and Methods: Hospital database was searched for the patients who underwent a Fontan operation. A logistic regression analysis model was constructed for pleural effusion.

Results: A total of 67 patients were enrolled in the study. Median age was 63 months, median weight was 18 kg. Pleural effusion occurred in 34 (51%) patients. In terms of thromboprophylaxis regimens, 28 (42%) patients were on warfarin, of those 19 (68%) had pleural effusion. Of 39 (58%) patients who were in aspirin group, 15 had (38%) pleural effusion ($p=0.018$). Pleural effusion was more frequent in the non-fenestration group (26 of 43, 60% vs. 8 of 24, 33%), significantly ($p=0.03$). Logistic regression analyses revealed that fenestrated group was less likely to (OR, 0.3; 95% CI, 0.1-0.96; $p=0.04$) and warfarin group was prone to (OR, 3.4; 95% CI, 1.1-9.8; $p=0.02$) have pleural effusion. In individuals who had a pulmonary artery pressure higher than 13 mmHg postoperatively, pleural effusion was more frequent ($p=0.002$).

Conclusion: Pleural effusion occurrence increased with higher postoperative pulmonary artery pressure, warfarin use, and absence of fenestration. Patients with relatively higher graft size index had a lower pulmonary artery pressure, although this is not reflected in pleural effusion occurrence.

Keywords: Extracardiac graft, fenestration, fontan, pleural effusion, warfarin

ÖZET

Giriş: Fontan ameliyatı tek ventrikül fizyolojisi için en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Ameliyat sonrasında hastalar, uzamış plevral efüzyon ve başka komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu çalışmada; pulmoner arter basıncının, fenestrasyon yapılıp yapılmamasının, kullanılan ekstra kardiyak greftin çapının ve trombotik profilaksi rejimlerinin Fontan ameliyatı sonrası uzamış plevral efüzyon gelişimine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Materyal ve Metotlar: Hastane veri tabanında Fontan ameliyatı yapılan hastalar araştırıldı. Plevral efüzyon oluşumuna etki edebilecek potansiyel faktörler için lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

Bulgular: Toplam 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63 ay, ortalama kilosu 18 kg'di. Plevral efüzyon 34 (%51) hastada gelişti. Trombotik profilaksi rejimi açısından değerlendirildiğinde warfarin kullanan 28 (%42) hastanın 19'unda (%68), aspirin kullanan 39 (%58) hastanın ise 15'inde (%38) plevral efüzyon görüldü. Fenestrasyon yapılmayan grupta (43 hastanın 26'sı %60) yapılanlara göre (24 hastanın 8'i %33) plevral efüzyon sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,03$). Lojistik regresyon analizinde, fenestrasyon yapılanlarda daha az (OR, 0,3; 95% CI, 0,1-0,96; $p=0,04$), buna karşın warfarin kullananlarda ise daha sık (OR, 3,4; 95% CI, 1,1-9,8; $p=0,02$) plevral efüzyon riski olduğu görüldü. Ameliyat sonrası pulmoner arter basıncı 13 mmHg'in üzerinde olanlarda plevral efüzyon sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,002$).

Sonuç: Plevral efüzyon oluşumunun, ameliyat sonrasında pulmoner arter basıncının yüksek olması, warfarin kullanılması ve fenestrasyon yapılmaması ile arttığı görüldü. Greft size indeksi göreceli olarak büyük olanlarda pulmoner arter basıncı daha düşüktü; ancak bu durum plevral efüzyon oluşumuna etki etmedi.

Anahtar kelimeler: Ekstrakardiyak greft, fenestrasyon, fontan, plevral efüzyon, warfarin

INTRODUCTION

Before Francis Fontan first introduced that pulmonary circulation could be maintained without the right ventricle in the early 1970s, complex cardiac anomalies were palliated with pulmonary shunts from systemic arteries or veins in patients who were not candidates for total correction (1). Since that time, with some modifications, Fontan procedure was carried out increasingly and became the most frequently performed operation for single ventricle physiology (2). The rationale behind the procedure is rerouting the systemic venous return to the pulmonary circulation without a pumping ventricle and making the functional single ventricle work as systemic ventricle (3). Thus, intracardiac mixing reduces as a result of separation of the systemic venous return and the pulmonary venous return, in addition arterial oxygen saturation and workload of the systemic ventricle become nearly normal (4). Although good hemodynamic results are achieved and survival is improved after Fontan procedure, the patients are at risk for some complications such as prolonged pleural effusion, arrhythmias, stroke, thrombosis, failure of the systemic ventricle, and protein losing enteropathy (5,6,7). These complications may result in prolonged hospital stay, failure of the Fontan circulation, and mortality (8,9). In this retrospective study, we aimed to investigate the prolonged pleural effusion after extracardiac Fontan procedure regarding postoperative pulmonary arterial pressure, fenestration, duration of cardiopulmonary bypass as well as diameter of the extracardiac graft and thromboprophylaxis regimen.

MATERIAL AND METHODS

Hospital database was retrospectively searched between January 2004 and April 2014 for the patients who underwent Fontan operation. Of the 77 patients revealed, nine were excluded due to use of the lateral tunnel technique and one was excluded due to lack of follow-up data. 67 patients, operated on using extracardiac graft technique, were enrolled in the study.

The collected data comprised history, previous surgeries, echocardiographic findings including diagnosis, atrioventricular valve function, morphology and function of the systemic ventricle, as well as perioperative variables including duration of cardiopulmonary bypass, extubation time, volume and duration of chest tube drainage, length of intensive care unit and hospital stay, occurrence of pleural effusion, arrhythmias and other complications. Variables affecting postoperative pulmonary artery pressure including preoperative arterial oxygen saturation, McGoon index and presence of antegrade pulmonary blood flow were also collected.

All patients were operated on by the same surgical team, through a median sternotomy on beating heart under cardiopulmonary bypass. Tubular vascular

polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts (W. L. Gore & Associates, Inc, Flagstaff, AZ, USA) were used as extracardiac grafts. The diameter of the graft was used in the analyses by replacing with the graft size index. Graft size index was calculated as the ratio of the graft diameter in millimeters to the body surface area in square meter. Body surface area for each patient was obtained by using the Mosteller formula. We did not use fenestration routinely. The criterion for fenestration was a pulmonary artery pressure higher than or equal to 18 mmHg after establishing the Fontan circulation. Total duration of the pleural effusion included duration of the second chest tube in patients who had a second chest tube insertion after first chest tube removal. Early mortality was defined as mortalities in the first postoperative month.

In the postoperative period, either aspirin or warfarin was used for thromboprophylaxis randomly. In warfarin regimen, unfractionated heparin was added to treatment until achieving an International Normalized Ratio (INR) of 2.0. Loading dose of warfarin was 0.1 mg/kg/day and the dose was titrated to maintain an International Normalized Ratio (INR) between 2.0 and 3.0. Aspirin was administered 5 mg/kg/day.

Normal distribution of continuous data was checked using Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed data were presented as mean \pm standard deviation, whereas median (range) was used to express non-normal distribution. Continuous data between groups were analyzed by Student t test, or by nonparametric tests for small subgroups. Mann-Whitney U test was used for evaluation of differences in non-normally distributed data. Differences in categorical outcomes were analyzed with chi-square test. Logistic regression analysis model was constructed for pleural effusion. Out of the parameters, which would affect occurrence of pleural effusion, correlation of categorical data was assessed with non-parametric Spearman correlation analysis and correlation of continuous data was assessed with Pearson correlation test. Analyses were performed with the SPSS (ver. 17.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois) and Wizzard (ver:1.4.12 by Evan Miller) statistical software package. A p value <0.05 was considered statistically significant. Haydarpasa Numune Hospital Ethical Committee approved the study.

RESULTS

Median age of patients, enrolled in the study was 63 (53 - 85) months, median weight was 18 (15 - 21.5) kg, and median BSA was 0.75 (0.66 - 0.86) m². 35 of them were male (52 %). Diagnoses of patients are shown in Table 1.

Table 1. Diagnoses of the patients

Diagnosis	n (%)
Single ventricle	19 (29)
Right ventricle morphology	4 (6)
Left ventricle morphology	13 (20)
Undetermined ventricle	2 (3)
Tricuspid atresia	16 (25)
CAVSD	8 (12)
IVS - PA	7 (10)
DORV	7 (10)
TGA	4 (6)
DILV	3 (4)
cc-TGA	3 (4)
Total	67 (100)

CAVSD: Complete atrioventricular septal defect; IVS - PA: Intact ventricular septum - Pulmonary atresia; DORV: Double outlet right ventricle; TGA: Transposition of great arteries; DILV: Double inlet left ventricle; cc-TGA: Congenitally corrected transposition of great arteries

Single ventricle and tricuspid atresia constituted the majority of the diagnoses. Systemic ventricle had left ventricular morphology in 55 patients (83%) and right ventricular morphology in 10 patients (14%). Ventricular morphology was undetermined in two patients.

Preoperative cardiac catheterization was performed in all patients. Table 2 shows the catheterization findings. Length of stay in intensive care unit was longer in patients who had an arterial oxygen saturation lower than 85% compared to those higher than 85%, significantly ($p=0.02$). None of the catheterization parameters affected pleural effusion occurrence.

Table 2. Preoperative cardiac catheterization records

Parameter	Value	p values		
		Pleural effusion	Length of ICU stay	Length of hospital stay
Systolic PAP (mmHg) (median)	15 (14 - 19)	0,92	0,67	0,92
Diastolic PAP (mmHg) (median)	7 (5 - 9)	0,83	0,99	0,88
Mean PAP (mmHg) (median)	12 (10 - 13)	0,44	0,67	0,96
Systolic aortic pressure (mmHg)	102,31 ± 12,91	0,40	0,54	0,06
Diastolic aortic pressure (mmHg)	61,94 ± 9,79	0,86	0,05	0,17
McGoon index (median)	2 (2 - 2,1)	0,26	0,34	0,85
Arterial oxygen saturation (%)	84,56 ± 4,23	0,26	0,02	0,41

PAP: Pulmonary artery pressure; ICU: Intensive care unit

A total of 41 patients (61%) had competent atrioventricular valves and the others had only mild atrioventricular valve regurgitation so we did not perform any intervention to the regurgitant atrioventricular valves. Postoperative pulmonary artery pressure ($p=0.56$) and pleural effusion ($p=0.32$) did not change significantly between regurgitant and non-regurgitant groups.

Pleural effusion occurred in 34 (51%) patients. Of those, four of them were detected after discharge from hospital in the first month. Tab. 3 demonstrates the comparative analysis of groups with and without pleural effusion. In

terms of thromboprophylaxis regimens, 28 (42%) patients were on warfarin, of those 19 (68%) had pleural effusion. Of 39 (58%) patients who were in aspirin group, 15 had (38%) pleural effusion. The difference was statistically significant ($p=0.018$) (Table 3).

Table 3. Comparative analysis of groups with and without pleural effusion

Parameter	Pleural effusion (+)	Pleural effusion (-)	p value
	(n=34, %51)	(n=33, %49)	
Systemic ventricle had LV morphology (%)	27 (84)	28 (85)	0,96
McGoon index	2 (2 - 2,1)	2 (2 - 2,1)	0,49
Antegrade pulmonary blood flow* (n (%))	23 (68)	20 (61)	0,55
Systolic PAP* (mmHg) (median)	15 (14 - 18)	15 (14 - 20)	0,66
Mean PAP* (mmHg) (median)	12 (10 - 13)	12 (10 - 14)	0,78
Arterial oxygen saturation* (%)	83,74 ± 4,66	83,54 ± 3,49	0,11
Fenestrated patients (n (%))	8 (24)	16 (48)	0,033
Mild AV valve regurgitation (n (%))	12 (35)	9 (27)	0,32
Duration of CPB (min) (median)	75 (56 - 110)	80 (73 - 113)	0,54
Graft size / BSA ratio (mm/m ²)	24,3 (22,2 - 29)	26 (23,3 - 29)	0,21
Postoperative PAP (mmHg)	14,2 ± 0,8	12,1 ± 1,0	0,002
Warfarin use (n (%))	19 (56)	9 (27)	0,018
Length of ICU stay (day) (median)	2 (1 - 3)	3 (2 - 4)	0,88
Length of hospital stay (day) (median)	15 (12 - 23)	9 (7 - 12)	<0,001

LV: Left ventricle; PAP: Pulmonary artery pressure; BSA: Body surface area; AV: Atrioventricular; CPB: Cardiopulmonary bypass; *: Preoperative

We used a fenestration between the extracardiac conduit and the right atrium in 24 (36%) patients. Table 4 demonstrates the parameters comparing fenestration and non-fenestration groups. Pleural effusion was more frequent in the non-fenestration group (26 of 43, 60% vs. 8 of 24, 33%), significantly ($p=0.03$). Arterial oxygen saturation of fenestrated group at discharge from hospital was lower than that of non-fenestrated group, significantly ($p<0.001$). Although the arterial oxygen saturation on postoperative day 1 ($p=0.46$) and length of hospital stay ($p=0.58$) of fenestrated group was lower, the difference was not statistically significant.

Table 4. Observed parameters in fenestration and non-fenestration groups

Parameter	Fenestration (+)	Fenestration (-)	p value
	(n=24, %36)	(n=43, %64)	
Pleural effusion (n (%))	8 (33)	26 (60)	0,03
Postoperative PAP (mmHg) (median)	13 (12 - 15)	14 (11 - 16)	0,11
Arterial oxygen saturation on postoperative day 1 (%)	92 (90 - 98)	95 (94 - 97)	0,46
Duration of CPB (min) (median)	98 (73 - 121)	75 (53 - 110)	0,28
Duration of extubation (h) (median)	5 (2,5 - 10)	5 (3 - 10)	0,93
Arterial oxygen saturation at discharge from hospital (%)	90 (86 - 92)	96 (94 - 97)	<0,001
Length of ICU stay (day) (median)	3 (1 - 5)	2 (1 - 3)	0,41
Length of hospital stay (day) (median)	11 (9 - 16)	13 (8 - 17)	0,58

PAP: Pulmonary artery pressure; CPB: Cardiopulmonary bypass

Multivariate analysis by logistic regression with adjustment for fenestration and warfarin use revealed that fenestrated group was less likely to (odds ratio [OR], 0.3; 95% confidence interval [CI] 0.1-0.96; $p=0.04$) and warfarin group was prone to (OR, 3.4; 95% CI, 1.1-9.8; $p=0.02$) have pleural effusion. Length of hospital stay was longer in whom pleural effusion occurred ($p<0.001$). Mean pulmonary artery pressure of patients was 13.2 ± 2.8 mmHg postoperatively. In individuals who had a pulmonary artery pressure higher than 13 mmHg postoperatively, pleural effusion was encountered more frequently, compared to individuals who had a pulmonary artery pressure lower than 13 mmHg, significantly ($p=0.002$). Length of hospital stay of higher pulmonary artery pressure group was longer than that of lower pulmonary artery pressure group, but the difference was not statistically significant ($p=0.06$). Table 5 shows parameters of higher and lower pulmonary artery pressure groups.

Table 5. Parameters of higher and lower PAP groups

Parameter	PAP < 13 mmHg (n=24, %36)	PAP \geq 13 mmHg (n=43, % 64)	p value
Pleural effusion (n (%))	6 (25)	28 (65)	0,002
Length of ICU stay (day) (median)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0,67
Length of hospital stay (day) (median)	11 (6 - 14)	14 (9 - 17)	0,06

PAP: Pulmonary artery pressure; ICU: Intensive care unit

Median extracardiac graft size index was 24.4 mm/m² (23.0 – 28.6). In individuals with a graft size index higher than 25 mm/m², postoperative pulmonary artery pressure was significantly lower than that of those with a graft size index lower than 25 mm/m² (12.45 ± 1.1 mmHg vs. 13.89 ± 0.8 mmHg, $p=0.032$). Pleural effusion was less frequent ($p=0.06$) and length of intensive care unit stay was shorter ($p=0.99$) in patients who had a higher graft size index. However, the difference was not statistically significant. Length of hospital stay was significantly shorter in higher graft size index group ($p=0.01$). Table 6 demonstrates the parameters in higher and lower graft size index groups.

Table 6. Observed parameters in groups according to graft size index

Parameter	Graft size index < 25 (n=36, % 54)	Graft size index \geq 25 (n=31, % 46)	p value
Postoperative PAP (mmHg)	$13,89 \pm 0,8$	$12,45 \pm 1,1$	0,032
Pleural effusion (n(%))	22 (61)	12 (39)	0,06
Length of ICU stay (day) (median)	2 (1 - 5)	2 (1 - 4)	0,99
Length of hospital stay (day) (median)	14 (11 - 22)	10 (6 - 14)	0,01

PAP: Pulmonary artery pressure; ICU: Intensive care unit.

Median duration of cardiopulmonary bypass was 78 (57 – 111) minutes. Occurrence of pleural effusion was not associated with duration of cardiopulmonary bypass ($p=0.18$).

Overall, median length of intensive care stay was 2 (1 - 4) days and median length of hospital stay was 12 (8 - 17) days. Of 5 patients who were readmitted to hospital, 4 had pleural effusion and 1 had elevated INR level. 5 (7%) patients died in first month postoperatively. Of those, 3 suffered elevated pulmonary artery pressure. Following Fontan take-down procedure, extracorporeal membranous oxygenation was employed due to severe low cardiac output state which resulted in loss of all patients after a prolonged intensive care unit stay. One patient with refractory pleural effusion was died of pulmonary emboli during the course of prolonged hospital stay. Another patient was died of severe pneumonia in early follow-up after discharge.

DISCUSSION

Pleural effusion after Fontan surgery is one of the most widely investigated complications in the literature. It is basically ascribed to inflammatory and hydrostatic processes, and hormonal factors (7). In this study, we sought the effects of some additional parameters on pleural effusion such as atrioventricular valve regurgitation, extracardiac graft size, and thromboprophylaxis regimen.

Elevated mean pulmonary artery pressure in preoperative and postoperative period was found to be a risk factor for prolonged pleural effusion (10). Fu and colleagues analyzed factors influencing pleural effusion after Fontan surgery in 95 patients and demonstrated the association of high preoperative pulmonary artery pressure with the volume of the pleural effusion and the failure of Fontan circulation (7). Haas and colleagues reviewed the early and midterm outcomes of 45 patients who underwent an extracardiac Fontan procedure and reported the preoperative and postoperative pulmonary artery pressure as a risk factor for prolonged intensive care unit stay (11). However, François and colleagues investigated the effects of lisinopril over pleural effusion occurrence after Fontan surgery in their prospective study of 21 patients and found no association of preoperative and postoperative pulmonary artery pressure with prolonged effusion (12). This result might be due to the small patient size of the study. In our study, pleural effusion occurred more frequently in patients with a postoperative pulmonary artery pressure higher than 13 mmHg, significantly. Length of hospital stay was longer in patients with higher pulmonary artery pressure, although the difference was not statistically significant. In conclusion, postoperative high pulmonary artery pressure may lead to pleural effusion as in our study, consistent with the bulk of the literature.

