

ISSN 2822-4833



SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE

Cilt 2
Sayı 4
Yıl 2023
Sayfalar 177-237



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Kemalettin Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Editör/Editor

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

EDİTÖR YARDIMCILARI

(Sıralama Akademik Ünvan ve Alfabetik İsim Sıralamasına Göre Yapılmıştır)

Prof. Dr. Ali Turgut (Sekreter)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Altınay Göksel Karatepe (Alan Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Kılıçarslan (Mizanpaj Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eda Karadağ Öncel (İstatistik Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Harun Akar (Yazım Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kenan Can Ceylan (Mizanpaj Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek Akar (Kaynak Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şeniz Akçay (Son Okuyucu)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü Küçük (Dil Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli (Son Okuyucu)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan Yılmaz (Yazım Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat Gümüşsoy (yayın Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan Üreyen (Yayın Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Senem Alkan Özdemir (Dil Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Umut Gök Balcı (Alan Editörü)

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ HAKKINDA

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), 2022 yılında yayın hayatına başlamış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi' nin sürekli yayın organı olan açık erişim bir dergidir. Dergimizin İngilizce ismi Journal of Izmir Faculty of Medicine (J Izmir Faculty Med.) dir.

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda dört sayı çıkaran dergimiz, tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını yayınlamayı amaçlamaktadır. Başvuran çalışmalar önce editöryal değerlendirme ile objektif olarak ön değerlendirmeden geçirilir. Editör değerlendirilmesinden geçen çalışmalar bölüm editör yardımcılarına iletilir ve burada da en az iki hakem tarafından çift taraflı kör hakemlik değerlendirmesine tabi tutulur. Ayrıca intihal tespitinde kullanılan "iThenticate" program aracılığıyla makalelerin daha önce yayınlanmamış olduğu ve intihal içermediği teyit edilir. Bu tarama ücretsiz olarak yapılmaktadır. En son aşamada Dil Danışmanı ve İstatistik danışmanının kontrolünden geçen çalışmalar "yayınlanabilir" olarak değerlendirildiğinde yayınlanmak için kabul edilir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, tıbbın son gelişmelerine adanmış ulusal/uluslararası bir dergidir. Bu derginin amacı, tıp alanında literatüre katkı sağlamak, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları ve akademisyenler için ortak bir platform sağlamak, tıbbın farklı alanlarındaki çeşitli yeni sorunları ve gelişmelerin yayınlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir. Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını kabul edecek, dergiye gönderilen bu çalışmalar, dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcıları ve en az iki danışman hakemin (çift kör) incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapıp yayınlanmaya uygun bulunduğu takdirde dergimizde yayınlanacaktır. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Ayrıca üniversitemiz bünyesinde yapılacak olan kongre ve sempozyumlarda sunulan bildirimlerin yayınlaması için ek sayı da çıkarılabilecektir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayınlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayınlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöryal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve ücretsiz olarak indirilebilir.

Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Baş editör, editör, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Açık Erişim Politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi her türlü tıbbi çalışmanın okuyucuya ücretsiz sunarak daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşarak bilginin paylaşılması ve küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesiyle içeriğine anında açık erişim sağlar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Telif Hakkı Devir Formu

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalar, daha önce yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere herhangi bir yere yüklenmemiş özgün çalışma olmalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu beyan etmesi gerekmektedir. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazar sorumlu tutulacaktır.

Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz.

Derginin yaklaşımları International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors-CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilecek yazılar için 'Telif Hakkı Devir Formu' çalışmada yer alan tüm yazarlar tarafından ıslak imzalı olarak doldurulmalı ve tarayarak sisteme yüklenmelidir.

Çıkar Tartışması

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarlar çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için "Çıkar Çatışması Formu" incelenebilir.

YAZIM KURALLARI

Makale Kabulü

Dergiye makale gönderimi <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new> adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır. Yayınlar; derginin amacı ile etik ve bilimsel ilkelere uygunluk, doğruluk, güncellik ve hedef okuyucu kitlesi tarafından kullanılabilirliği açısından incelenmektedir.

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez. Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup "<https://orcid.org/register>" adresinden hesap oluşturulabilir.

Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği formata uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmeksizin Sorumlu Yazarına iade edilir. Tüm yazılar önce baş editör ve editör tarafından ön değerlendirmeye alınır; daha sonra incelenmesi için yazı ilgili bölüm editör kurulu üyesine gönderilir. İlgili bölüm editörünün değerlendirilmesinden geçen yazı iki hakeme gönderilir. Hakemlerin değerlendirme süresi 21 gündür. Yazıyı değerlendiren hakemler "Hakem Değerlendirme Formu"nu sisteme yüklerler, bu form ilgili editör tarafından değerlendirilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı Devir Formu

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederek. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidir

(<https://dergipark.org.tr/pub/izmirtip/page/13523>)

Yazarlık Katkısı

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org).

Çıkar Çatışmaları

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar yayın kuruluna beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalı ve sisteme yüklenmelidir <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için Çıkar Çatışması Formu incelenebilir.

Makalenin Hazırlanması

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazı dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazılar çift aralıklı, 12 punto (Times New Roman) yazı karakterinde, sola hizalanmış olarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.

Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Stardartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Yazılar için azami kelime-tablo-şekil-yazar-kaynak sayıları Tablo 1’de gösterilmiştir. Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmıştır. Özet ve Kaynaklar bölümü sınırlamanın dışındadır.