Use of a fenestration in Fontan patients is still under debate since it was first introduced in the late 1980s. In single ventricle circulation, fenestration of Fontan pathway to the pulmonary venous atrium results in improved cardiac output at the expense of a right to left shunt (7,13-15). Volume overloaded functional single ventricle in parallel circulation exhibits diastolic dysfunction after conversion to the Fontan circulation because the ventricle commences to work unloaded and mass-volume ratio of the ventricle increases acutely (16). Considering the preload dependence of the functional single ventricle for maintaining the adequate cardiac output in Fontan circulation, use of a fenestration may overcome the diastolic dysfunction by increasing the preload despite the acceptable desaturation effect. Therefore, some authors advocate routine fenestration in order to smooth the adaptation to the single ventricle physiology (9,14-17). Several studies reported decreased volume and duration of pleural effusion as well as shorter length of hospital stay in patients with fenestration (6,7,13,18-20). However, in some of these studies, fenestration is recommended in high risk patients who have a Fontan pressure ≥ 18 mmHg, transpulmonary gradient > 10 mmHg, lower McGoon index, pulmonary artery distortion, and atrioventricular valve regurgitation (4,7,19). Some other reports advocate fenestrated Fontan procedure in high-risk patients due to comorbid diseases (7,14,15,20). Bradley assessed the effects of the fenestration over the single ventricle physiology and concluded that it was impossible to guess in which patient pleural effusion would occur after Fontan surgery (13). Thus, these studies are debatable in terms of the effects of the fenestration per se on mortality and morbidity. Lemler and colleagues investigated the effects of fenestration in a prospective randomized trial (13). They randomized their patients to have fenestration or no fenestration irrespective of preoperative risk, pulmonary artery pressure and other parameters. In follow-up, they demonstrated that pleural effusion occurred more frequently in non-fenestration group and fenestration was associated with improved results even in low-risk patients (13). In other reports, outcomes of high-risk patients with fenestration were found to be similar to that of low-risk patients and the authors advocated use of fenestration (10). Atz and colleagues showed that length of hospital stay in patients with fenestration was shorter compared to that in non-fenestration group, in their study of 536 patients (15). In our study, we used fenestration in whom pulmonary artery pressure remained 18 mmHg or higher after Fontan circulation was established and fenestration reduced pleural effusion consistent with the literature. Length of hospital stay was shorter in our fenestration group although the difference was not statistically significant. Based on the short-term results of our study, use of a fenestration may be considered in high-risk patients and randomized controlled trials including large patient groups are needed to elucidate the routine use of fenestrated Fontan procedure.

The main drawback of the extracardiac Fontan procedure is the lack of the growth potential of the conduit (19,21). Diameter of the extracardiac graft is crucial considering the studies encouraging the extracardiac Fontan surgery in younger ages. Giannico and colleagues presented early and midterm outcomes of 193 extracardiac Fontan patients in their study and found no association of the diameter of the extracardiac graft with the obstructions of the cavopulmonary pathway (4). However, Fu and colleagues analyzed factors influencing pleural effusion after Fontan surgery in 95 patients and showed that pleural effusion occurred more frequently in patients with smaller extracardiac grafts (7). Iyengar and colleagues investigated Australian - New Zealand database, which included 1071 Fontan patients, retrospectively in their multicenter study and concluded that larger grafts in smaller patients caused a deficiency in respiratory pump dynamics which is essential for inspiratory augmentation of the pulmonary flow (22). They speculated that larger grafts could promote stagnation of cavopulmonary flow and thrombosis formation. Ikai and colleagues grouped 72 patients retrospectively according as their weight was under 10 kgs or not in their study and showed no gradient between inferior vena cava and extracardiac graft (19). In our study, use of a larger graft was not found to be associated with thrombosis. However, postoperative pulmonary artery pressure was significantly lower and length of hospital stay was significantly shorter in patients with larger grafts. Pleural effusion occurrence was less frequent in patients with larger grafts, although the difference was not statistically significant. In the light of these results, using a larger graft, which is more suitable to vascular anatomy, may be reasonable. Grafts, which range from 16 mm to 20 mm in diameter, are generally used according to the literature (19). However, to the best of our knowledge, there is not any guideline or measurement for selecting the appropriate graft size. Graft size index may be a promising parameter for selecting the graft size for patients undergoing an extracardiac Fontan procedure. Randomized controlled studies are necessary in order to determine the cut-off value for the graft size index.

Thromboembolic events can complicate Fontan circulation in any stage. Haas and colleagues presented outcomes of extracardiac Fontan procedure in 45 patients and advocated that prosthetic materials in humans were not endothelialized beyond the first 5- 10 mm, thus even if the lateral tunnel baffle might be endothelialized completely or partially, extracardiac graft would likely never become completely endothelialized (11). Thrombosis within the extracardiac graft can lead to pulmonary embolism and -in the presence of a fenestration- systemic embolism. Monagle and colleagues compared the efficacy of aspirin and heparin/warfarin on preventing thromboembolic events in their multi-center randomized study of 111 Fontan patients and reported the incidence of thromboembolic events as 19% in two-year follow-up (3). There was no significant difference between aspirin

and heparin/warfarin regimens in terms of preventing thromboembolic events. The authors advocated that the INR should be above 2.0 so that the heparin/warfarin regimen would be effective because they encountered more thromboembolic events when the INR is lower than 2 with this regimen. Two regimens were similar with respect to major bleeding; however, minor bleeding was more frequent in heparin/warfarin group. Therefore, according to the study, heparin/warfarin regimen is not superior to aspirin regimen on preventing thromboembolic events and has more limiting effects on the quality of the life due to need of INR control (3). Patients should be on life-long thromboprophylaxis irrespective of the chosen regimen because the risk of the thromboembolism persists (3). Outcomes of the regimens of the thromboprophylaxis are not available in our study due to the lack of the data about mid-term and long-term follow-up of the patients. More frequent occurrence of the pleural effusion in warfarin group as in our study is not widely accepted in the literature. Warfarin might cause an increase in the transudation of fluids from the operative field by preventing coagulation, therefore the volume and the duration of the pleural effusion might increase. However, more studies are needed to reveal the mechanisms by which warfarin increases the pleural effusion. Effective thromboprophylaxis regimen is indispensable because thromboembolic events can collapse Fontan circulation. Studies including long-term follow-up in larger patient groups are needed to determine the risk factors and establishing the appropriate prophylaxis regimen for each individual.

Gersony and colleagues reported that severe atrioventricular valve regurgitation was poorly tolerated in Fontan patients (6). They recommended repair or replacement of the regurgitant valve and advocated the atrioventricular valve regurgitation as a risk factor for protein losing enteropathy (6). Earing and colleagues suggested atrioventricular valve regurgitation as a risk factor for late supraventricular arrhythmias in their series of 225 patients with double inlet left ventricle (23). However, Stephenson and colleagues did not find any association of severity of atrioventricular valve regurgitation with arrhythmias in their multicenter, cross-sectional study of 520 patients (24). Haas and colleagues presented impaired early and midterm results due to atrioventricular valve regurgitation in their series of 45 extracardiac Fontan patients (11). The degree of atrioventricular valve regurgitation was mild in our study and we did not find any association of mild atrioventricular valve regurgitation with mortality and morbidity as well as occurrence of pleural effusion or arrhythmias consistent with the literature. Mild atrioventricular valve regurgitation might be treated conservatively in these patients.

Shikata and colleagues compared two groups according as cardiopulmonary bypass was used or not and reported that prolonged cardiopulmonary bypass was associated

with an increase in the volume of pleural effusion but did not change the duration of the effusion, in their study of 74 patients (25). Fu and colleagues proposed that prolonged cardiopulmonary bypass increased the volume of the chest tube drainage, in their study of 95 patients (7). Ikai and colleagues grouped 72 patients retrospectively according as their weight was under 10 kgs or not in their study and advocated that effusions might be reduced by minimizing the use of cardiopulmonary bypass, thereby the secretion of inflammatory cytokines (19). Bokesch and colleagues reported elevated concentrations of inflammatory mediators in the peritoneal fluid. They suggested that peritoneal fluid might act as a depot for inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass, and withdrawal of the peritoneal fluid could lower serum concentrations of the harmful mediators (26). François and colleagues found a positive correlation between prolonged cardiopulmonary bypass and duration of the pleural effusion, in their randomized prospective study of 21 patients (12). Bartz and colleagues investigated outcomes of 142 patients with heterotaxy syndrome after Fontan surgery, and reported that prolonged cardiopulmonary bypass was associated with early mortality and duration of cardiopulmonary bypass longer than 2 hours was associated with late mortality (27). Mascio reviewed 4 studies concerning pleural effusion occurrence after Fontan surgery and revealed that amount of pleural drainage and time to extubation decreased significantly in patients who underwent an off-pump surgery (10). Tireli and colleagues concluded that time to extubation and length of intensive care and hospital stay were shorter, use of blood products were less in patients who underwent an off-pump surgery in their series of 10 patients (28). Inflammatory response stimulated by cardiopulmonary bypass deteriorates the Fontan physiology evidently. Duration of cardiopulmonary bypass was not found to be associated with occurrence of plural effusion in our study. However, prolonged cardiopulmonary bypass increased the length of stay in intensive care unit and in hospital significantly. Based on our results and recent literature, we suggest that cardiopulmonary bypass time should be as short as possible and off-pump surgery is reasonable in selected patients with appropriate anatomy.

François and colleagues investigated the effects of lisinopril over pleural effusion occurrence after Fontan surgery in their prospective randomized study of 21 patients and pleural effusion occurrence was similar in lisinopril group and control group (12). However, serum level of aldosterone, renin, and antidiuretic hormone was higher in patients with prolonged pleural drainage, significantly. The authors speculated administration of spironolactone, which is an aldosterone antagonist, as a substitute for angiotensin converting enzyme inhibitors in order to decrease the pleural effusion occurrence (12). Randomized controlled studies of larger patient groups are needed to demonstrate the effect of spironolactone on pleural effusion after Fontan surgery. Tansel and colleagues

reported a single case in which prolonged pleural effusion after Fontan surgery was treated successfully by administering bleomycin which is usually used for pleural effusion arising from malignancies (29). In our patient group, we used fluid and salt limitation and diuretics to decrease the pleural drainage as widely accepted in the literature. Results for this treatment strategy are not reported due to the absence of the control group. Considering that length of hospital stay is shorter in patients in whom pleural effusion did not occur, significantly, prevention of pleural effusion after Fontan surgery may lead to a decrease in infections, thromboembolic events and health-care costs. Ohuchi and colleagues demonstrated association of atrioventricular valve regurgitation with impaired exercise performance (30). Prolonged hospital stay was reported to be an independent risk factor for lower psychomotor development index in a study which investigated the effects of cardiac surgery carried out in infant period on neurological development at one year of age (13). Respiratory infections can jeopardize Fontan circulation and one patient died due to severe pneumonia in our study.

In conclusion, pleural effusion occurrence increased with higher postoperative pulmonary artery pressure, warfarin use, and absence of fenestration. Patients with relatively higher graft size index had a lower pulmonary artery pressure, although this is not reflected in pleural effusion occurrence maybe due to the small patient group. Pleural effusion prolonged the hospital stay consistent with the literature.

There are some limitations of this study. First, the patient group is small. Some result might be statistically significant in a larger patient group. Second, midterm and long-term results of the patients are not available. Third, this is a retrospective study. Effects of some parameters such as graft size index and warfarin use should be investigated in prospective randomized trials in order to achieve certain results.

Author Contributions: Working Concept/Design: AB, ACT, BH, Data Collection: AB, Data Analysis/Interpretation: AB, BH, Text Draft: AB, ACT, BH, NAA, Critical Review of Content: ACT, BH, ARK, AŞ, NAA, Final Approval and Responsibility: AB, BH, ARK, AŞ, NAA, Material and technical support: AB, BH, ARK, AŞ, NAA, Supervision: ACT, BH, ARK, AŞ, NAA.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid aresia. *Thorax*.1971;26:240-248. Doi:10.1136/thx.26.3.240.

2. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(2):99-107. Doi:10.1016/j.jacc.2008.02.081.

3. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):645-651. Doi:10.1016/j.jacc.2011.01.061.

4. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, et al. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):2065-2073. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.065.

5. Anderson PAW, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. (2008). Contemporary outcomes after the Fontan procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(2):85-98. Doi:10.1016/j.jacc.2008.01.074.

6. Gersony DR, Gersony WM. Management of the postoperative Fontan patient. *Progress in Pediatric Cardiology*.2003;17:73-9. Doi:10.1016/S1058-9813(03)00011-0.

7. Fu S, Feng Z, Dietmar S. Factors influencing pleural effusion after Fontan operation: An analysis with 95 patients. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2010;25(1):38-43. Doi: 10.1016/S1001-9294(10)60018-1.

8. van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, van Domburg R, Bogers AJC, Simoons ML, Meijboom FJ, et al. Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93:1141-1145. Doi:10.1016/j.amjcard.2004.01.041.

9. Harmandar B. İflas eden Fontan dolaşımı “Güncel cerrahi ve medical tedavi seçenekleri. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2013;76(4):77-83. Doi:10.18017/itfd.11712.

10. Mascio CE, Austin HE. Pleural effusions following the Fontan procedure. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.2010;16:362-366. Doi:10.1097/MCP.0b013e3283396efc.

11. Haas GS, Hess H, Black M, Onnasch J, Mohr FW, van Son JAM. Extracardiac conduit Fontan procedure: Early and intermediate term results. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2000;17:648-654. Doi:10.1016/S1010-7940(00)00433-4.

12. François K, Bove T, Groote KD, Panzer J, Vandekerckhove K, Suys B, et al. (2009) Pleural effusions, water balance mediators and the influence of lisinopril after completion Fontan procedures. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2009;36:57-62. Doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.059.

13. Bradley SM. Use of a fenestration should be routine during the Fontan procedure: Pro. *Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2010;13:55-59. Doi:10.1053/j.pcsu.2010.01.004.

14. Meadows J, Lang P, Marx G, Rhodes J. Fontan fenestration closure has no acute effect on exercise capacity but improves ventilator response to exercise. *Journal of*

the American College of Cardiology. 2008;52(2):108-113. Doi:10.1016/j.jacc.2007.12.063.

15. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, Mahony L, Quartermain M, Williams RV, et al. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(4):2437-2443. Doi:10.1016/j.jacc.2011.01.031.

16. Garofalo CA, Cabreriza SE, Quinn TA, Weinberg AD, Printz BF, Hsu DT, et al. Ventricular diastolic stiffness predicts perioperative morbidity and duration of pleural effusions after the Fontan operation. *Circulation*. 2006;114:I-56-I-61. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001396

17. van Doorn CA, de Leval MR. The lateral tunnel Fontan. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;11(2):105-22. Doi: 10.1053/j.optechstcvs.2006.05.001.

18. Kim SJ, Kim WH, Lim HG, Lee JY. (2008). Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136:108-116. Doi:10.1016/j.jtcvs.2007.12.032.

19. Ikai A, Fujimoto Y, Hirose K, Ota N, Tosaka Y, Nakata T, et al. Feasibility of the extracardiac conduit Fontan procedure in patients weighing less than 10 kilograms. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135:1145-1152. Doi:10.1016/j.jtcvs.2007.12.013.

20. Sinha P, Zurakowski D, He D, Yerebakan C, Freedenberg V, Moak JP, et al. Intra/extracardiac fenestrated modification leads to lower incidence of arrhythmias after the Fontan operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145:678-682. Doi:10.1016/j.jtcvs.2012.03.080.

21. Jonas RA. *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*. 1st ed. London, Arnold. 2004: 357-85.

22. Iyengar AJ, Winlaw DS, Galati JC, Celermajer DS, Wheaton GR, Gentles TL, et al. Trends in Fontan surgery and risk factors for early adverse outcomes after Fontan surgery: The Australia and New Zealand Fontan registry experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148:566-575. Doi:10.1016/j.jtcvs.2013.09.074.

23. Earing MG, Cetta F, Driscoll DJ, Mair DD, Hodge DO, Dearani JA, et al. (2005). Long-term results of the Fontan operation for double-inlet left ventricle. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:291-298. Doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.061.

24. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, et al. Arrhythmias in a contemporary Fontan cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11): 890-896. Doi:10.1016/j.jacc.2010.03.079.

25. Shikata F, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Shiraishi S, Kobayashi J, et al. Does the off-pump Fontan procedure ameliorate the volume and duration of pleural and peritoneal effusions? *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;34:570-575. Doi:10.1016/j.ejcts.2008.04.053.

26. Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, Cavaglia M, Appachi E, Drummond-Webb JJ, et al. Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after

cardiopulmonary bypass in neonates? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;70:639-643. Doi: 10.1016/s0003-4975(00)01453-3.

27. Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, Puga FJ, Danielson GK, O'Leary PW, et al. Early and late results of the modified Fontan operation for heterotaxy syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11): 2301-2305. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.053.

28. Tireli E, Ugurlucan M, Basaran M, Kafali E, Harmandar B, et al. Extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2006;47(6):699-704.

29. Tansel T, Sayin OA, Ugurlucan M, Dayioglu E, Onursal E. Successful bleomycin pleurodesis in a patient with prolonged pleural effusion after extracardiac Fontan procedure. *Journal of Cardiac Surgery*. 2006;21(6):585-586. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00303.x.

30. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, et al. (2001). Influence of ventricular morphology on aerobic exercise in patients after the Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1967-1974. Doi:10.1016/s0735-1097(01)01266-9.

Lavandula intermedia hidrosolünün zebra balığı larvalarında lethaliteye etkisinin araştırılması

The study of effect of Lavandula intermedia hydrosol on lethality in zebrafish larvae

Elanur Yılmaz¹, Aynur Genç², Esra Sağlam³, Zeynep Güneş Özunal³
¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye
²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
³Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Aynur Genç
 Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
 e-mail: 190102009@st.maltepe.edu.tr

ORCID ID:
 EY 0000-0001-7045-5068
 AG 0000-0003-3320-3384
 ES 0000-0002-6462-0618
 ZGÖ 0000-0002-3060-1507

Gönderim Tarihi: 26 Aralık 2022, **Kabul Tarihi:** 30 Aralık 2022

ÖZET

Amaç: Lavandula intermedia, esansiyel yağ olarak birçok alanda kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Üretimi sırasında elde edilen hidrosolü de benzer amaçlar doğrultusunda kullanılmak üzere araştırılmaya elverişli bir kimyasaldır. Zebra balığı (Danio rerio), son yıllarda deney hayvanı olarak kullanımı artan omurgalı bir model organizmadır. Bu model organizma, sağladığı birçok avantajdan dolayı toksisite çalışmalarında da tercih edilmektedir. Bu çalışmada, lavanta intermedia hidrosolünün lethaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metotlar: Çalışmada beş günlük zebra balığı larvaları 24 kuyucuklu plaklara yerleştirilmiş ve %50'den %6.25'e (v/v) ardışık dilüsyonel konsantrasyondaki L. intermedia hidrosolü uygulanmıştır. Bir saat boyunca sağkalımları değerlendirilmiştir.

Sonuç: Lavandula intermedia hidrosolü %50 v/v konsantrasyonunda larvalarda %100 lethaliteye neden olmuştur. Ardışık dilüsyonel dozlarda ise sağkalım %100 tespit edilmiştir. Lavandula intermedia hidrosolünün kozmetik ve sağlık alanında kullanımının etki ve toksisite açısından farklı doz ve sürelerde değerlendirilmesi uygundur.

Anahtar Kelimeler: Danio rerio, L. intermedia, toksisite, zebra balığı

SUMMARY

Aim: Lavandula intermedia is used and researched in many fields as an essential oil. The hydrosol obtained during its production is a suitable chemical to be used for similar purposes. Zebrafish (Danio rerio) is a vertebrate model organism whose use as an experimental animal has increased in recent years. This model organism is also preferred in toxicity studies due to its many advantages. In this study, it was aimed to investigate the effect of lavender intermedia hydrosol on lethality.

Material and Methods: In the study, 5 days post fertilization (dpf) zebrafish larvae were placed in 24-well plates and L. intermedia hydrosol was applied at sequential dilution concentrations from 50% to 6.25% (v/v). Their survival over one hour was evaluated.

Conclusion: Lavandula intermedia hydrosol caused 100% lethality in larvae at 50% v/v concentration. Survival at consecutive dilutional doses was 100%. It is appropriate to evaluate the use of Lavandula intermedia hydrosol in the field of cosmetics and health in terms of effect and toxicity at different doses and duration.

Keywords: Danio rerio, L. intermedia, toxicity, zebrafish

GİRİŞ

Bitkiler, yüzyıllardır hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde modern ilaçların da önemli bir bölümü doğadan kaynaklanmaktadır. Bitkiler sahip oldukları sekonder metabolitler nedeniyle kimyasal çeşitliliğe sahiptir. İlaç geliştirmesi için önemli bir kaynak olan bitkiler, klinik öncesi ve klinik olarak çok sayıda araştırmaya tabi tutulurlar (1).

Klinik öncesi çalışmalarda bu amaçla genellikle kemirgenler gibi memeli hayvanlar kullanılır. Bunun yanı sıra, bilimsel araştırmalarda deney hayvanı kullanımına yönelik 3R (replacement, reduction, refinement) felsefesine göre memeli hayvan modellerine alternatif olarak sunulan model organizmalar da bulunmaktadır. Hücre kültürleri, in silico modeller olan *Caenorhabditis elegans* ve *Danio rerio* (zebra balığı) gibi memeli olmayan hayvan modelleri, ilaç etkisi ve güvenliliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır (2).

Zebra balıklarını toksisite çalışmaları için avantajlı kılan özellikleri; kısa sürede toksisite analizlerinin yapılabilmesi, embriyolarının transparan olması, yüksek üreme verimleri ve insanlara genetik açıdan benzerlikleridir (3).

Lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller veya *Lavandula officinalis* Chaix), geleneksel kullanım açısından uzun bir geçmişe ve esansiyel yağı geniş spektrumlu biyolojik etkilere sahip olan bir bitkidir (4). Lavanta esansiyel yağının mental bozuklukların farmakoterapisinde etkileri olduğuna dair bulgular, *L. angustifolia* esansiyel yağından damıtılan Silexan adlı bir ilacın geliştirilmesine kaynaklık etmiştir. Ticari adı LASEA olan Silexan, anksiyeteye bağlı huzursuzluğun tedavisi için onaylanmıştır (4). Lavanta hidrosolü ise bilinen antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle kozmetik ürünlere kullanılmaktadır (5).

Bitki özlerinin esansiyel yağ olarak kullanımı yaygındır, bu yağların etkileri ve mekanizmaları üzerinde de birçok araştırma yapılmıştır. Ancak aynı durum bu bitkilerin hidrosolleri için geçerli değildir. Bu nedenle bitkilerin terapötik etkilerinin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için hidrosolleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede bu bitki özlerinin terapötik kullanımları da optimize edilmiş olacaktır (6).

Bu çalışmanın amacı, lavandula intermedia hidrosolüne maruz kalan 5 günlük zebra balığı larvalarında oluşan lethaliteyi değerlendirmektir. Zebra balığı larvaları ile çalışma, fertilizasyondan sonraki beş gün boyunca, mevzuata göre etik kurul onayı gerektirmemektedir.

MATERYAL VE METOTLAR

Lavandula intermedia çiçekleri Kandıra, Kocaeli, Türkiye'den toplandı. Aynı gün buhar distilasyonu yöntemi ile hidrosolü elde edildi. Hidrosol, oda ısısında karanlık

ortamda saklandı. Egg water, deniz tuzu, saf su ve metilen mavisi ile hazırlandı.

Araştırma Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, Zebra Balığı Laboratuvarında yürütüldü.

Larva eldesi için çiftleştirilen dişi ve erkek balıklar standart kültür ortamlarında, 14/10 saat aydınlık/karanlık siklusunda tutuldu. Bu standarda göre; pH değeri 7.4, sıcaklığı 27.4 C° ve iletkenliği 799 mikrosiemens (μS) olan suyla ana sistemde tutulan tanklardan birinden seçilen balıklar çiftleştirme tankına alındı (7).

Tanka alınan balıklar, dişiler ve erkekler iki tarafa olmak üzere bir ayrıla ayrıldı ve embriyo elde edildi. Toplanan embriyolar suyla birkaç kez yıkandıktan sonra inkübatörde gelişmeye bırakıldı. Fertilizasyondan sonraki beş gün içinde embriyoların larva evresine geçişi takip edildi. Bu süre boyunca sağkalım, hücre bölünmesi, gelişme seviyesi ve pigmentasyon gibi parametreler değerlendirildi. Fertilizasyondan sonraki 5 gün içinde olan ve 28.5 C° inkübatörde saklanan larvalar, yeni bir petri kabına alınarak stereomikroskop (Leica DFC7000T, Almanya) altında incelendi. Larvaların kalp atışı, yüzme keselerinin oluşumu, pigmentasyon ve anatomileri değerlendirildi. Gelişimi sağlıklı olan larvalar, 24 kuyucuklu plakaya, kuyucuk başına bir larva olmak üzere 1 mililitre (ml) Egg Water içinde yerleştirildi.

Kuyucuklara yerleştirilen larvaların gelişimi tekrar mikroskop altında incelendi ve genel durumlarının iyi olduğu belirlendi. %50 v/v ten %6,25'a ardışık konsantrasyonlarda, bir tane de kontrol olmak üzere gruplar oluşturuldu (n=6). Deney üç kere tekrarlandı. Kuyucuklara yerleştirilen larvalar kalp atışı, solunum ve sağkalım açısından mikroskop altında 1 saat boyunca değerlendirildi. Embriyoların 1. saatlerinde ve larvaların 5. günlerinde fotoğrafları çekildi. Sağkalım oranları ile ilgili SPSS 25 programı ile tanımlayıcı istatistik yapıldı.

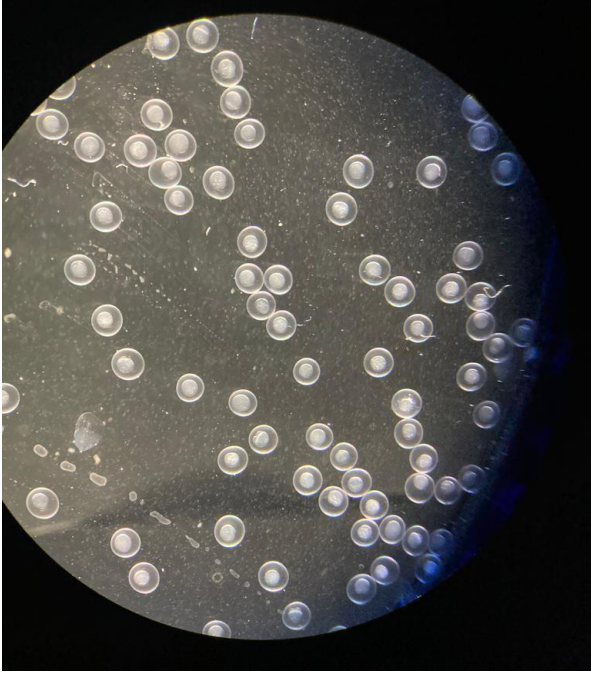
BULGULAR

Vahşi tip (Wild Type) *Danio rerio* balıkları embriyoları toplandı. Fertilizasyondan sonraki ilk iki saat içinde incelendi (Şekil 1).

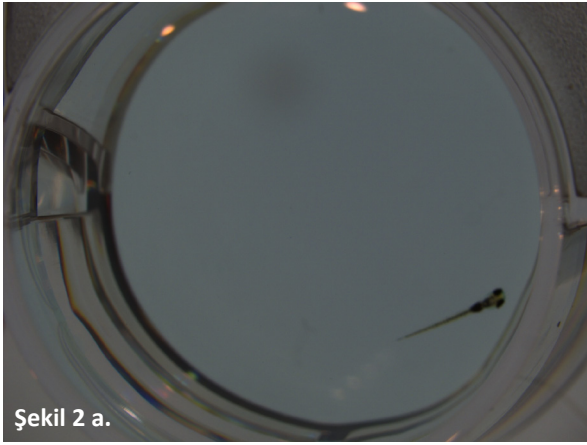
Beşinci güne ulaşan larvalar deneye alındı. Deneye alınmadan önce kontrol ve deney grupları çıplak gözle ve mikroskop altında incelendi. Ardışık konsantrasyonlarda lavandula intermedia hidrosolü uygulandı.

Maksimum konsantrasyona (%50 v/v) maruz bırakılmış grup, mikroskop altında 1 saat boyunca sağkalım açısından incelendi. Maruziyetten yaklaşık 10 dakika sonra larvaların hareketlerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış gözlemlendi. Maruziyetten 15 dakika sonra larvalardan biri hariç hepsinin hareketsiz olduğu ve yan yattığı belirlendi. Maruziyetten 35 dakika sonra larvaların hepsinin hareketsiz

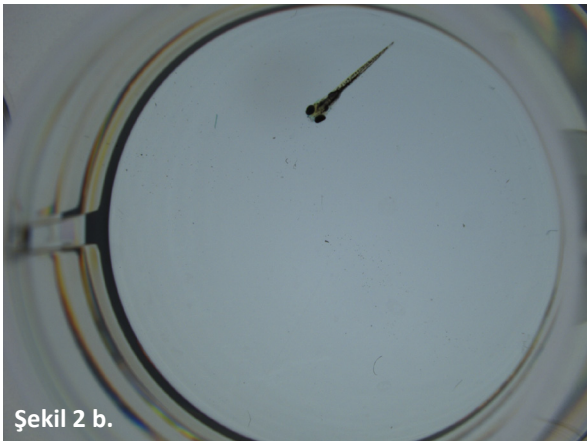
olduğu belirlendi. Maruziyetten 1 saat sonra ise hiçbir larvada kalp atımı, dolayısıyla sağkalım tespit edilemedi.



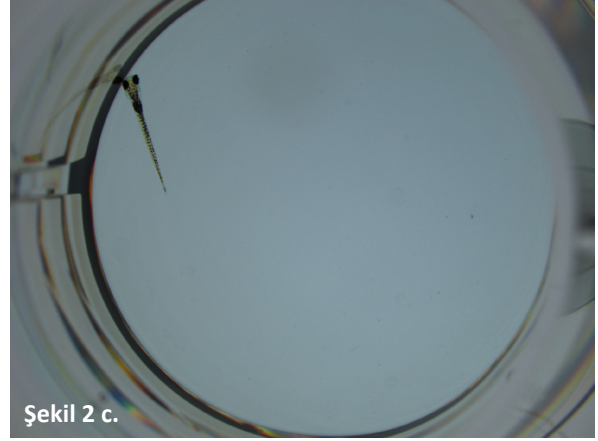
Şekil 1. Fertilizasyon sonrası ilk inceleme



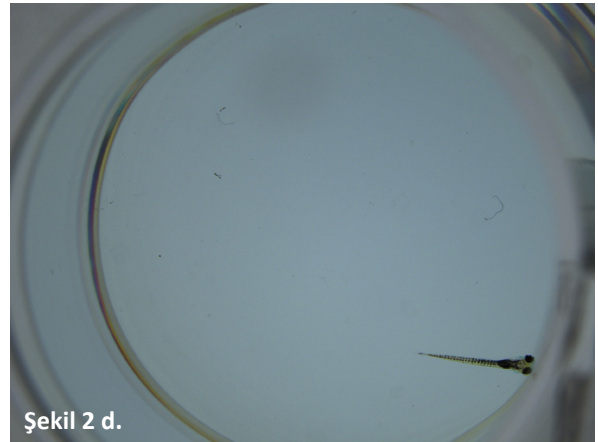
Şekil 2 a.



Şekil 2 b.



Şekil 2 c.



Şekil 2 d.

Şekil 2. Bir saatin sonunda **a)** Kontrol grubu **b)** %50 v/v **c)** %12,5 v/v **d)** %6,5 v/v lavandula intermedia hidrosolü uygulanmış 5 günlük zebra balığı larvaları.

(%12,5 ve %6,25 v/v) konsantrasyona maruz bırakılan larvalarda maruziyetten bir saat sonra mikroskop altında yapılan değerlendirmede bu gruptaki tüm larvaların (%100) hayatta olduğu belirlendi. %6,25 v/v konsantrasyona maruz kalan grupta kuyucuğun köşelerine göç ve hareket azalmasıyla sedasyon, %12,5 v/v grupta ise sedasyon görülmeden önce hareketlerde kontrol grubuna kıyasla bir süre artış gözlemlendi.

TARTIŞMA

Geleneksel olarak kullanılan bitkisel kaynaklı biyoaktif maddelerin etkilerinin kanıta dayalı yöntemlerle açıklanması gereklidir. Bu ekstratların klinik düzeyde kullanımının değerlendirilmesi için aktif maddeleri hızlı ve efektif biçimde tarayabilecek ve mekanizmalarını açıklayabilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kullanılan zebra balıkları, bu gibi amaçlar için ideal sayılan model organizmalardan biridir (8).

Lavanta hidrosolü %50 v/v kontrasyonda zebra balığı larvalarında letaliteye neden olmuştur. Ayrıca, hidrosolün eklendiği ilk on dakika içinde tüm gruplarda, kimyasal maruziyetinin yol açtığı strese bağlı olduğu düşünülen bir

hareket artışı gözlemlenmiştir. Bunu takiben maksimum konsantrasyona (%50 v/V) maruz kalmış larvalar akut toksisite sonucu ölmüştür. Orta derecede konsantrasyona (%12,5 v/V) maruz kalmış larvaların hareketi ise ilk karşılaşmadaki kadar fazla olmasa da sedasyondan uzak bir durumda seyretmiştir, hareket hızlarının kontrol grubu larvalarına yakın olduğu gözlemlenmiştir. Düşük konsantrasyona (%6,25 v/V) maruz kalmış larvalarda subjektif olarak değerlendirilen hareketliliklerinde azalma, sedasyonda artış olarak yorumlanmıştır. Ara dozda gözlemlenen bu hareketliliğin deney koşulları dahil birçok sebebi olabilir. Yüksek doza maruz kalmış larvaların kalpleri durmadan önce gösterdikleri stres davranışları, bu davranışın daha hafif bir halinin ara doza maruz kalmış larvalarda letaliteye ulaşmadan seyrettiğini düşündürülebilir. Buna göre, düşük doza yakın olduğu tahmin edilen bir optimal doz karşısında larvaların sedate olması beklenebilir. Bu doz arttırıldığında ise larvaların stres davranışı göstermesi, doz belli bir noktaya-bu çalışma için %50 v/V-ulaştığında ise toksisite nedeniyle kalplerinin durması beklenebilir. Hareketin subjektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda iki araştırmacı aynı anda gözlem yapmıştır. Zebra balığında hareketin bilgisayar görüntüleme ve kayıt sistemleriyle yapıldığı çalışmalar zebra balığında davranış konusunda daha kesin sonuçlar vermektedir.

Bitkilerden elde edilen gerek kozmetik gerek sağlık alanında kullanılan biyoaktif maddeler ile ilgili veriler oldukça önemlidir. Bu kullanımların optimize edilmesi ve doz etki ve toksisite açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada kullanılan zebra balığı, bu tür değerlendirmeler için uygun bir organizmadır. Bu maddelerin yeraltı sularına karışmasının sonucunda ve sucul canlılarda etkilerini de öngördürücü olabilir.

Zebra balığı araştırmalarında araştırılan maddenin embriyo döneminde etkisi, larvada ve erişkin zebra balığında uzun dönem maruziyeti farklı yanıt ve toksisiteye neden olabilir. Zebra balığı %70 genetik benzerliği ile davranışları iyi şekilde tanımlandığı için otomatize sistemlerde kantitatif araştırmalar yapılabilmektedir (9).

İleride yapılacak çalışmalarda subjektif olarak zebra balığının hareketlilik değişiklikleri bilgisayarlı sistemlerle daha objektif değerlendirilebilir.

Lavanta yağı geleneksel olarak güvenli bulunsa da hücre kültürü çalışmaları deride toksik etkilerin olabileceğine işaret etmekte ve klinik olarak nadiren de olsa kontakt dermatite neden olabilmektedir (10). Bu çalışmanın sonuçları da lavanta intermedia hidrosolünün yüksek dozlarda toksik olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde 18 aylık bir çocuğun oda kokusu amacıyla kullanılan lavanta intermedia ekstraktından az bir miktar kazara oral alımıyla ortaya çıkan nörolojik bulguları, kan ve idrar tahlili ile kanıtlanmış ve toksisite bildirilmiştir (11). Hidrosolünün de kazara alımında klinik etki oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Lavanta intermedia hidrosolünün güvenilirliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra etkisinin araştırılması açısından da önemlidir. Diğer aromatik bitkilerde olduğu gibi lavanta intermediada da hidrosol esansiyel yağdan çok daha fazla hacimde elde edilmektedir (12). Yan ürün olarak değerlendirilen hidrosolün olası etkilerinin araştırılması yeni bir değer katabilecektir.

Teşekkürler

KUTTAM zebra balığı laboratuvarı çalışmalarında teknik yardımlarından dolayı Aziz Kaya'ya teşekkür ederiz.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: EY, AG, ES, ZGÖ, Veri Toplama: AG, ZGÖ, Veri Analizi/Yorumlama: EY, AG, ZGÖ, Yazı Taslağı: EY, AG, ZGÖ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: AG, ES, ZGÖ, Son Onay ve Sorumluluk: EY, AG, ES, Malzeme ve teknik destek: EY, ZGÖ, Süpervizyon: EY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bergonzi MC, Heard CM, Garcia-Pardo J. Bioactive Molecules from Plants: Discovery and Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2116. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102116>.
2. Cassar S, Adatto I, Freeman JL, Gamse JT, Iturria I, Lawrence C, et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology. *Chemical research in toxicology*. 2020;33(1):95-118.
3. Modarresi CA, Arsad H, Lim V. Zebrafish as a Successful Animal Model for Screening Toxicity of Medicinal Plants. *Plants*. 2020;9:1345. doi:10.3390/plants9101345.
4. Yap WS, Dolzhenko AV, Jalal Z, Hadi MA, Khan TM. Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019;9:18042. doi:10.1038/s41598-019-54529-9.
5. Al-Mansour B. Review on the medicinal properties of some aromatic hydrosols. *Zeugma Biological Science*. 2021;2(1):1-19.
6. Kunicka-Styczyńska A, Śmigielski K, Prusinowska R, Rajkowska K, Kuśmider B, Sikora M. Preservative activity of lavender hydrosols in moisturizing body gels. *Lett Appl Microbiol*. 2015;60:27-32. doi:10.1111/lam.12346.
7. Aleström P, D'Angelo L, Midtlyng PJ, Schorderet DF, Schulte-Merker S, Sohm F, et al. Zebrafish: Housing and husbandry recommendations. *Laboratory Animals*. 2020;54(3):213-224. doi:10.1177/0023677219869037.
8. Li M, Cao X, Yan H, Wang M, Tashibolati A, Maiwulanjiang M. *Chemistry Select*. 2022;7, e202201364P.
9. Fontana BD, Gibbon AJ, Cleal M, Norton WH, Parker MO. Chronic unpredictable early-life stress (CUELS)

protocol: Early-life stress changes anxiety levels of adult zebrafish. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;8:108,110087. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110087.

10. Cavanagh, HMA, Wilkinson JM. Lavender essential oil: a review. *Australian Infection Control*. 2005;10(1):35-37. doi:10.1071/hi05035.

11. Landelle C, Francony G, Sam-Laï NF, Gaillard Y, Vincent F, Wroblewski I, et al. Poisoning by lavandin extract in a 18-month-old boy. *Clinical Toxicology*. 2008;46(4):279-281. doi:10.1080/15563650701281098.

12. Politi M, Menghini L, Conti B, Bedini S, Farina P, Cioni PL, et al. Reconsidering hydrosols as main products of aromatic plants manufactory: The lavandin (*Lavandula x intermedia*) case study in Tuscany. *Molecules*. 2020;25(9):2225.

Diffüz alveoler hemoraji ile prezente olan Weil hastalığı: Olgu sunumu

Weil's disease presenting with diffuse alveolar hemorrhage: A case report

Ali Gökçe¹, Burcu Dikeç Gökçe¹, Ahmet Uyanıkoğlu², Necati Yenice²
¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa, Türkiye
²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Şanlıurfa, Türkiye

İletişim: Ali Gökçe
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa, Türkiye
e-mail: draligokce91@gmail.com

ORCID ID:
AG 0000-0001-8813-713X
BDG 0000-0001-5282-3381
AU 0000-0003-4881-5244
NY 0000-0003-3783-3762

Gönderim Tarihi: 09 Şubat 2022, **Kabul Tarihi:** 21 Ağustos 2022

ÖZET

Leptospiroz, spiroketlerin neden olduğu genellikle kırsal alanlarda görülen zoonoz bir enfeksiyondur. Klinik tablo kendini sınırlayan hafif leptospirozdan, akut respiratuvar distress sendromu ve multi organ disfonksiyon sendromuna ilerleyen sarılık, böbrek yetmezliği ve kanama ile karakterize ikterohemorajik leptospiroza kadar değişebilir. Bu çalışmada yoğun bakımda takip ettiğimiz leptospiroz olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Böbrek yetmezliği, sarılık, weil hastalığı

SUMMARY

Leptospirosis is a zoonotic infection caused by spirochetes that usually occurs in rural areas. The clinical picture can range from self-limiting mild leptospirosis to acute respiratory distress syndrome and icterohemorrhagic leptospirosis characterized by jaundice, renal failure and bleeding progressing to multi-organ dysfunction syndrome. In this study, we aimed to present the leptospirosis case that we followed up in the intensive care unit.

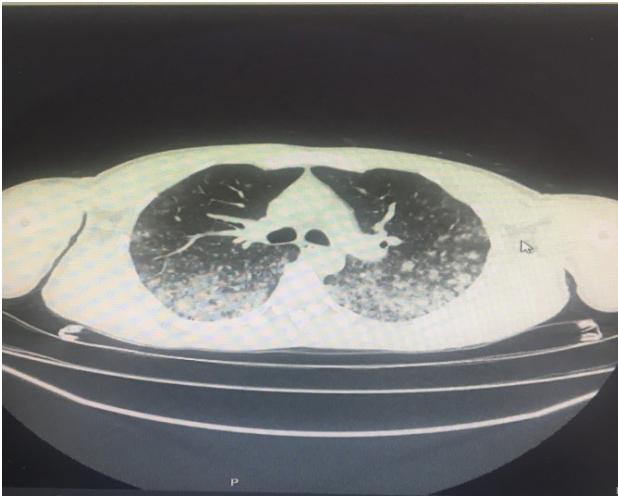
Keywords: Jaundice, kidney failure, weil's disease

GİRİŞ

Leptospirosis, hayvanlarda ve insanlarda görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Dünyadaki en yaygın zoonotik enfeksiyondur. Enfekte hayvanlardan idrar yoluyla ya doğrudan ya da enfekte toprak ya da su yoluyla kolaylıkla bulaşır. Kendi kendini sınırlayan grip benzeri bir hastalığa veya çok daha ciddi bir hastalık olan Weil hastalığına neden olabilir ve ölüm potansiyeli ile çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (1,2). Tanı için erken klinik şüphe ve laboratuvar ile doğrulama gereklidir ve tanının gecikmesi halinde mortalite artar. Hastalarda gelişebilecek klinik durumlara göre sıkı yoğun bakım takibi ve sistematik destek tedavileri gerekebilir (3). Bu olgu sunumunda yoğun bakımda takip ettiğimiz ikterohemorajik leptospiroz olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

Daha önce bilinen hastalığı olmayan 36 yaşında erkek hasta, 2-3 gündür devam eden bulantı, halsizlik, kas ağrısı, ateş, kan tükürme şikayetleriyle başvurduğu dış merkezde bakılan kanlarında böbrek ve karaciğer yetmezliği olunca tarafımıza sevk edildi. Taşikardik (105 atım/dakika), takipneik ve skleralarda sarılığı olan hastanın fizik muayenesinde batında defans, rebound ve organomegali saptanmadı. Akciğer oskültasyonunda her iki akciğerde kaba raller mevcuttu. Elektrokardiyografisinde (EKG) sinüs taşikardisi gözlemlendi. Hemoptizi protokolünde çekilen toraks tomografisinde alveolar hemorajiyile uyumlu olarak her iki akciğer üst loblarında ve alt lob süperior segmentlerinden bazale doğru uzanan, buzlu cam dansitesinde asiner konsolidasyon alanları olduğu görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Her iki akciğer üst loblarında ve alt lob süperior segmentlerinden bazale doğru uzanan, buzlu cam dansiteleri

Alveolar hemoraji için ilk 3 gün yüksek doz steroid infüzyonu (Metil prednizolon 500 mg/gün) ve proton pompa inhibitörü (pantoprozol 40 mg/gün) ve transamine ampul 3x1 verildi. Laboratuvar incelemesinde trombositopeni (12,000 mm³), lökositoz (12,100 mm³) hiperbilirubinemi

(total 22,7 mg/dL, direkt 20,1 mg/dL) ile birlikte aspartat aminotransferaz 102 IU/L, alanin aminotransferaz 94 IU/L, üre 112 mg/dL, kreatinin 2,36 mg/dL, kreatin kinaz 1200 IU/L olarak ölçüldü.

Hepatit serolojileri, brucella aglütinasyon testleri negatif olarak raporlandı. Sarılık, hemoraji, böbrek yetmezliği, trombositopeni nedeniyle leptospirozdan şüphelenildi. Antibiyoterapi olarak seftriakson tedavisi başlandı. Seftriakson ile lökosit sayısı, C- Reaktif Protein (CRP) ve sedimentasyon değerlerinde gerileme olmayınca 48. saatten sonra meropenem başlandı. Hastadan leptospiroz için alınan serum örneği halk sağlığına gönderildi. Dış merkez de yapılan mikroskopik aglütinasyon testinde serovar Patoc suş Patoc 1'e karşı 1/400 titrede antikor pozitifliği saptandı. Yoğun bakım yatışının 1. gününde yüksek basınçlı oksijen tedavisi verilirken saturasyonları düşen hasta aralıklı non-invaziv mekanik ventilasyon desteği ile takip edildi. Karaciğer aminotransferaz enzim düzeyleri ve bilirubin düzeylerinin yükselmeye devam etmesi rağmen üre kreatinin gerileme saptandı. Anemi ve trombositopeni nedeniyle hastaya yatışı boyunca toplam 3 ünite eritrosit süspansiyonu ve 3 ünite trombosit süspansiyonu ile replasman yapıldı. Yapılan medikal tedaviye yanıt veren hasta 7. günde servise çıkarıldı ve serviste 5 gün takip edilen hasta poliklinik takibine alınarak şifa ile taburcu edildi. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Gram-negatif aerobik spiroket türü olan *Leptospira*'nın neden olduğu leptospiroz kolonize olmuş hayvanların kontamine idrarının hasarlanmış deriden veya mukozadan geçişiyle oluşur. Enfeksiyon döngüsünde en önemli basamak rodent, fare gibi küçük kemirgenlerin böbrek tübüllerinde bakterinin kronik enfeksiyon şeklinde kolonize olmasıdır (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği ölüm oran %10 olmakla beraber bu oran medikal tedaviye erişebilme ve hastalığın ciddiyetine göre değişebilmektedir (5). Hayvancılıkla uğraşanlar, tarım işçileri, kırsal kesimde veya elverişsiz ortamlarda yaşayan evsizler ve göçmenler risk grubundadır. Özellikle son dönemlerde yaşanan göç dalgaları nedeniyle enfeksiyonun görülme sıklığı artmıştır (6). Bizim olgumuz da 36 yaşında erkek ve tarım işçisi olarak çalışıyordu. Leptospirozda %20-70 oranında pulmoner tutulum görülmekle beraber semptomlar genellikle sekelsiz ve hafiftir. Tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinler de vaskülit patogeneğinde rol oynayabilir (7). Mekanik ventilasyon gerektiren ARDS nadir görülür ve en büyük sebebi endotelial hasar nedeniyle oluşan alveolar hemorajidir. Bu durumda mortalite (%51) yüksektir (8,9). Olgumuzda alveolar hemoraji mevcuttu. Hastaya mekanik ventilasyon desteği verilse de ARDS gelişmedi. İkterohemorajik şeklindeki ciddi leptospirozlarda glikokortikoid, immünoglobulin veya plazmaferez gibi immünomodülasyon tedavilerinin faydalı olabilir. Steroid tedavisinin pulmoner semptomlar başladıktan sonraki ilk

24 saatinde yüksek dozlarda verilmesi mekanik ventilatör ihtiyacını azalttığı, fakat geç dönem ciddi solunum yetmezliği gelişmiş hastalarda ise mortaliteye etkisi olmadığı bildirilmiştir (10). Bizim olgumuzda hastaya 3 gün PALS steroid (500 mg/gün) verildi, sonrasında 1 mg/kg şeklinde tedavisi 10 güne tamamlandı. Hastaya tedavinin 3 gününden sonra mekanik ventilasyon ihtiyacı kalmadı ve hasta nazal oksijen ile takip edildi.

Leptospirosis, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde önemli bir teşhis sorunu oluşturabilir. Kemirgenler ana hayvan rezervuarlarıdır. Bulaşma çoğunlukla hayvan idrarından ve tatlı su kütleleri ile temas yoluyla gerçekleşir. İnsandan insana bulaşma nadirdir. Kuluçka süresi, semptomların aniden başlamasıyla 2 ila 21 gün arasındadır. Birincil evre ateş, baş ağrısı ve miyaljinin ilk semptomlarını oluşturur. Karın ağrısı, konjunktival sıvılaşma ve deri döküntüsü de bildirilebilir. Sarılık ciddi vakalarda görülür. Bizim olgumuzda da hastanın sulama kanalından su içtiğini 3 gündür başlayan giderek artan tarzda baş ağrısı, miyalji ve bulantı şikayetleri mevcut olup sarılığı olmasına rağmen deri döküntüsü gelişmedi. İkinci "bağışıklık" aşaması ateş yükselmesi ile karakterizedir ve IgM antikorlarının gelişimi ile çakışır. Weil hastalığı bir kanama, sarılık ve böbrek yetmezliği üçlüsüdür ve vakaların üçte birinden daha azında görülür (11). Pulmoner alveoller ve beyin içi en yaygın kanama bölgeleridir. Enfeksiyonların yalnızca çok küçük bir kısmı, 191 enfeksiyondan biri kadar az olmak üzere, klinik olarak önemli hastalığa yol açar (12). Bizim olgumuzda böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hemoptizi, sarılık ve ateşi mevcuttu. Genellikle kanalizasyon işçilerinde, çiftçilerde ve avcılarda görülür ve kano, rafting ve tramvay gibi açık hava etkinlikleriyle ilişkilidir (13). Ayırıcı tanı, dang humması, tifo, grip, insan immün yetmezlik virüsü serokonversiyonu ve kaynağı bilinmeyen diğer ateş nedenlerini içerir. Ayırıcı tanı da tifo, grip, brucella, serolojik testler, hepatitler ve Covid19 dışlandı. Leptospirozda karaciğer hasarı yaygındır. Tipik olarak, bağışıklık aşamasında karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme görülür. Weil hastalığını oluşturan serum bilirubin ve alkalın fosfataz yükselmiş olabilir. Sarılığın varlığı, %19,1 oranında bildirilen mortalite ile kötü prognoza işaret etmektedir (14). Bizim hastamızda da serum bilirubin ve alkalın fosfataz yüksek olup laboratuvar değerleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Hastanın laboratuvar değerleri

Laboratuvar testi	1. gün	3. gün	7. gün	12. gün
Ast (U/L)	102	110	77	56
Alt (U/L)	94	92	64	42
ALP (U/L)	410	388	240	102
Kreatinin (mg/dl)	2,36	1,94	1,32	0,92
İNR	1,47	1,56	1,24	1,06
T.bilirubin (mg/dl)	22,7	29,6	19,4	7,8
CK (U/L)	1200	886	650	320
LDH (U/L)	750	658	480	188
CRP (mg/dl)	18	14	6,8	4,1
Lökosit (/mm ³)	13,100	12,400	8,600	6,800
Hb (gr/dl)	9,6	8,2	10,7	11,4
Trombosit (mm ³)	12,000	19,000	101,000	210,000

Destekleyici tedavi ve rehidrasyon ile erken antibiyotik tedavisi Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir ve hastalığın beşinci gününden önce uygulandığında sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Etkili antibiyotik seçenekleri arasında penisilin, amoksisilin, doksisisiklin, üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolonlar bulunur (15). Bizim olgumuzda tedaviye seftriakson ile başlandı, yanıt alınamayınca meropeneme geçildi, meropenem ile yanıt alınan hastanın tedavisi 10 güne tamamlanarak taburcu edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak ateş, sarılık, akut böbrek yetmezliği ve trombositopeni birlikteliği olan hastalarda Weil hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıklardan biridir. Erken tanı konulması ve tedavinin erken başlaması prognozda hayati öneme sahiptir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: AG, Veri Toplama: AG, BDG, Veri Analizi/Yorumlama: BDG, AU, Yazı Taslağı: AG, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: BDG, AU, NY, Son Onay ve Sorumluluk: NY,

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Russell CD, Jones ME, O'Shea DT, Simpson KJ, Mitchell A, Laurenson IF. Challenges in the diagnosis of leptospirosis outwith endemic settings: a Scottish single centre experience. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48(1):9-15.
- Jiménez JIS, Marroquin JLH, Richards GA, Amin P. Leptospirosis: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 2018;43:361-365.
- Gancheva G, Karcheva M. Icterohaemorrhagic leptospirosis in patients with history of alcohol abuse-report of two cases. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24:549-555.
- Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect.* 2013;43:1-9.
- Van Dijck C, Van Esbroeck M, Rutsaert R. A 54-year-old Philippine sailor with fever and jaundice. *Acta Clin Belg.* 2016;71:319-322.
- Burchard G. Imported diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:797-804.
- Estavoyer JM, Racadot E, Couetdic G, Leroy J, Groperrin L. Tumor necrosis factor in patients with leptospirosis. *Rev Infect Dis.* 1991;13:1245-1246.
- Vieira SR, Brauner JS. Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients. *Brazil J Infect Dis.* 2002;6:135-139.
- Agrawal VK, Bansal A, Pujani M. A rare case of leptospirosis with isolated lung involvement. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19:174-176.

-
10. Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhalgat PS, Juvale NI. Pulmonary leptospirosis: An excellent response to bolus methyl prednisolone. *Postgrad Med J*. 2006;82:602-606.
 11. Goarant C, Laumond-Barny S, Perez J, Vernel-Pauillac F, Chanteau S, Guigon A. Outbreak of leptospirosis in new caledonia: diagnosis issues and burden of disease. *Trop Med Int Health*. 2009;14:926–929.
 12. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, et al. Prospective study of leptospirosis transmission in an urban slum community: role of poor environment in repeated exposures to the *Leptospira* agent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5): e2927.
 13. Goarant C. Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. *Res Rep Trop Med*. 2016;7:49–62.
 14. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(6): e0003866.
 15. Mayxay M, Sengvilaipaseuth O, Chanthongthip A, Peres AD, Rolain JM, Parola P, et al. Causes of fever in rural southern laos. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:517–520.

Akut pankreatite bağıli diyabetik ketoasidoz gelişen gebe hasta: Olgusu sunumu

Pregnant patient who developed diabetic

ketoacidosis due to acute pancreatitis: A case report

Mehmet Selim Mamiş¹, Ahmet Uyanıkoğlu²

¹Siirt Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Siirt, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Şanlıurfa, Türkiye

İletişim: Mehmet Selim Mamiş

Siirt Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Siirt, Türkiye

e-mail: dr.mehmetsemim@outlook.com

ORCID ID:

MSM 0000-0003-0245-3321

AU 0000-0003-4881-5244

Gönderim Tarihi: 22 Mart 2022, Kabul Tarihi: 05 Aralık 2022

18 Mart 2022 tarihinde Şanlıurfa Anadolu Güncel Gastroenteroloji günleri adlı kongrede sözlü sunum olarak sunulmuştur.

ÖZET

Akut pankreatit (AP), patofizyolojisi tam bilinmeyen, ülkemizde ve dünya genelinde en sık nedenleri safra kesesi taşları (%80) ve alkol kullanımı olan inflamatuvar bir hastalıktır. AP gebelerde özellikle üçüncü trimesterde veya erken postpartum dönemde görülür ve gebelikte de en sık neden (%70) safra taşlarıdır. Daha önce bilinen diyabeti olmayan şiddetli akut biliyer pankreatit sonucu, sekonder diyabet ve ketoasidoz tablosu gelişen gebe olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Akut biliyer pankreatit, diyabetik ketoasidoz, gebelik

SUMMARY

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of unknown pathophysiology, the most common causes of which, in our country and around the world, are gallstones (80%) and alcohol use. AP can be seen in pregnant women, especially in the third trimester or in the early postpartum period, and the most common cause (70%) for AP in pregnancy is gallstones. We present a pregnant case who developed secondary diabetes and ketoacidosis as a result of severe acute biliary pancreatitis without known diabetes.

Keywords: Acute biliary pancreatitis, diabetic ketoacidosis, pregnancy

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), patofizyolojisi tam bilinmeyen, çeşitli uyarılar sonucunda pankreastaki aktive proteolitik enzimlerin etkisiyle, pankreasın otosindirimi ile kendisini gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. AP gebelikte yaklaşık 1000-5000 'de 1 olduğu bildirilmiştir (1). Gebelikteki AP vakalarının yaklaşık %31 - %64'ünü şiddetli AP şeklinde seyrederek (2). Ülkemizde ve dünya genelinde en sık nedenleri safra kesesi taşları (%80) ve alkol kullanımı olmakla birlikte, etyolojisinde hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, diyabet, gebelik, ilaçlar, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi ve otoimmünite gibi birçok faktör rol oynamaktadır (3-7). AP gebelerde özellikle üçüncü trimesterde veya erken postpartum dönemde görülür ve gebelikte de en sık neden (>%65'ten fazlası) safra taşlarıdır (2). Daha önce bilinen diyabeti olmayan şiddetli akut biliyer pankreatit sonucu, sekonder diyabet ve ketoasidoz tablosu gelişen gebe olgusu sunulmuştur.

OLGU

22 yaşında ve ilk gebeliğinin yaklaşık 22.haftasında olan hasta, karnın üst kısmında yeni başlayan ve sırta vuran kuşak tarzında şiddetli ağrı ve iki kez kusma şikayeti ile acil servise getirildi. Hastanın vücut ısısı: 36,9 °C, kalp tepe atımı (KTA): 130/dakika/ritmik, tansiyon (TA): 130/75 mmHg, oksijen saturasyonu (SaO2): %98 olup, kusmaul solunumu görülen hastanın epigastrik bölgesinde hassasiyet saptandı. Hastaneye başvurusundan itibaren ilk laboratuvar sonuçları tabloda belirtilmiştir.

Tablo. Hastaneye başvurusundan itibaren ilk laboratuvar sonuçları

Hemogram, biyokimya ve hormon	
Glukoz	217 mg/dl
Bun (Üre)	25,6 mg/dl
Kreatin	0,6 mg/dl
GFR (eGFR)	131 ml/dk
AST	35 U/L
ALT	23 U/L
ALP	78 U/L
GGT	39 U/L
Total bilirubin	0,7 mg/dl
Amilaz	816 U/L
Lipaz	1129 U/L
Beta-hCG	>1.000
CRP	17,9 mg/dl
WBC	9,763 10e3/uL
HbA1C	5,5
C-peptid	0,45 ng/ml
Kan gazı	
Kan gazı pH	7,24
Kan gazında HCO3-	11,5 mmol/L
Kan gazın pCO2	42
Kan gazındaki laktat	1 mmol/L
TİT sonucu	
Glukozüri	+3 glukozüri
Ketonüri	+3 ketonüri
Lökosit sayısı	9 adet
Lökositüri	+2 lökositüri

Hastanın hepatobiliyer ultrasonografik görüntülemesinde, safra çamuru ile uyumlu ekojenite görülmüş ve intrahepatik safra yolları belirgin olarak izlenmiştir. Manyetik rezonans

kolanjiopankreatografik (MRCP) görüntülemesinde koledokta tıkanıklık görülmedi ve ciddi inflame pankreatit görünümü vardı. Hastanın şiddetli akut biliyer pankreatit ön tanısı ile yoğun bakım ünitesinde tedavi ve takibine devam edildi. Diyabet tanısı olmayan hastaya 24 saat arayla bakılan biyokimya glukoz:378 mg/dl olması üzerine HbA1C, C-peptid, kan gazı ve tam idrar tahlili (TİT) çalışıldı. Sonuçlarına göre AP ile beraber, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) tanısı konuldu. Hastanın tedavi ve takibine YBÜ'de devam edildi. Hastaya oral stoplandı. 1600 cc/h %0.9 NaCl içerisinde KCL ampul infüzyonu, 40 cc/h şeklinde total parenteral nütrisyon (TPN) infüzyonu ve kristalize insülin infüzyonu başlandı. Enfeksiyon hastalıkları önerisi ile idrar kültür örneği çalışıldı ve meropenem 3x1 gr şeklinde intravenöz (iv) antibiyotik tedavisi başlandı. Analjezik olarak parasetamol 3x1 gr iv olarak verildi, ağrılarının geçmediği durumda tramadol 2x1/2 ampul iv verildi. Hastaya klinik, amilaz-lipaz, elektrolit, kan gazı ve TİT takibi yapıldı. Takiplerinde ağrılarının azalması, amilaz, lipaz değerlerinin gerilemesi ve ketoasidoz tablosunun düzelmesi üzerine, oral beslenme verildi ve insülin infüzyonu yerine dördünlü insülin başlanarak serviste takibine devam edildi.

TARTIŞMA

Kusmaların eşlik ettiği ve özellikle sırta vuran epigastrik karın ağrılarının ayırıcı tanısında öncelikle AP düşünülmelidir. Sıklık sırasına göre AP hastalarında en sık görülen semptomların karın ağrısı ve bulantı-kusma olduğu saptanmıştır (6,8). Gebelerde kuşak tarzında bele vuran ciddi karın ağrıları ile beraber amilaz, lipaz düzeylerinin normalden 3 kat fazla yükselmesi ve eşlik eden abdominal USG ya da MRG görüntü bulgularından ikisinin varlığı ile AP tanısı konulur (7). AP'in en sık etyolojik nedeni cinsiyete göre değişebilmektedir. Safra yolu taşlarına bağlı pankreatit vakamızda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülürken, alkole bağlı pankreatit ise daha çok erkeklerde görüldüğü tespit edilmiştir (9). AP kliniği hafif ödematöz pankreatitten, mortal seyredabilen şiddetli nekrotizan pankreatite kadar geniş klinik formlarda seyredebilir. En sık ödematöz ve en az da şiddetli akut pankreatit görülmektedir. Şiddetli pankreatitlerde genellikle (%80) nekrotizan pankreatit şeklinde prezente olurlar (10-13). AP'ler gebelikte nadiren görülür. Gebelikteki AP seyri ve komplikasyonları, pankreatitin ciddiyeti ile gebelik haftasına göre değişebilmesine rağmen sıklıkla hafif ödematöz pankreatit şeklinde seyrederek. Gebelerde yapılan çalışma sonuçlarına göre AP'lerin her klinik formu daha çok 3. trimesterde geliştiği görülmüştür (14,15). Olgumuz, 3. trimester başlangıcına yakın dönemde tanı konulan şiddetli ve komplike akut pankreatit şeklinde prezente olmuştur.

AP tanısı konulan hastaların tedavi ve takibi için, ilk başvuruda prognostik açıdan da değerlendirilmelidirler. Şiddetli AP'lerin mortalitesinin daha yüksek oranda olmasından dolayı yüksek CRP, yüksek lökosit düzeyi ve

hipergliseminin (>200 mg/dl) gibi kötü prognoz kriterleri olan hastalar YBÜ'de takip edilmesi önerilir (16). Daha önce bilinen diyabet hastalığı olmayan hastalarda, 200 mg/dl'den yüksek saptanan glukoz düzeylerinde ve yüksekliği sebat eden akut faz reaktanları durumlarında AP'nin komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Çalışma sonuçlarına göre gebe hastalarda 200 mg/dl'den de daha düşük glukoz düzeylerinde öglisemik DKA gelişebileceği bilinmektedir (17-19). Daha önce bilinen diyabeti olmayan olgumuzda da şiddetli AP sonucu gelişen hiperglisemiye bağlı DKA tablosu geliştiği tespit edildi ve hastanın takibine YBÜ'de devam edildi. AP tedavisindeki amaç organ yetmezliği gelişimini engellemek ve pankreatit komplikasyonlarını önlemek olmalıdır (20). Akut biliyer pankreatite yönelik primer tedavi yöntemi yoktur. AP'lerin tüm tedavi yöntemleri konservatiftir. Destek tedavileri içinde sıvı replasmanı, analjezik tedavisi, endikasyon varsa antibiyotik tedavisi, beslenme ve metabolik destek tedavisi başta gelmektedir (21). Biz de olgumuza hidrasyon, uygun analjezik tedavi, antibiyotik, iv TPN ve DKA protokolü tedavisini verdik.

SONUÇ

Nadiren şiddetli AP olgularında pankreastaki beta-hücre hasarı ve sistemik inflamasyon sonucu gelişen, insülin eksikliği ile insülin karşıtı hormonların yüksekliği sonucunda diyabetik ketoasidoz veya non-ketotik hiperozmolar durum gelişebilir. Gebelerde AP'ye bağlı gelişen diyabetik ketoasidoz olgularında, konservatif pankreatit tedavisi ile beraber standart DKA tedavi protokolü uygulanır. Gebelerde AP sıklıkla 3. trimesterde görülür, bizim olgumuzda olduğu gibi ağır seyredebilir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: MSM, Veri Toplama: MSM, AU, Veri Analizi/Yorumlama: MSM, AU, Yazı Taslağı: MSM, AU, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: MSM, AU, Son Onay ve Sorumluluk: AU

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR:

- Hot S, Eğin S, Gökçek B, Yeşiltaş M, Karakaş DÖ. Acute biliary pancreatitis during pregnancy and in the post-delivery period. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(3):253-258.
- Yang Z, Guo G, Li H. Predicting fetal loss in severe acute pancreatitis during pregnancy: a 5-year single-tertiary-center retrospective analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(5):473-478.
- Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2019;21(3):259-267.
- Tüzün A, Yıldız K.İ, Baysal B. "Akut Pankreatit". *Kocaeli Tıp*

Dergisi. 2012;1(3):50-58.

- Huh JH, Jeon H, Park SM, Choi E, Lee GS, Kim JW, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Mortality in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(2):178-183.
- Keşkek M, Hamaloğlu E. "Akut Pankreatit." *Yoğun Bakım Dergisi.* 2002;2(3):185-197.
- Uyanıkoğlu A. Akut Pankreatit. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2019;23(3):118-125.
- Zhang DL, Huang Y, Yan L, Phu A, Ran X, Li SS. Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center retrospective analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Science).* 2013; 33:361-367.
- Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenteroloji.* 2019;10:292-299.
- Taşkın B, Nazlı O, Çökmez A, Özdemir D, Başaran A, Deniz S. Akut Pankreatit Olgularının Değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi.* 1995;3:235.
- Imamura M, Rinsho N. Epidemiology of acute pancreatitis--incidence by etiology, relapse rate, cause of death and long-term prognosis. *Japanese journal of clinical medicine vol.* 2004;62(11):1993-1997.
- Vriens PW, Linde P, Slotema ETS, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons.* 2005; 201(4):497-502.
- Andersson R, Swärd A, Tingstedt B, Akerberg D. Treatment of acute pancreatitis: focus on medical care. *Drugs.* 2009;69(5):505-514.
- Uyanıkoğlu H, Uyanıkoğlu A, Yenice N. Gebelik ve Akut Pankreatit, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2014;18(2):244-248.
- Stimac D, Stimac T. Acute pancreatitis during pregnancy. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2011;23(10):839-844.
- Roseano M, Lovadina S, Calligaris L, Ursic I, Cuviallo A, Liguori G. The multidisciplinary management of acute pancreatitis: a review of 244 cases. *Ann Ital Chir.* 2004;75(4): 443-453.
- Madaan M, Aggarwal K, Sharma R, Trivedi SS. Diabetic ketoacidosis occurring with lower blood glucose levels in pregnancy: a report of two cases. *The Journal of reproductive medicine.* vol. 2012; 57(9-10):452-455.
- Anar M, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Current diabetes reviews vol.* 2017;13(3):315-321.
- Dalfrà MG, Burlina S, Sartore G, Lapolla A. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine.* 2016;29(17): 2889-2895.
- Şişman G, Yüksel MA, Şentürk H. Gebelikte Akut Pankreatite Yaklaşım. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2012;4:218-222.
- Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery vol.* (2002;9(4):423-428.

Sezaryen sonrası gelişen endomyometrit/peritonit, veziko-vajinal fistül ve PCR negatif COVID-19 akciğer tutulumu benzeri infiltrasyon: Olgu sunumu

Endomyometritis/peritonitis, vesico-vaginal fistula and PCR negative COVID-19 lung involvement-like infiltration after cesarean section: A case report

İsa Kaplan¹¹Iğdır Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Iğdır, Türkiye

İletişim: İsa Kaplan

Muğla Ortaca Yücelen Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla, Türkiye

e-mail: isakaplan_48@hotmail.com

Gönderim Tarihi: 3 Mart 2022, Kabul Tarihi: 26 Mayıs 2022

ORCID ID:

IK: 0000-0002-0861-319X

ÖZET

41 yaşında kadın hasta sezaryen sonrası 12. günde nefes darlığı ve karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın troponin I değeri negatif, D-dimer değeri 10700 µg/L, hemoglobin değeri 7,7 gr/dL ve CRP değeri 180 mg/L olarak geldi. Covid PCR negatif olarak geldi. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam (CO-RADS 3-4) ve konsolidasyon alanları izlendi. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide emboli saptanmadı. Abdomen BT'de karaciğer altı, dalak altı ve batında yaygın yoğun içerikli sıvı koleksiyonları saptandı. Hastaya olası dissemine intravasküler koagülasyon için eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma verildi. Takipte D-Dimer değerleri 12200-12200-11900-13000-13300 µg/L olarak geldi. Pelvik muayenede vezikovajinal fistül tespit edildi. Fistül için konservatif tedavi planlandı. Üriner kateter takıldı. Medikal tedaviye yanıt alınan hastada oral tedaviye geçildikten sonra tekrar CRP değerlerinde artma ve klinik semptomlar başladı (CRP: 138 mg/L). Hastaya laparotomi yapılması planlandı. İntraoperatif karaciğer altı ve parakolik alanda enfeksiyona sekonder sıvı birikimleri görüldü. Hastaya total abdominal hysterektomi+bilateral salpenjektomi yapıldı. İntraoperatif vezikovajinal fistülün kapandığı görüldü. Patoloji sonucu endomyometrit olarak geldi. D-Dimer değerleri normale döndü. Kontrollerde sorun yaşanmadı.

Anahtar kelimeler: D-dimer, endometrit, peritonit, sezaryen, vezikovajinal fistül

SUMMARY

A 41-year-old patient came to the emergency room with shortness of breath and abdominal pain on the 12th day after cesarean section. Troponin I was negative, D-Dimer value was 10700 µg/L, Hemoglobin value was 7.7 gr/dL and CRP value was 180 mg/L. Covid PCR was negative. On thorax tomography, there were ground glass (CO-RADS 3-4) and consolidation areas in the superior part of the lower lobe of the right lung. There was no embolism in contrast-enhanced thorax CT. Abdominal CT revealed diffuse collections of dense fluid in the sub-hepatic, sub-splenic, and abdomen. Red cell suspension and fresh frozen plasma were given for possible disseminated intravascular coagulation. D-Dimer values were found as 12200-12200-11900-13000-13300 µg/L in the follow-up. A vesicovaginal fistula was detected in the pelvic examination. Conservative treatment was planned for the fistula. Urinary catheter was inserted. In the patient who responded to medical treatment, after switching to oral treatment, an increase in CRP values and clinical symptoms started again (CRP: 138 mg/L). The patient underwent laparotomy. Fluid accumulations secondary to infection were observed in the intraoperative sub-hepatic and paracolic areas. The patient underwent total abdominal hysterectomy+bilateral salpingectomy. The pathology result was endomyometritis. It was observed that the intraoperative vesico-vaginal fistula was closed. D-Dimer values returned to normal. There were no problems with the controls.

Keywords: Cesarean section, D-dimer, endometritis, peritonitis, vesicovaginal fistula

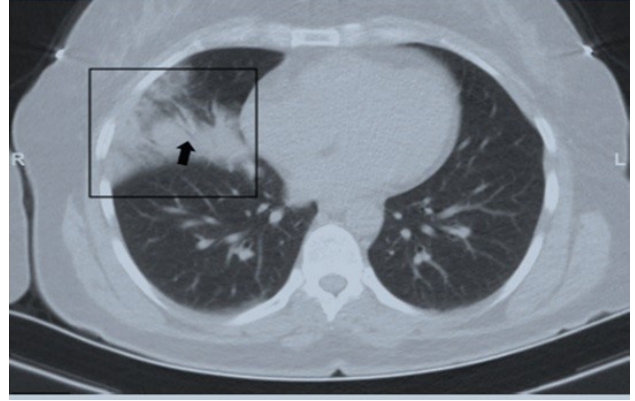
GİRİŞ

Sezaryen vajinal doğumun tıbbi endikasyonlara bağlı olarak mümkün olmadığı durumlarda uygulanan cerrahi bir işlemdir. Medikolegal sorunlara ve çeşitli nedenlere bağlı olarak günümüzde ise uygulama sıklığı giderek artmaktadır. Endikasyonların geniş tutulması, hastanın sezaryen isteği, geçirilmiş sezaryenli kadın sayısında artış ve obstetrik hekimlerince doğum zamanlaması ve süresinin belirlenebileceği düşünceleri sezaryen sayısındaki artışın ana sebepleri olarak sayılabilir (1). Günümüzde sezaryen gayet güvenli uygulanan bir cerrahi prosedürdür. Yine de sezaryen her ne kadar güvenli olsa bile majör bir cerrahi girişimdir. Bazı komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Sezaryen operasyonu maternal, perinatal mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (2). Sezaryen sırasında ve sonrasında karşılaşılan komplikasyonları anestezi riskleri, kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi, komşu organ yaralanmaları, emboli, neonatal morbidite, bebek de yaralanma, neonatal respiratuar distres sendrom (RDS), enfeksiyonlar (endometrit, yara yeri enfeksiyonları), annede psikolojik problemler, tekrarlayan sezaryen ve buna bağlı riskler (plasenta previa, uterus rüptürü, batın içi yapışıklıklar) şeklinde özetlenebilir (2,3). Bizim olgumuzda yaygın endomyometrit, vezikovajinal fistül ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu gelişmiştir. Olgu sunumumuz için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Olgumuzda sezaryen sonrası nadir görülen endomyometrit/peritonit, vezikovajinal fistül ve enfeksiyona sekonder gelişen durumların sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

Hastamız 41 yaşında ve ek hastalığı yoktur. Hastamızın vücut kütle indeksi (VKI) 20 olup obez değildir. Özgeçmişinde ise appendektomi ve sağ salpingo-oferektomi öyküsü mevcuttur. Hastamızın 5. gebeliği olup daha önceden 4 adet vajinal yolla canlı doğum öyküsü mevcuttur. Hastamız merkezimize doğum eyleminin başlaması üzerine başvurmuştur. Aktif doğum eyleminde olan, daha önce 4 adet vajinal doğum öyküsü olan ve sezaryen endikasyonu olmayan hasta spontan travay takibine alınmıştır. Hastanın travay takibinde herhangi bir komplikasyon izlenmemiş ve olağan seyrinde ilerlemiştir. Takipte tam açıklıkta 2 saat süresince doğumu gerçekleşmeyen ve aynı zamanda Non-Stres Test takiplerinde (NST) geç-derin tekrarlayan deselerasyonları olan fetal distres gelişen hasta acil sezaryen doğuma alınmıştır. İntraoperatif sezaryen doğum esnasında sorun yaşanmayan hasta servise takip amaçlı alınmış ve hastamız 48 saat sonra komplikasyonsuz taburcu edilmiştir. Hastamız 12 gün sonra acile nefes darlığı ve karın ağrısı ile gelmiştir. Alınan anamnezde ise 5 gün önce dış merkeze aynı şikâyetler ile kontrole gittiği tarafımıza gelmediği öğrenilmiştir. Bakılan Troponin I değerinin negatif ve D-Dimer değerinin 10700 µg/L gelmesi üzerine hastamızdan Covid-19 polymerase chain reaction (PCR) alınmıştır. Nefes darlığı olan hastamıza toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki planlanmıştır. Çekilen toraks BT'de

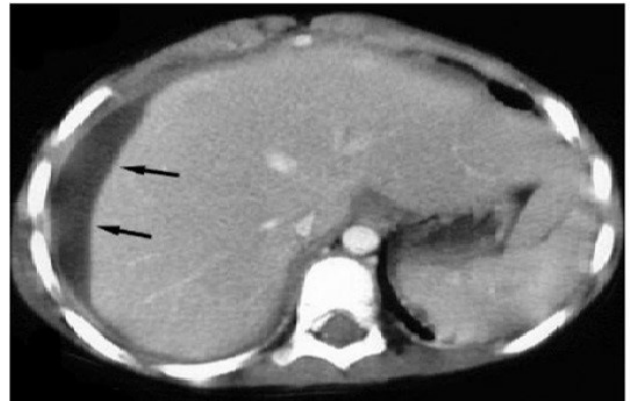
sağ akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam (CO-RADS 3-4) ve konsolidasyon alanları izlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Akciğer BT görüntüsü

*Sağ akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam (CO-RADS 3-4) ve konsolidasyon alanları kare ve ok ile gösterilmiştir.

Olası pulmoner emboli (PTE) açısından hastamıza ekokardiyografi (EKO) yapılmış ve normal EKO bulguları saptanmıştır. Ayrıca PTE kesin tanısı için hastamıza kontrastlı toraks anjio BT tetkiki yapılmıştır. Kontrastlı toraks anjio BT'de PTE saptanmamıştır. Yapılan muayenesinde endomyometrit/peritonit şüphesi olan ve akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam ve konsolidasyon alanları olan hastamıza takip ve tedavi amaçlı servisimize yatış yapılmıştır. Hastamıza endomyometrit ve peritonit için abdomen BT çekilmiştir. Hastamızın abdomen BT'sinde karaciğer altı, dalak altı ve batında yaygın yoğun içerikli sıvı koleksiyonları saptanmış olup hastamızda peritonit düşünülmüştür (Şekil 2).



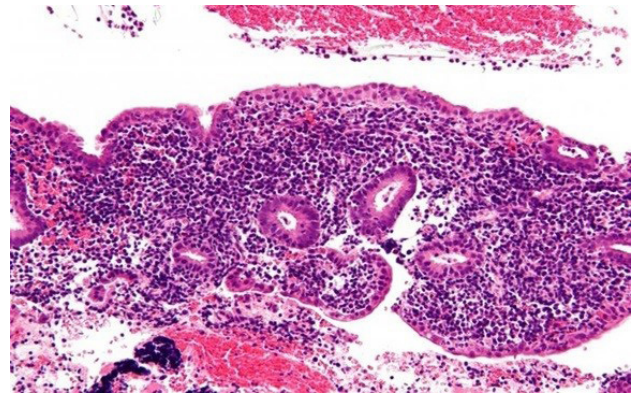
Şekil 2. Karaciğer etrafı sıvı abdomen BT görüntüsü

*Karaciğer etrafı sıvı ok işaretleri ile gösterilmiştir.

Hastamızın hemoglobin (Hgb) değeri 7,7 gr/dL, C-Reaktif Protein (CRP) değeri 180 mg/L olarak gelmiştir. Hastamızın trombosit değeri ise normal gelmiştir. Fakat fibrinojen değeri 145 mg/dL olarak gelmiştir. Endomyometrit ve peritonit tanısı olan hastamıza son güncel klavuz bilgileri

dahilinde ampidid/sulbaktam 4x1gr intravenöz (İV), gentamisin yükleme (2mg/kg) ve 8 saatte bir idame (1,5 mg/kg) İV ve klindamisin 3x900 mg iv tedavisi başlanmıştır. Ayrıca D-Dimer yüksekliği olan hastamıza düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanmıştır. Hgb düşüklüğü olan hastamızın hemogram takiplerinde ise Hgb değerinde düşüş izlenmemiş ve olası batın içi hemoraji ekarte edilmiştir. Enfeksiyona sekonder gelişen DIC düşünülen hastamıza eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP) replasmanı yapılmıştır. Hastamızın ilk muayenesinde ve takibinde ise akut batın bulguları görülmemiştir. Hastamızın vücut sıcaklığı ise ilk yatış esnasında koltuk altı ölçümde 39 °C civarlarında seyretmiştir. Hastamızın diğer vitalleri ise stabil seyretmiştir. Hastamızın pelvik muayenesinde vajenden idrar geldiği görülmüştür. Ayrıca vajen sağ üst köşede enfeksiyon, buna bağlı nekroz alanları ve kötü kokulu vajinal akıntı izlenmiştir. Vezikovajinal fistülü olan hastamıza üriner kateter takılmıştır. Vezikovajinal fistül tanısı konulan hastamıza fistül traktını görmek için BT ürografi çekilmiş fakat fistül traktı net görülemediği. Bunun üzerine mesaneye metilen mavisi verilmiş ve vajen sağ üst köşeden metilen mavisi gelişi ve minimal fistül ağzı olduğu görülmüştür. Fistül için konservatif tedavi planlanmıştır. Hastamıza doku iyileşmesini arttırmak için estradiol krem günde iki kez intravajinal başlanmıştır. Fistül ağzına ve traktına idrar akışını kesecek şekilde doku yapıştırıcısı uygulanmıştır. Hastamızın üriner kateter ile takip edilmesi planlanmış ve fistül için cerrahi girişim ilk etapta düşünülmemiştir. Hastamıza 24 saat ara ile bakılan Covid PCR negatif olarak gelmiştir. Hastamızın 48 saat iv antibiyoterapi tedavisi sonrasında ateş şikayeti gerilemiş ve hastamızın genel durumu düzelmiştir. Fakat takipte hastamızın D-Dimer değerleri 12200-12200-11900-13000-13300 µg/L olarak gelmiştir. Hastamızın kontrol Hgb değeri ise 9,9 gr/dL ve fibrinojen değeri 300 mg/dL olarak gelmiştir. Hastamıza D-Dimer yüksekliği için yapılan bilateral alt ekstremite venöz doppler ultrasonoğrafi (USG) sonucu normal olarak gelmiş ve venöz tromboemboli (VTE) izlenmemiştir. Ayrıca hastamızda D-Dimer yüksekliğine yol açabilecek herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Takipte CRP değerleri 121,8-69,3 mg/L olarak gelmiştir. Hastamızın İV antibiyoterapi tedavisi sonrası CRP değerlerinin negatif olduğu görülmüştür. İV antibiyoterapi tedavisi 10 güne tamamlanan ve yeterli yanıt alınan hasta oral tedavi ile ayaktan izleme alınmıştır. Hastamız taburculuktan 5 gün sonra tekrar karın ağrısı ve ateş yüksekliği ile acile başvurmuştur. Bakılan CRP değeri 138 mg/L olarak gelmiş olup hastaya tekrar medikal tedavi düşünülmemiştir. Hastamıza laparotomi yapılması planlanmıştır. Eski operasyon skarından Pfannestiel kesi ile batına girilmeye çalışılmış fakat barsakların fasya altına yoğun bir şekilde yapışık olmasından dolayı göbek altı median (GAM) kesiyeye geçilmiştir. Mevcut yapışıklıklar açılmış ve gözlemlenilen enfeksiyona sekonder uterus süturlarının koptuğu görülmüştür. Batın içi minimal sıvı izlenmiştir. Batın içi sıvıdan kültür antibiyogram için örnekleme alınmıştır. Ayrıca karaciğer altı ve parakolik alanda enfeksiyona sekonder organize olmuş sıvı birikimleri görülmüştür. Hastaya total

abdominal histerktomi+bilateral salpenjektomi işlemi yapılmış ve ayrıca üriner kateterden metilen mavisi verilerek fistül traktı bakılmıştır. Mesaneden ve çevresinden metilen mavisi kaçacağı izlenmemiş ve fistülün kapandığı konservatif tedaviye yanıt alındığı görülmüştür. Ayrıca mesanede herhangi bir hasar olmadığı, suture geçilmediği ve travmatize olmadığı görülmüştür. Alınan batın içi sıvıda polimikrobiyal üreme olmuştur. Nihai patoloji sonucu ise endomyometrit olarak gelmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Patoloji görüntüsü

Hastamıza 10 gün daha kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyoterapi verilmiştir. Takipte herhangi bir sorun olmayan hastamız sorunsuz taburcu edilmiştir. Kontrollerinde D-Dimer değerinin normal olduğu görülmüştür. Vajenden idrar gelene olmamış ve reenfeksiyon durumu izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Sezaryen doğum ile vajinal doğum kıyaslandığı zaman sezaryen operasyonuna bağlı olarak maternal mortalitenin 4 kat arttığı görülmektedir. Son zamanlarda sezaryen operasyonu gerek dünyada gerek ise ülkemizde artış göstermektedir. Ülkemiz için yapılmış farklı çalışmalarda sezaryen oranları ise %18 ve %33 arasında değişim göstermektedir (4-6). Sezaryen oranlarında artış doğal olarak komplikasyonlarda artışa yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar ise kanama, sepsis, pulmoner emboli, endometrit gibi erken dönemde görülen komplikasyonların yanı sıra geç dönemde tekrarlayan sezaryenlere bağlı ortaya çıkan plasenta previa, plasenta akreata, kronik pelvik ağrı ile batın içi yapışıklıkların oluşturduğu patolojilerdir (1,7,8). Bizim vakamızda endomyometrit buna bağlı sekonder peritonit gelişmiştir. Ayrıca olası enfeksiyona bağlı olarak vezikovajinal fistülde gelişmiştir. Geçirilmiş eski sezaryenler, uygulanan anestezi şekli, iri bebek, gebenin servikal açıklık derecesi ve gebelik haftası operasyon sonrası komplikasyonları etkileyen faktörler olarak sayılabilir. Ayrıca gebenin ek hastalıkları ve kilosu sezaryen sonrası komplikasyonları belirleyici olabilmektedir (9-11). Bizim hastamızda sezaryen endikasyonu acil endikasyondur. Hastanın tam açık olması olası komplikasyonlar için en

büyük risk faktörüdür. Acil vakalarda genel anestezi uygulaması ve yetersiz sterilizasyon şartları olası komplikasyon risklerinde artmaya yol açmaktadır. Hastamızda yeterli profilaksi yapılması hatta eve taburculuk esnasında oral antibiyoterapi reçete edilmesine rağmen enfeksiyon gelişmiştir. D-Dimer artışına sebep olan klinik durumlara bakacak olursak ilerleyen yaş, yenidoğan dönemi, gebelik, hastanede yatmak, enfeksiyon, malignite, cerrahi operasyon öyküsü, travma, yanık, DIC, VTE, PTE, iskemik kardiyomyopati, stroke, periferik arteriyopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz, kanama, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), inflamatuvar barsak hastalıkları, karaciğer rahatsızlıkları, böbrek rahatsızlıkları, trombolitik tedavi ve aort anevrizması olarak sayabiliriz. Klinikte ise D-Dimer en sık VTE ve DIC tanı ve takibinde kullanılır (12-14). Bizim hastamız PTE açısından tetkik edilmiş PTE saptanmamıştır. Ayrıca VTE için yapılan tetkiklerinde VTE saptanmamıştır. COVID-19'da D-dimer düzeyi de yükselmektedir (15). D-dimer düzeylerini, Qian ve arkadaşları 91 hastanın %24,2'sinde, Chen ve arkadaşları ise 99 hastanın %36,4'ünde yüksek bulmuşlardır (16,17). Bizim olgumuzda D-Dimer yüksekliği ve toraks BT'de sağ akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam (CO-RADS 3-4) ve konsolidasyon alanları saptanması olası Covid-19 tanısını akla getirmiştir. Fakat 3 kez bakılan PCR testi sonucu negatif olarak gelmiştir. Hastanemizde antijen testi olmadığı için bakılamamıştır. Hastamızda mevcut D-Dimer yüksekliğini ise ağır endomyometrit, peritonit, geçirilmiş sezaryen operasyonu, yeni sonlanan gebelik ve enfeksiyona sekonder olarak gelişen DIC tablosuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Vezikovajinal fistüller kadınlarda en sık görülen edinsel fistülleridir. Jinekolojik ve obstetrik operasyonlara sekonder gelişmiş ülkelerde oldukça yaygın görülmektedir. Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada fistüllerin %82'si jinekolojik bir operasyona, %8'i obstetrik işlemlere, %6'sı pelvik radyoterapiye bağlı, %4'ü travmalar nedeni ile oluştuğunu bildirmiştir (18). Obstetrik fistüller ise patolojik açıdan diğerlerinden farklıdır. Obstetrik fistüllerde patolojik olarak uzamış iskemi, zayıf damarlanma ve akut nekrotik görüntü ile karakterize yapıya sahiptir. Obstetrik operasyonlardan sonra meydana gelen fistüller, histerektomi sonrası ortaya çıkan fistüllerden daha büyük olma eğilimindedir ve yerleşim yeri olarak vajenin distal kesimine yoğunlaşmaktadır (19,20). Bizim hastamızda da fistül ağzı vajen sağ üst köşede idi. Hastamızda meydana gelen fistülün hastanın tam açık 2 saat doğum eyleminin gerçekleşmemiş olması ve bebeğin kafasının mesane ve vajen dokularında nekroz meydana getirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. İntraoperatif mesanenin sağlam olması ve sütür geçilmemiş olması sezaryen esnasında herhangi bir komplikasyon olmadığını fistülün başka sebeplere bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir. Fistül gelişiminde bir diğer sebep ise ağır enfeksiyon olarak düşünülebilir. Uzun süreli baskı, nekroz ve üzerine eklenen enfeksiyon vezikovajinal fistül için en büyük risk faktörleridir (19,20). Hastamızda ileri derecede endomyometrit ve buna sekonder olarak peritonit gelişmiştir. Hastamızda enfeksiyona bağlı DIC tablosu gelişmiş D-Dimer aşırı

yükselmiştir. Ayrıca DIC ve enfeksiyona bağlı toraks BT'de sağ akciğer alt lob süperior kesimde buzlu cam (CO-RADS 3-4) ve konsolidasyon alanları saptanmıştır. Hastamız multidisipliner bir tarzda yönetilerek gerekli müdahaleler zamanında yapılmış ve iyileştirilmiştir.

Sonuç olarak; sezaryen vajinal doğuma oranla daha yüksek komplikasyon riski olan bir cerrahi operasyondur. Gerek operasyon anında gerek ise operasyondan sonra çok dikkatli olunmalıdır. Operasyon sonrasında hastanın bütün şikayetleri önemsenmelidir. Her bir şikâyet anne ölümünü engellemek adına irdelenmeli ve tedbirleri alınmalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: İK, Veri Toplama: İK, Veri Analizi/Yorumlama: İK, Yazı Taslağı: İK, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: İK, Son Onay ve Sorumluluk: İK, Malzeme ve teknik destek: İK.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö. Optimal sezaryen hızı ne olmalıdır? Türkiye'de ve dünyada güncel nedir? TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi. 2004;7:113-117.
2. İğde Artıran F. Sezaryen sonrası normal vaginal doğum. STED. 2004;13:137-140.
3. Çetinkaya ŞE, Söylemez F. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Gynecol Obst. 2008;1:27-32.
4. Güney E, Uzun E, Oral B, Sarıkan İ, Bayhan G, Mungan T. Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında sezaryen oranı ve endikasyonları. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2006;3:249-254.
5. Yılmaz E, Kara M, Okumuş B, Aran E. Ağrı il Merkezinde 2004 ve 2007 yıllarındaki Doğumların Karşılaştırılması. Perinatoloji Dergisi. 2008;16:26-31.
6. Yıldız A, Köksal A, Çukurova K, Keklik A, Çelik N, İvit H. Bir Obstetrik Kliniğinde 15 yıllık period süresince sezaryen oranları ve endikasyonlarının yıllara göre dağılımı. Nobel Med. 2010;6:10-14.
7. Penna L, Arulkumaran S. Cesarean section for non-medical reasons. Int J Gynecol Obstet. 2003;82:399-409.
8. Coşkun A, Köstü B, Ercan Ö, Kiran H, Güven MA, Kiran G. Kahramanmaraş il merkezinde 2004 ve 2006 yıllarındaki doğumların karşılaştırılması. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2007;4:168-172.
9. Häger RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilsen ST, Kolaas T, Øian P, et al. Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:428-434.
10. Cebekulu L, Buchmann EJ. Complications associated with cesarean section in the second stage of labor. Int J Gynecol Obstet. 2006;95:110-114.
11. Wax JR. Maternal request versus planned spontaneous vaginal delivery: maternal morbidity and short term outcomes. Semin Perinatol. 2006;30:247-252.
12. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. Clin

- Chem. 2011;57(9):1256-1262.
13. Solak ZA, Telli CG, Kabaroglu C, Dogan B, Bayindir Ü, Erdener D. Pulmoner Emboli Tanısında D-Dimer Testinin Yeri. *Solunum Hastalıkları*. 2003;14:11-16.
 14. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003;20(4):319-325.
 15. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;1-7.
 16. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020;113(7):474-481.
 17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
 18. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genito urinary fistula. *Obstet Gynecol*. 1988;72:313-319.
 19. Haferkamp A, Wagener N, Buse S, Reitz A, Pfitzenmaier J, Hallscheidt P, et al. Vesicovaginal fistulas. *Urologe A*. 2005;44(3):270-276.
 20. Williams G. The AddisAbaba fistula hospital: an holistic approach to the management of patients with vesicovaginal fistulae. *Surgeon*. 2007;5(1):54-57.

Allergic reaction due to the use of infliximab

İnfliksımab kullanımına bağlı gelişen alerjik reaksiyon

Hatice Seyma Akca¹, Dilek Atik¹, Fulya Köse¹, Hanife Merve Akca²

¹University of Karamanoglu Mehmet Bey, Karaman Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Karaman, Turkey

²University of Karamanoglu Mehmet Bey, Karaman Education and Research Hospital, Department of Dermatology, Karaman, Turkey

Correspondence: Hatice Seyma Akca

University of Karamanoglu Mehmet Bey, Karaman Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Karaman, Turkey

e-mail: haticeseymaakca@gmail.com

ORCID ID:

HSA [0000-0003-2823-9577](https://orcid.org/0000-0003-2823-9577)

DA [0000-0002-3270-8711](https://orcid.org/0000-0002-3270-8711)

FK [0000-0003-4101-1630](https://orcid.org/0000-0003-4101-1630)

HMA [0000-0001-8280-7470](https://orcid.org/0000-0001-8280-7470)

Submitted Date: 07 June 2022, **Accepted Date:** 04 September 2022

SUMMARY

In our case report, we aimed to describe a patient who was diagnosed with ankylosing spondylitis and developed anaphylactoid reaction after receiving infliximab treatment for the second time (100 mg). A 21-year-old female patient presented to the emergency department (ED) with an allergic reaction after intravenous infliximab administration. It was learned that he received the treatment for the second time (100 mg). It was observed that the general condition of the patient was moderate-poor, Glasgow Coma Scale (GCS) 15, swelling of the tongue and lips and difficulty in breathing. We were informed that he had ankylosing spondylitis and familial Mediterranean fever in his history and that he was using prednol. In laboratory examinations, White Blood Cell (WBC) was 31,26 K μ L. The patient was monitored in the ED. Adrenaline, prednol and avil treatment was given. About 2 hours later, the patient's clinical and vital signs improved. After 12 hours of emergency follow-up, he was discharged with recommendations. Infliximab, which is preferred in autoimmune diseases, should be applied carefully in terms of allergic reactions and close follow-up should be planned, even if no side effects are observed in the first application.

Keywords: Allergy, ankylosing spondylitis, infliximab

ÖZET

Olgu sunumumuzda ankilozan spondilit tanısı ile infliximab tedavisinin 2. dozunu aldıktan sonra anafilaktik reaksiyon gelişen hastayı anlatmayı amaçladık. 21 yaşında kadın hasta intravenöz infliksımab alımı sonrası alerjik reaksiyon ile acil servise (AS) başvurdu. Tedaviyi ikinci dozunu aldığı öğrenildi (100 mg). Genel durum orta-kötü, Glaskow Koma Skalası (GKS) 15 olan hastanın dilde ve dudakta şişmesi olduğu ve nefes almakta zorlandığı gözlemlendi. Özgeçmişinde ankilozan spondilit ve ailevi akdeniz ateşi olduğu ve prednol kullandığı tarafımıza bildirildi. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı (WBC) 31,26 K μ L idi. Hasta AS'te monitorize edildi. Adrenalin, prednol ve avil tedavisi verildi. Yaklaşık 2 saat sonra hastanın kliniği ve vital bulguları düzeldi. 12 saat acil servis takibinin ardından önerilerle taburcu edildi. Otoimmün hastalıklarda tercih edilen infiksımab, ilk uygulamada yan etki görülmesi bile alerjik reaksiyonlar açısından dikkatli uygulanmalı ve yakın takibi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Alerji, ankilozan spondilit, infliksımab

INTRODUCTION

Ankylosing spondylitis is a chronic autoimmune disease that affects the peripheral and axial skeletal system (1,2). Infliximab is a monoclonal antibody that acts anti-TNF by affecting TNF- α (tumor necrosis factor) and is used in ankylosing spondylitis resistant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (2,3). It is also used in many diseases such as psoriasis, crohn, and Behçet disease (1). In our case report, we aimed to describe a patient who was diagnosed with ankylosing spondylitis and developed anaphylactoid reaction after receiving infliximab treatment for the second time.

CASE REPORT

A 21-year-old female patient presented to the emergency department (ED) with an allergic reaction after intravenous infliximab administration. It was learned that he received the treatment for the second time. It was observed that the general condition of the patient was moderate-poor, GCS:15, swelling of the tongue and lips and difficulty in breathing. We were informed that he had ankylosing spondylitis and familial Mediterranean fever in his history and that he was using prednol (methyl prednisolone, 16 mg tb, for 3 months). Blood pressure (BP): 140/80, pulse: 100/minute, saturation: 93%, respiratory rate: 35/minute. In laboratory examinations, WBC: 31,26 K μ L, neutrophil 28,58 K μ L, hemoglobin: 10,7 g/dl, hematocrit 32,8%, platelet 405 K μ L, C- Reactive Protein (CRP) 22 mg/L, and liver and kidney function tests were normal. The patient was monitored in the ED. Adrenaline 0,1 mg intramuscular (im), methyl prednisolone 60 mg intravenous (iv) and pheniramine hydrogen maleate 50 mg iv treatment was given. About 2 hours later, the patient's clinical and vital signs improved. After 12 hours of emergency follow-up, he was discharged with recommendations.

DISCUSSION

Infliximab is preferred in many autoimmune diseases as well as in ankylosing spondylitis. It has been shown that the remission rate will be around 50%-60% when used in combination with naproxen (4,5). Another study explained the remission rate with infliximab treatment as 22%-23% in patients with ankylosing spondylitis (6). In a study by Moreno et al, 36 patients who were in continuous remission after the discontinuation of infliximab treatment developed relapse in the first year (7). In a study conducted in psoriasis patients, it was observed that infliximab brought the disease under control in a shorter time, although it was not statistically significant (8). There may be effects depending on its use and discontinuation. The development of ventricular arrhythmia due to discontinuation of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis (2) and pulmonary tuberculosis due to the use of infliximab in Behçet's disease is also among the reports (9). In our patient, no side effects related to the first use

were observed, and an allergic reaction developed in the hospital environment.

The fact that it affects the immune system and is a TNF- α agonist suggested that infliximab may also cause allergic reactions. In a study by Matucci et al, they observed a skin test positivity rate of 30% and showed that severe allergic reactions may occur during the first application of infliximab (10). In a study of Crohn's patients, approximately 6% of 165 patients developed an infusion reaction; 1% of these were considered as serious infusion reactions (11,12).

In our patient, symptoms started 15 minutes after infliximab infusion, and since she was in a hospital setting, she was treated effectively and on time.

CONCLUSION

Infliximab, which is preferred in autoimmune diseases, should be applied carefully in terms of allergic reactions and close follow-up should be planned, even if no side effects are observed in the first application.

Author Contributions: Working Concept/Design: HSA, FK, HMA, Data Collection: HSA, DA, HMA, Data Analysis/ Interpretation: HSA, DA, FK, Text Draft: HSA, Critical Review of Content: HSA, FK, DA, HMA, Final Approval and Responsibility: HSA, DA, FK, Supervision: HAS, HMA.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors of this study stated that they did not receive any financial support.

REFERENCES

1. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:612-620.
2. Özcan ÖU, Özcan DS, Polat CS, Özyüncü N, Erol Ç. Ventricular Arrhythmia With Cessation of Infliximab in a Patient With Ankylosing Spondylitis. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2015;68(2)1-4.
3. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong GE, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD005468.
4. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):101-107.
5. Özer HTE. Treatment decision in a patient with ankylosing spondylitis in remission. *Aegean Medical Journal*. 2021;49-52.
6. Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for

- the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-591.
7. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, Sanmarti R, Morla R, Pontes C, et al. REMINEA study Group. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther.* 2019;5:21(1):88.
8. Şen AP, Onsun N, Küçük ÖS, Cinkaya A. Comparison of Efficiency and Adverse Effects of Etanercept, Infliximab and Adalimumab in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2012;46(1):11-14.
9. Özgüneş N, Elbir TZ, Yazıcı S. Pulmonary Tuberculosis Following the Use of Infliximab: A Case Report. *Klimik Dergisi.* 2010;23(2):70-72.
10. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clinical & Experimental Allergy,* 2013;(43):659-664.
11. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The Incidence and Management of Infusion Reactions To Infliximab: A Large Center Experience, *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(6):1315-1324.
12. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review, *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015;9(9):806-815.

COVID-19 and C-Reactive Protein albumin ratio as a predictor

COVID-19 ve bir prediktör olarak C-Reaktif Protein albumin oranı

İbrahim Altunok¹

¹Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Correspondence: İbrahim Altunok

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

e-mail: ibrahim0104@gmail.com

Submitted Date: 11 June 2022, **Accepted Date:** 15 December 2022

ORCID ID:

IA 0000-0002-9312-1025

Dear Editor,

New information comes out every day about the COVID-19 disease, which emerged towards the end of 2019 and affected the whole world in the following periods, causing it to be declared a pandemic. However, the necessity of closer monitoring of the patients during the clinical follow-up and treatment phase of the disease or the determination of which patient group is at higher risk for severe disease becomes more important when the burden on the health system increases during peak periods. It is necessary to make the right triage and bring the right resources to the right patients in situations such as pandemics that affect very large masses and make it difficult to manage resources appropriately in health care delivery (1).

There is no specific clinical feature that definitively distinguishes COVID-19 from other respiratory infections. In general, clinical findings are similar to other respiratory tract infections. This explains the fact that previous experience from other respiratory tract infections helps in the management of the pandemic (1,2).

When the death rates due to COVID-19 are examined, it is seen that there are differences from country to country. The reason for this can be considered as the implementation of different treatment options in each country since the health service delivery capacities of the countries are different and there is no definite treatment protocol. In addition, the indications for hospitalization differ according to the treatment protocol of each country and this can also be considered as the reason for the different rates. This situation reveals that markers to be recommended for global use should be easily accessible, cheap, and simple (2).

CRP and albumin are acute phase reactant proteins that are studied at admission in the vast majority of hospitalized patients. Compared to peripheral blood cytokines, these laboratory tests are ideal parameters as they are simple,

easily accessible, and inexpensive. CRP is produced in the liver in response to stimulation of various proinflammatory cytokines, primarily IL-6, and then enters the circulation. In acute inflammation, CRP levels increase rapidly in proportion to the severity of the disease and begin to decrease when the inflammation regresses. This is an important feature of CRP that allows it to be used in the follow-up of treatment response. CRP is also an indicator of poor prognosis in various acute or chronic diseases such as cancer, trauma, surgical procedure, autoimmune diseases, and sepsis (3). Like many inflammatory parameters, the level of CRP increases during the cytokine storm in COVID-19 patients. Therefore, increased CRP in COVID-19 has been associated with disease severity, mortality, severity of CT findings and respiratory failure (4). Albumin, an acute phase protein synthesized in the liver, plays a role in the maintenance of oncotic pressure, transport of intravascular molecules, inflammation and is used as a biomarker to show nutritional status. Hypoalbuminemia is a poor prognostic biomarker in chronic inflammatory disease, sepsis and many other diseases and in patients undergoing surgical intervention (3). Many studies have been conducted in the literature with the hypothesis that the CRP-Albumin Ratio (CAR), formed by the combination of these two biomarkers, may be a stronger marker (4-7). In a retrospective study on 90 inpatients, 60 of whom were mild and 30 of whom were severe, a positive correlation was found between CAR and the severity of COVID-19, and the cut-off value was found to be 0.296, with a sensitivity of 76.7% and a specificity of 80.4% for the prediction of severe disease. (5). In another retrospective study evaluating 197 inpatients, 113 of whom were non-severe and 84 of whom were severe, the cut-off value of CAO, which was assessed at the time of admission to the hospital, was determined as 0.9 for the discrimination of severe disease in COVID-19. (AUC: 0.718, sensitivity: 69.1%, specificity: 70.8%) (6). In the study conducted by Özdemir and Algin on 103 patients in the emergency department, the odds ratio for 30-day mortality of CAR values above 0.18 was reported as 13.8 (95% confidence interval: 1.4-130.07) (7). In conclusion,

CAO is a biomarker that can be used in the management of COVID-19 patients because it is easily accessible, inexpensive and simple.

Author Contributions: Working Concept/Design: IA, Data Collection: IA, Data Analysis/Interpretation: IA, Text Draft: IA Critical Review of Content: IA, Final Approval and Responsibility: IA, Material and technical support: IA, Supervision: IA

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. Özdemir S, Akça HŞ, Algın A, Altunok İ, Eroğlu SE. Effectiveness of the rapid emergency medicine score and the rapid acute physiology score in prognosticating mortality in patients presenting to the emergency department with COVID-19 symptoms. *Am J Emerg Med.* 2021;49:259-264.
2. Özkan A. Ideal predictor studies. *J Exp Clin Med.* 2022;39(2):595-596.
3. Ozdemir S, Akça HŞ, Algın A, Eroğlu SE. Can C-reactive protein-to-albumin ratio be a predictor of short-term mortality in community-acquired pneumonia? *Ann Clin Anal Med.* 2021;12(9):1043-1048.
4. Özdemir S, Eroğlu SE, Algın A, Akca HS, Ozkan A, Pala E, et al. Analysis of laboratory parameters in patients with COVID-19: Experiences from a pandemic hospital. *Ann Clin Anal Med.* 2021;12 (Supp 4):518-523.
5. Wang X, Xu Y, Huang H, Jiang D, Zhou C, Liao H, et al. Increased pretreatment C-reactive protein-to-albumin ratio predicts severe coronavirus disease 2019 [Internet]. *Research Square*; 2020. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR198491>
6. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of Creactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107285.
7. Ozdemir S, Algin A. Evaluation of the ability of the C-reactive protein-to-albumin ratio to predict short-term mortality in patients with COVID-19. *J Clin Med Kaz.* 2021;18(6):35-39.

Determination of risk in SARS-CoV-2 infection

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda risk belirlenmesi

Abdullah Algin¹, Abuzer Ozkan¹

¹Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Correspondence: Abuzer Ozkan

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

e-mail: ebuzerozkan@gmail.com

ORCID ID:

AA 0000-0002-9016-9701

AO 0000-0003-4284-0086

Submitted Date: 14 August 2022, **Accepted Date:** 25 October 2022

Dear Editor,

SARS-CoV-2 was first identified at the end of 2019. A pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. The additional burden of the pandemic on the health system around the world has affected the social, economic and health behaviors of the society (1). Risk scores were developed for the effective use of the health system and the recognition of the disease by the clinician (2). In this article, we planned a brief overview of the new scoring systems developed.

Demographic data and laboratory parameters were sought first to determine the risk. Advanced age, lymphopenia, D-dimer, ferritin, C-reactive protein was defined as independent variables for poor outcome (3). Weng et al. developed the ANDC score based on age, lymphopenia, D-dimer, ferritin, C-reactive protein using the LASSO analysis method. They reported the ANDC score as a good predictor of short-term mortality with the area under the curve of 0.921 (4).

MuLBSTA score was developed by Guo et al. for predicting mortality risk in patients with viral pneumonia in December 2019. This score is based on multilobar infiltration, lymphopenia, bacterial coinfection, smoking history, hypertension, and age. Guo et al. reported that this score has a strong predictive ability for 90-day mortality in patients with viral pneumonia (5). García Clemente et al. tested the ability of MuLBSTA score to predict intensive care unit (ICU) admission in patients with SARS-CoV-2 infection and showed that this score is a good predictor of ICU admission (6).

Fumagalli et al. retrospectively analyzed data from 512 patients to develop a clinical risk score to predict in-hospital mortality in patients infected with SARS-CoV-2. According to the results of their study, tertiles of increasing age, number of chronic diseases, respiratory rate, PaO₂/FiO₂, serum creatinine and platelet count were found as

predictors of mortality. Based on these variables, they defined the COVID-19MRS score as a predictor of in-hospital mortality with the area under the curve of 0.921 (7).

Torres-Macho et al. retrospectively evaluated the data of 1968 patients to develop a model that could predict in-hospital mortality. As a result of the study, they named the score that calculated using age, oxygen saturation, smoking, serum creatinine, lymphocytes, hemoglobin, platelets, C-reactive protein, and sodium as PANDEMYC score. PANDEMYC score was reported as easily applicable predictive model for in hospital mortality with the area under the curve of 0.865 (8).

As a result, the researchers developed scores such as the ANDC score, MuLBSTA Score, COVID-19MRS score, and PANDEMYC score to contribute to the management of the pandemic. However, the changes in virulence of SARS-CoV-2 with the mutations, the increase in the experience of clinicians and the widespread usage of Covid-19 vaccination and immunization cause these scoring systems to be questioned. As the authors, we believe that these scores, which were developed in the early period of the pandemic, should be revalidated in the current situation.

Author Contributions: Working Concept/Design: AA, AO
Data Collection: AA, AO, Data Analysis/Interpretation: AA, AO, Text Draft: AA, AO, Critical Review of Content: AA, AO, Final Approval and Responsibility: AA, AO, Material and technical support: AA, AO,

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. Özdemir S, Algin A. How will the Health Literacy and Crowded Emergency Room Be Affected After the COVID-19 Pandemic?. *Phnx Med J.* 2021;3(1):50-50.
2. Akça HŞ, Algin A, Özdemir S, Sevimli H, Kokulu K, Eroğlu SE. Comparison of the efficacy of PSI, CURB-65, CALL and BCRSS in predicting prognosis and mortality in COVID-19 patients. *J Exp Clin Med.* 2021;38(4):434-439.
3. Özdemir S, Eroğlu SE, Algin A, Akca HS, Ozkan A, Pala E, et al. Analysis of laboratory parameters in patients with COVID-19: Experiences from a pandemic hospital. *Ann Clin Anal Med.* 2021;12:518-23.
4. Weng Z, Chen Q, Li S, Li H, Zhang Q, Lu S, et al. ANDC: an early warning score to predict mortality risk for patients with Coronavirus Disease 2019. *J Transl Med.* 2020;18:328.
5. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients with Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol.* 2019 Dec 3;10:2752. doi: 10.3389/fmicb.2019.02752. Erratum in: *Front Microbiol.* 2020 Jun 09;11:1304.
6. García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, et al. Assessment of risk scores in Covid-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e13705.
7. Fumagalli C, Rozzini R, Vannini M, Coccia F, Cesaroni G, Mazzeo F, et al. Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;25;10(9):e040729.
8. Torres-Macho J, Ryan P, Valencia J, Pérez-Butragueño M, Jiménez E, Fontán-Vela M, et al. The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19. *J Clin Med.* 2020;23;9(10):3066.

Eosinophilic gastroenteritis

Eozinofilik gastroenterit

Selim Can Peker¹, Abdulkali Erkovan¹, Mustafa Ugur Gunturk¹,
Ibrahim Kılıccalan¹
¹Gulhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara,
Turkey

Correspondence: Ibrahim Kılıccalan
Gulhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara,
Turkey
e-mail: ibrahimkllccalan@gmail.com

ORCID ID:
SCP 0000-0001-7977-5308
AE 0000-0002-5043-9703
MUG 0000-0001-6684-2743
IK 0000-0001-7086-4988

Submitted Date: 27 February 2022, **Accepted Date:** 21 August 2022

SUMMARY

Eosinophilic gastroenteritis is a T helper 2 mediated allergic disease characterized by intense eosinophilia in the stomach and small intestine. Although it was first described in 1937, its pathogenesis is still not clearly established. Eosinophilic gastroenteritis is included in the group of eosinophilic gastrointestinal disorders and is divided into three subtypes: eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis, and eosinophilic colitis. The most prominent feature of eosinophilic gastroenteritis is tissue eosinophilia. Clinical manifestations of eosinophilic gastroenteritis may differ depending on the site of involvement in the gastrointestinal system and the depth of invasion in the intestinal wall. However, the most common clinical symptoms are abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, and gastrointestinal bleeding. Since eosinophilic gastroenteritis is a rare disease, there are no specific diagnostic criteria for diagnosis. However, the presence of four main criteria is important for diagnosis. These criteria are; presence of gastrointestinal symptoms, eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract, exclusion of other causes of intestinal eosinophilia (parasitic infections, side effects of drugs, inflammatory bowel disease (IBD), connective tissue diseases and lymphoproliferative malignancies) and absence of involvement in other systems. Clinical history, physical examination, laboratory results, endoscopic and radiological findings are used for definitive diagnosis. Agents such as diet therapy, glucocorticoids, immunosuppressive agents, mast cell stabilizers, leukotriene antagonists, anti-IL5 antibodies and anti-IgE antibodies are used in the treatment of eosinophilic gastroenteritis.

Keywords: Abdominal pain, corticosteroids, eosinophili, eosinophilic gastroenteritis

ÖZET

Eozinofilik gastroenteritis, mide ve ince bağırsakta yoğun eozinofili ile karakterize, Th2 aracılı alerjik bir hastalıktır. İlk olarak 1937 yılında tanımlanmasına rağmen patogenezi hala net olarak ortaya konamamıştır. Eozinofilik gastroenteritis, eozinofilik gastrointestinal bozukluk grubu içinde yer alır ve eozinofilik gastrit, eozinofilik enterit, eozinofilik kolit olmak üzere üç alt tipe ayrılır. Eozinofilik gastroenteritin en belirgin özelliği dokuda eozinofili tablosudur. Eozinofilik gastroenteritin klinik bulguları, gastrointestinal sistemdeki tutulum yerine ve bağırsak duvarında invazyon derinliğine göre farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte en sık izlenen klinik belirtiler abdominal ağrı, bulantı, kusma, diare, kilo kaybı, gastrointestinal kanamadır. Eozinofilik gastroenteritis nadir izlenen bir hastalık olduğundan tanıda spesifik tanı kriterleri bulunmamaktadır. Ancak tanı sırasında dört ana kriterin varlığı önemlidir. Bu kriterler; gastrointestinal semptomların bulunması, gastrointestinal sistemin eozinofilik infiltrasyonu, bağırsak eozinofilisinin diğer nedenlerinin (paraziter enfeksiyonlar, ilaçların yan etkileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH), bağ dokusu hastalıkları ve lenfoproliferatif maligniteler) dışlanması ve diğer sistemlerde tutulumun gözlenmemesi şeklindedir. Kesin tanı için klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar sonuçları, endoskopik ve radyolojik bulgular kullanılır. Eozinofilik gastroenterit tedavisinde diyet tedavisi, glukokortikoidler, immünsupresif ajanlar, mast hücresi stabilizatörleri, lökotrien antagonistleri, anti-IL5 antikorları, Anti-IgE antikorları gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Abdominal ağrı, eozinofili, eozinofilik gastroenterit, kortikosteroidler

INTRODUCTION

Physiologically, eosinophils are observed in other parts of the gastrointestinal system other than the esophagus (1). The role of eosinophils is to defend against infectious agents and they are part of the innate immune system (2). In the gastrointestinal system, eosinophils physiologically exist between the 2 lamina propria of the small intestine and provide protection (3).

The main focus of the article is EG, a Th2 allergic disease within the group of primary eosinophilic gastrointestinal disorders, often characterized by intense eosinophil infiltration in one or more layers of the stomach and small intestine, causing organ dysfunction and clinical symptoms (4). EG; It is divided into three subtypes: eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis, and eosinophilic colitis. There is also a pathological classification divided into 3 according to the layer depth in the tissue (5).

Peripheral eosinophilia is frequently observed in EG. Therefore, diseases associated with peripheral eosinophilia such as eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA) and hypereosinophilic syndrome should be ruled out before making a diagnosis (4). However, it should also be distinguished from diseases of the gastrointestinal system that show eosinophilic infiltration. It is known to be associated with atopy and allergy in the absence of the above-mentioned reasons (6).

Case series of EG are limited to either a single case or a small number of case groups (7). Because it is a disease that is difficult to diagnose, it is among the rare diseases (8). Although difficult to diagnose, it responds highly to diet and corticosteroid treatments in the correct diagnosis (7).

EPIDEMIOLOGY

EG is a rare disease. However, with the increasing prevalence of allergic diseases such as bronchial asthma and allergic rhinitis, the number of cases of EG is increasing (9). However, the exact prevalence of EG is unknown (10). It has been reported that the number of patients diagnosed with EG has recently increased in the USA (11). The prevalence of EG is estimated to be 22-28 per 100,000 people in the USA (12). The prevalence of EG in western countries is 5-8/100,000 (13).

EG can occur in all age groups and in all races. However, the average age of incidence of EG is between 30 and 50 years (4,10). On the other hand, no data were available on the age-related change in the prevalence of EG (4). However, there are data that the prevalence of cases with bowel involvement tends to increase in childhood (14). There is no clear difference between genders in terms of the incidence of EG (4). In a study conducted in the USA, the prevalence of EG was shown as 8.4/100.000. In this

ratio, women are more dominant (14). However, some different studies have shown that the number of men is slightly higher (15). There are few epidemiological data on the prevalence and incidence of EG in Asian countries (4). But among Asians and Whites (Caucasians); Differences in gastrointestinal symptoms are likely due to differences in dietary habits and the prevalence of infectious agents (such as *H.pylori*) (16). Approximately 70% of patients with EG have a history of allergic disorders such as asthma, hay fever, hypersensitivity to drugs or eczema (15). The period from the onset of symptoms to the diagnosis is approximately 6-12 months. Symptoms may increase or decrease over the course of the disease. Because EG is a rare disease, epidemiological data are limited (17).

PATHOPHYSIOLOGY

Although EG was first described in 1937 and studies have shown that it is associated with hypersensitivity reactions, its pathogenesis is still unclear (17,18). EG is thought to be caused by a chronic Th-2-type eosinophil allergic reaction, mainly due to food allergens (15,17). Many diseases are thought to cause a similar histopathological picture (19). The most prominent feature of EG is tissue eosinophilia (4,19). Normally, eosinophils are regulated by chemoattractants and are found in the lamina propria of the gastrointestinal tract (15,20). Eosinophils are involved in mucosal immunity in the gastrointestinal system (20). In many disease states such as parasitic infections and allergic diseases, an increase in the number of eosinophils is observed (1,15). The most important chemoattractants that recruit eosinophils are eotaxins (18,21). Interleukin-3 (IL-3) from T-helper 2 cytokines and CCL-26 / Eotaxin-3 from its chemokines in eosinophil up-regulation; Eotaxin-1, Interleukin-5 (IL-5) and Interleukin-15 (IL-15) have been shown to be effective in numerous studies (17). It has been shown that interleukin-5 increases eosinophil migration from bone marrow to tissues (18). In clinical studies in patients with EG, the amount of eosinophils in the blood was found to correlate with plasma IL-5 and IL-15 concentrations (22). In addition, eotaxin-1 and $\alpha 4\beta 7$ integrin regulates the placement of eosinophils in the lamina propria in the stomach and small intestine (21). Eosinophils include a variety of factors involved in the inflammatory process in the stomach and intestinal wall seen in EG (23). These factors are major basic protein (MBP), eosinophilic neurotoxin (EDN), eosinophilic cationic protein (ECP) and eosinophilic peroxidase (EPO) (1,15). These substances are cytotoxic to the gastrointestinal epithelial structure (15,17,18). After the eosinophils are activated, tissue damage begins to develop with the release of these factors, thus triggering degranulation of mast cells and release of cytokines (15). Cytokines produced by Th-2 cells such as IL-4 and IL-13 may also be effective in eosinophilic inflammation (24). Further studies should be conducted to fully reveal the functions of increased serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-33 levels and overactivation of TH-17 among other possible factors

that are thought to have an effect on the pathophysiology of the disease (17).

CLINICAL PRESENTATION

The clinical manifestations of EG may differ depending on the site of involvement in the gastrointestinal tract and the depth of invasion in the intestinal wall (25).

In the study conducted on 44 patients, the most common symptoms were vomiting (71%) and abdominal pain (62%) (25). In the study conducted on 22 Korean infant and pediatric patients, the patients were divided into two as histological EG (HEG) and probable EG (pEG) in patients in the hEG group; Hematemesis is the most common symptom in infants with 53.8% and abdominal pain in children with 60%. According to the patient's history, suspected allergens were determined as cow's milk (76.9%), egg whites (15.4%), crab (7.7%) and peach (7.7%). In the pEGE group, the first symptoms were 44.4% melena, 33.3% recurrent abdominal pain, 22.2% hematemesis and 11.1% vomiting. Suspected allergens were identified as cow's milk (55.6%), egg whites (11.1%), tree nuts (11.1%) and shrimp (11.1%) according to the patient's history (26).

Most of the clinical signs of EG are non-specific. These symptoms are abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, gastrointestinal bleeding, intestinal malabsorption and ascites (25). In addition to these clinical signs, growth retardation, delayed puberty, or amenorrhea may be observed in children and adolescents (10). In addition, many cases have atopy and allergy (25). Rarely, eosinophilic gastritis has been associated with autoimmune connective tissue diseases (27).

Eosinophilic infiltration can also lead to pancreatitis by causing edema, fibrosis, and distortion in the ampulla and periampullary duodenum (28).

EG is divided into three groups based on the clinical signs and depth of eosinophilic infiltration (5). These; mucosal form, muscular form and serosal form.

Mucosal form is the most common form among the three groups (25–100%) (15). It is most common because of its high availability with routine endoscopy and biopsies (15). In the mucosal form, it is presented with more vomiting, dyspepsia, abdominal pain, diarrhea and blood in the stool, iron deficiency anemia, malabsorption, protein-losing enteropathy and developmental disorders in children (29). Common findings in patients with mucosal EG are atopy and elevated serum IgE levels (15).

The muscular form is the second most common form (15). It is diagnosed in 13-70% of all cases of EG (15). In the muscular form, eosinophil infiltration is generally observed in the muscularis layer. Generally, the clinical

signs are abdominal pain, vomiting, dyspeptic symptoms, bowel obstructions, pyloric stenosis, and gastrointestinal obstruction symptoms mimicking gastric outlet syndrome (29). Stomach and duodenum are the parts most commonly affected (10).

Although the serosal form is less common than the other forms (2-40% of EG cases), it presents with clinical findings such as bloating and exudative ascites (2,15). Also, high eosinophil cell counts are observed in blood count (2). Eosinophilic acid has been reported more commonly in middle-aged women (1). However, it has also been reported in early infancy (30). It is usually diagnosed by laparoscopic examination and biopsy of the entire bowel wall (31). It responds well to steroids (31).

DIAGNOSIS

A history of food or drug allergies, atopic diseases, and family allergies are taken (8). It should be comprehensively evaluated by physical examination and subsequent laboratory evaluation (8).

Since EG is limited to small case series and single case reports in the literature, there are no specific diagnostic criteria (25). However, four main criteria are considered in the diagnosis: Presence of gastrointestinal symptoms, Eosinophilic infiltration of the gastrointestinal system, exclusion of other causes of intestinal eosinophilia (parasitic infections, side effects of drugs, inflammatory bowel disease (IBD), connective tissue diseases and lymphoproliferative malignancies) and involvement in other systems. not observed (10).

In cases where it is difficult to show an excess of eosinophilic infiltration in GIS, proof of the presence of eosinophil-rich ascites may be included instead of histological confirmation (32). Clinical history, laboratory results, endoscopy, and radiological findings are important for definitive diagnosis (10).

Because it is noninvasive and can be performed easily in clinical settings, it is frequently used in the diagnosis of peripheral blood eosinophilia, computed tomography or ultrasound (32).

1. Laboratory Findings

Peripheral eosinophilia is found in 20% to 80% of cases (32). Peripheral eosinophilia is significant when seen with GI symptoms. Peripheral eosinophilia is more significant in EG than in eosinophilic esophagitis (33). However, tests alone are not reliable and diagnostic (34).

Anomalies due to malabsorption may be observed in patients. Fat, protein and blood loss with feces; associated fat soluble vitamin deficiencies, hypoalbuminemia and iron deficiency anemia are seen (35). Patients with EG have high

alpha1-antitrypsin in their stools (36). Protein loss may also result in low total immunoglobulin levels, but serum IgE may be elevated, which strongly supports the diagnosis of EG, along with other findings (37). However, although high IgE levels were found in the studies of Norihisa Ishimura et al, specific antigens were not detected (38). In 25% of cases, an increased erythrocyte sedimentation rate can be seen (35).

Stool examination should be performed to exclude parasitic infections (37).

2. Radiological Findings

Computed tomography (CT) scanning may show nodular and irregular thickening of the distal stomach and proximal small intestine (32), but these findings may also be present in other conditions such as Crohn's disease and lymphoma. In patients with muscle involvement, imaging may reveal bowel narrowing and reduction in lumen diameter, most commonly seen in the distal antrum or proximal small intestine (35). Ascites fluid is usually detected in patients with serosal involvement in ultrasonography.

3. Endoscopy

The endoscopic appearance in EG is not specific (32,37). It includes erythematous, fragile, nodular, and occasional ulcerative changes (37). There is a study stating that 5 out of 40 endoscopic biopsies missed eosinophilic infiltration (39).

The most common area with gastrointestinal lesion involvement was the small intestine (76.5%), followed by the colon (55.9%) and stomach (41.2%), and 26.5% had esophageal lesions (32).

When performing endoscopy, at least 6 biopsy specimens must be taken from normal and abnormal areas of the bowel to rule out the possibility of sampling error (40). In patients with esophageal or colonic symptoms, additional biopsy samples can be taken from relevant locations to aid diagnosis.

A relatively typical observation for EG is the presence of pseudopolyps (41). It can occur in up to 25% of patients.

The diagnosis can be confirmed by histopathological examination of gastric and duodenal biopsies. The gold standard for diagnosis is endoscopic biopsy showing prominent tissue eosinophilia (42). 80% of mucosal diseases are diagnosed by biopsy. The most accurate method is surgery, which provides a full-thickness sample for comprehensive pathology and facilitates the diagnosis of muscle and serosal EG (43). The study by Takashi Matsushita et al. Shows that race and environmental factors have little effect on eosinophil content, at least between Japan and Hawaii (43). Eosinophil infiltration

in subepithelial tissues of the stomach and intestine can be found even in non-pathological conditions (43). Subepithelial eosinophil infiltration is different in each part of the gastrointestinal tract. Density increases from the stomach to the distal ileum, reaches a maximum in the terminal ileum and cecum, then begins to decrease until it reaches a very low level (44).

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

In the differential diagnosis, diseases involving the gastrointestinal system and associated with peripheral eosinophilia should be considered first. Laboratory findings, imaging modalities, endoscopic biopsies, and especially histopathological evaluation guide the correct diagnosis (45).

First of all in differential diagnosis; Intestinal parasitic infections (*Ascaris*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Trichura*, *Trichinella*, etc.), cow's milk allergy, protein-losing enteropathy, malignancies (lymphoma, stomach and colon cancer), inflammatory bowel diseases (especially Crohn's disease) and hypereosinophilic syndrome should be considered (45).

TREATMENT

There is no specific treatment algorithm for EG compared to EE (34). It should be kept in mind that 40% of patients will go into remission spontaneously during treatment (44).

1. Diet Treatment

The relationship between symptoms and food should be questioned in all patients, and those foods should be excluded from the diet if information is obtained. Six foods known to be very allergenic (soy, cereal, eggs, milk, nuts, seafood) should be excluded from the diet for at least six weeks (32,34). If control is not achieved with this method, elimination diet is applied (44). Peripheral eosinophilia is checked for evaluation of treatment after 4-6 weeks. A 50% reduction is considered a response to treatment. In patients without peripheral eosinophilia, endoscopic biopsies reduce eosinophilia and response to treatment is evaluated. If there is a response to the treatment, foods are added gradually with an interval of three weeks depending on the allergenicity.

It has been observed that 40–75% of pediatric patients go into remission with diet (44). It is particularly effective in children under 3 years of age (34,44). It should not be forgotten that the nutrition of children younger than 12 months may originate from cow's milk, since it is mainly obtained from milk (46). Clinical tolerance develops in 80% of patients up to the age of five (44). By using diet therapy alone, side effects of the steroid can be avoided (34,44).

2. Medical Treatment

2.1 Glucocorticoids

If there is no response to the diet, glucocorticoids are used as the main treatment. Corticosteroids suppress gene transcription of IL3, IL4, IL5, GM-CSF and various chemokines (44). The use of local (budesonide) or systemic (prednisone) corticosteroids are the main components of therapy (22).

Glucocorticoids, which reduce the migration of neutrophils and decrease capillary permeability, reduce inflammation (45). As observed in case studies, clinical remission has been observed in 50-90% of the patients (7,25).

Prednisolone is started at 5–40 mg / day (25). Symptoms are reduced by 80% in one week. The eosinophil count returns to normal in 85.7% of them within two weeks. Prednisolone is tapered off within the following 2-3 weeks. In 20% of patients, longer treatment may be required or relapses may occur (46). In these cases, it is continued with a minimal dose that controls the symptoms.

Systemic steroids have a variety of side effects. Oral steroids such as budesonide that are not enteric coated can be used to avoid these side effects (36). Oscillation is not observed until the terminal ileum (36). Because of this feature, it should be preferred in patients involving the ileum and proximal colon (36). Budesonide, which is effective at a dose of 9 mg/day equivalent to 30-45 mg prednisolone, is used to induce and maintain clinical remission in patients (36,46). The initial budesonide of 9 mg/day can be reduced to 6 mg/day and then to 3 mg/day for maintenance therapy (44).

Both of the mentioned topical steroids reduce the intensity of inflammation. However, the duration of action is longer compared to systemic steroids. Conditions such as severe dysphagia, dehydration, weight loss and esophageal stricture are observed, as they act for an average of 4–12 weeks (47). In these situations, systemic steroids should be preferred first (47). In long-term treatment, the use of topical steroids should be preferred because of less side effects.

2.2 Immune suppressive agents

Studies have shown that thiopurines (azathioprine or 6-mercaptopurine) can be used in steroid-dependent or steroid-resistant cases (44). Pancreatitis and leukopenia have been observed as the main serious adverse events (45).

2.3 Mast Cell Stabilizers

Histamine, leukotrienes and other mediators; they inhibit the release of sensitized mast cells (37).

Sodium cromoglycate is administered in four doses of 800 mg / day (45). In addition to inhibiting cytokine release from mast cells, it also reduces antigenic absorption (44). There are no known side effects (45).

Ketotifen is an H1 antihistamine and mast cell stabilizer (40). Usage dose is 2x1 mg or 2x2 mg. Known side effects are fatigue and sleepiness (40).

2.4 Leukotriene Antagonists

In a study conducted in a 38-year-old male with steroid-dependent EG, he was successfully treated with montelukast (44). Inhibits Leukotriene D4, an important cytokine in the inflammatory cascade. Although it cannot replace steroid therapy, it still appears to be a drug that can save steroids (44). The most common side effect is headache (45).

2.5 Anti-allergic Agents That Suppress Cytokine Production

Suplatast tosilate is an important drug that suppresses the production of cytokines, especially IL-4 and IL-5, which are secreted from Th2 (44). Studies have shown that this drug may also be effective in the EG clinic (44).

2.6 Anti IL-5 Antibody (Mepolizumab, Reslizumab)

In clinical studies, it was observed that after the use of mepolizumab, the level of eosinophils in the blood decreased by 75% and in the tissue by 50-70% (40). In another study, it was observed that Reslizumab significantly reduced blood and tissue eosinophil levels in 226 pediatric patients (44). However, it was found that the decrease in eosinophil levels of both treatment modalities did not correlate with clinical improvement (45).

2.7 Anti IgE Monoclonal Antibody

In the Omalizumab drug study, which is a monoclonal antibody specific to IgE that is free-circulating, conducted in 9 patients with EG; It was found to decrease plasma eosinophil levels and improve the clinical picture of patients (44). Omalizumab was administered subcutaneously in the study (44).

2.8 Other Medical Treatments

PPI (Proton pump inhibitor) group drugs that inhibit the expression of eotaxin-3 in esophageal cells can be used in the treatment of EE (44,45).

Research on eotaxin receptor (CCR3) blockade and monoclonal antibody of eotaxin-1 (bertilimumab) is ongoing (45).

3. Surgical treatment

Studies suggest that surgical treatment should not be performed unless there is persistent pylorus or bowel obstruction (10,37).

CONCLUSION

Eosinophilic gastroenteritis is a disease that damages the gastrointestinal wall by eosinophilic infiltration and degranulation (39). The fact that it is an eosinophilic disease and responds well to steroid suggests that this disease is associated with a hypersensitivity reaction (37). However, mechanisms of IgE-dependent and delayed Th2 cell-mediated hypersensitivity are involved in the pathogenesis of eosinophilic gastroenteritis (44).

Eosinophilic gastroenteritis disease is still unknown and a multi-factorial disease. A clear clinical guideline has not been established so far. Corticosteroids play an important role in treatment. However, it is known that serious side effects occur in long-term use. Future studies will better explain the epidemiology and pathophysiology of EG.

Author Contributions: All of the authors have worked at every stage of this manuscript.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. EG and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. Nisan 2016;50(2):175-188.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11-28; quiz 29.
3. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:101.
4. Kinoshita Y, Ishihara S. EG: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):311-315.
5. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. EG. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49(4):299-319.
6. Amadori R, Stampini V, Rapetti R, Pirisi M, Vigone A, Surico D. EG in pregnancy: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;248:102-105.
7. Chang JY, Choung RS, Lee RM, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. A shift in the clinical spectrum of EG toward the mucosal disease type. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):669-675; quiz e88.
8. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. <p>EG: diagnosis and clinical perspectives</p> [Internet]. C. 12, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dove Press;

2019 [a.yer 17 Ocak 2021]. s. 239-253. Erişim adresi: <https://www.dovepress.com/eosinophilic-gastroenteritis-diagnosis-and-clinical-perspectives-peer-reviewed-article-CEG>

9. Hui CK, Hui NK. A Prospective Study on the Prevalence, Extent of Disease and Outcome of EG in Patients Presenting with Lower Abdominal Symptoms. *Gut Liver*. 2018;12(3):288-296.
10. Zhang M, Li Y. EG: A state-of-the-art review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(1):64-72.
11. Pesek RD, Reed CC, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, Falk GW, et al. Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):984-994.
12. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):300-306.
13. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of EG and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1733-1741.
14. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(1):36-42.
15. Khan S. EG. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(2):177-198.
16. Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian. *Allergol Int*. 2015;64(3):253-259.
17. Memon RJ, Savliwala MN. EG. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [a.yer 17 Ocak 2021]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547729/>
18. Shih HM, Bair MJ, Chen HL, Lin IT. EG : Brief Review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(2):239-244.
19. Erdem L, Akbayir N. Eozinofilik Gastroenterit. 2004;9.
20. Oh HE, Chetty R. EG: a review. *J Gastroenterol*. 2008;43(10):741-750.
21. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Royalty MP, Pope SM, Zimmermann N, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2001;2(4):353-360.
22. Ishihara S, Kinoshita Y, Schoepfer A. Eosinophilic Esophagitis, EG, and Eosinophilic Colitis: Common Mechanisms and Differences between East and West. *IID*. 2016;1(2):63-69.
23. Kartal Ö, Çalışkaner AZ, Şener O. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *Asthma Allergy Immunology*. 2010;8(3):139-149.
24. de Vries JE, Carballido JM, Aversa G. Receptors and cytokines involved in allergic TH2 cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 2):492-496.
25. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics,

- treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with EG. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):197-201.
26. Choi BS, Hong SJ, Park SH, Kim HM, Choe BH. Differences in Features and Course of Mucosal Type EG between Korean Infants and Children. *J Korean Med Sci.* 2015;30(8):1129-1135.
27. Lecouffe-Desprets M, Groh M, Bour B, Le Jeune C, Puéchal X. Eosinophilic gastrointestinal disorders associated with autoimmune connective tissue disease. *Joint Bone Spine.* 2016;83(5):479-484.
28. Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Ruebner BH. Unusual presentations of EG: case series and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2156-2161.
29. EG [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). [a.yer 09 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://rarediseases.org/rare-diseases/eosinophilic-gastroenteritis/>
30. Barabino AV, Castellano E, Gandullia P, Torrente F, Guida A, Magnano GM. Chronic eosinophilic ascites in a very young child. *Eur J Pediatr.* 2003;162(10):666-668.
31. Zhou HB, Chen JM, Du Q. EG with ascites and hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2007;13(8):1303-1305.
32. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and EG. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):333-339.
33. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1114-1124.
34. Okimoto E, Ishimura N, Ishihara S. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Eosinophilic Esophagitis and EG. *DIG.* 2021;102(1):33-40.
35. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019;57(2):272-285.
36. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. EG with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis.* 2006;38(1):55-59.
37. Ingle SB, Hinge (Ingle) CR. EG: An unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5061-5066.
38. Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(8):1306-1313.
39. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. EG: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990;31(1):54-58.
40. Prussin C. EG and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):317-327.
41. Chegade M, Sicherer SH, Magid MS, Rosenberg HK, Morotti RA. Multiple exudative ulcers and pseudopolyps in allergic EG that responded to dietary therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):354-357.
42. Urek MC, Kujundžić M, Banić M, Urek R, Veić TŠ, Kardum D. Leukotriene receptor antagonists as potential steroid sparing agents in a patient with serosal EG. *Gut.* 2006;55(9):1363-1364.
43. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):521-527.
44. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int.* 2019;68(4):420-429.
45. Gülerman F, Güven B. Eozinofilik Gastroenteropatiler. 2015;8.
46. Busoni VB, Lifschitz C, Christiansen S, G de Davila MT, Orsi M. [Eosinophilic gastroenteropathy: a pediatric series]. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(1):68-73.
47. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107-118.

Maltepe Tıp Dergisi 2022 yılı içerisinde yayınlanan makalelere katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

Maltepe Tıp Dergisi Editör Kurulu

Thank you for your contribution to the articles published in Maltepe Medical Journal in 2022.

Editorial Board of Maltepe Medical Journal

HAKEM LİSTESİ

<i>Şükrü Yıldırım</i>	<i>Aslı Karadeniz</i>
<i>Gülbüz Sezgin</i>	<i>Hakan Ataş</i>
<i>Selim Nalbant</i>	<i>Sina Mokhtare</i>
<i>Münir Can Dolapçioğlu</i>	<i>Deniz Öcal</i>
<i>Kamil Kokulu</i>	<i>Feride Sinem Akgün</i>
<i>Burcu Dikeç Gökçe</i>	<i>Serdar Özdemir</i>
<i>Gökçen Orhan</i>	<i>Esra Karaman</i>
<i>Halil Emre Özlü</i>	<i>Ömer Kays Ünal</i>
<i>Ali Hakan Kaya</i>	<i>Tamer Coşkun</i>
<i>Ali Gürsoy</i>	<i>Hatice Şeyma Akça</i>
<i>Buğra Şahin</i>	<i>R. Nalan Tiftik</i>
<i>Cem Çomunoğlu</i>	<i>David Terence Thomas</i>
<i>Hüsna Güder</i>	<i>Taner Günay</i>
<i>Aziz A. Hamidi</i>	<i>Recep Yıldızhan</i>
<i>Hasan Yüksel</i>	<i>Hüseyin Sancar Bozkurt</i>