Tablo 1. Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistemik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	özet yok	5	4	Tablo yok	2

Yazılar, Microsoft Word dosya formatında (.doc uzantılı metin dosyası) kabul edilecektir. Yazarlar, makalelerini aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlamalıdır;

a. Başlık sayfası:

Başlık sayfası, ayrı bir dosya olarak gönderilmelidir. Yazının 150 karakteri aşmayan başlığını, 50 karakteri geçmeyen kısa başlığını, yazarların adlarını, akademik ünvanlarını, ORCID ID'lerini, çalıştıkları kurumları, çalışmada kullanılan hibe veya destek kaynakları hakkındaki bilgileri içermelidir. Bu sayfada Yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adı, açık adresi ve e-posta adresi verilmelidir. Yayınlanmak için dergimize gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı bildirilmelidir. Yazı, bir tezden ya da tezin bir bölümünden oluşturuldu ise belirtilmelidir. Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri bildirilmelidir. İngilizce başlık eklenmelidir.

b. Öz:

Özgün araştırma makaleleri ve sistemik derleme/meta-analizler için çalışmayı ana hatları ile açıklayan, 350 kelimeyi geçmeyen bir öz bölümü içermelidir. Öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır. Olgu sunumları için alt başlıklar; amaç, olgu/olgular ve sonuçlar şeklinde olmalıdır. Teknik notlar için öz kısmını bölümlere ayırmak gerekli değildir. Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. İngilizce öz için alt başlıklar ‘‘ aim, materials and methods, results, conclusion’’ şeklinde olmalıdır.

c. **Anahtar sözcükler:**

Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir. Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalı ve hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings'den (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) veri tabanından seçilmelidir.

d. **Ana Metin:**

Özgün araştırma makaleleri ve sistematik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler, bulgular, ve tartışma alt başlıkları ile yapılandırılmalıdır. Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde, her tablo, resim ve şekilde açıklanmalıdır. Eğer bir firma adı belirtilecek ise üretici firmanın adı ve adresi (şehir, ülke) verilmelidir. Ana metinde referanslara, tablolara ve resimlere atıfta bulunulmalı ve sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Teknik notlar; giriş, teknik not, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Etik kurul belgesinin alındığı yer ve karar numarası mutlaka "materyal ve metod" kısmında belirtilmelidir.

Araştırma makaleleri, olgu sunumları ve teknik notlar için kaynaklar yazılmadan önce herhangi bir destek alınıp alınmadığı, yazarlar ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı ve yazarların isim ve soy isimlerinin baş harfleri belirtilerek çalışma için hangi konuda katkıda bulunduğu belirtilmelidir.

Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak "Teşekkür" yazısı; makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

f. **Kaynaklar:**

1. Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlenin sonunda parantez içinde (nokta işaretinden önce) belirtilmelidir.
2. Altı ve daha az yazar olduğunda tüm yazarlar listelenmeli, 7 yazar ve üstü 6 yazardan sonra "ve ark. /et al" şeklinde yazılmalıdır. (Aşağıda örneği var)
3. Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasına virgül konulmalıdır. (örn. 1,2,5)
4. Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasına kesme işareti konulmalıdır (örn.1-5)
5. En son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir.
6. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Kaynak Örnekleri

Dergi (Journal)

Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? Ann Surg. 2008;247:276-81.

Basım Öncesi, Sayı ve Sayfa Numarası Henüz Belli Olmayan Yayın (Journal Article By DOI - Before Issue Publication with Page Numbers)

O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004. doi:10.1007/s00259-003-1399-3.

Çevrim İçi (Online) Dergi

Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/ım2264

Kitap (Books)

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sloatweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap Bölümü (Book Chapter)

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

f. **Tablolar:**

Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tablo altında; açıklamaları ve tabloda kullanılan kısaltmalar yer almalıdır. Tablolarda sunulan bilgiler, metin içindeki verilerin tekrarı olmamalı, ana metini destekleyici nitelikte olmalıdır.

g. **Resimler ve Şekiller:**

Bütün resimler metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Resimler, ayrı dosyalar olarak, TIFF veya JPEG formatında, gönderilmelidir. Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır. Gönderilen resimlerin minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır. Resim ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.

h. **Resim ve Şekil Alt Yazıları:**

Bütün resim ve şekiller için hazırlanan alt yazılar ana metinde tablolardan önce gelmeli, kısa ve öz bir şekilde belirtilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve kısaltmalar ise altta açıklanmalıdır.

MAKALENİN GÖNDERİLMESİ

Makaleler yalnızca derginin internet adresi üzerinden gönderilebilir.

(<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>)

Sisteme yüklenecek dosyalar sırasıyla;

- Ana makale (Türkçe ve İngilizce Öz, Türkçe ve İngilizce başlık, İngilizce ve Türkçe Anahtar Kelimeler DAHİL), Ana makalede kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır.
- Başlık sayfası
- Tablolar
- Resimler, şekiller
- Yazar Sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru için kabul edilir. Tüm yazarlar yazılarının içeriğini okuduklarını, onayladıklarını, çalışmalarının Etik Kurul Onayının olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul ederler, ayrıca çıkar çatışmalarını beyan ederler. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Editör Kurulu tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve makale yazım kuralları kısmında yansıtılır. Buna göre yazarlar, hakemler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenir.

İnsan ve Hayvan Hakları

Deneysel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") bağlılığına ilişkin bir beyan gereklidir. Deneysel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır. Etik Kurul onay belgesi numarası ve alındığı kurum makale içerisinde belirtilmelidir.

Etik kurul onayı, yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda olgu-vaka raporları için onam gereklidir (Onsekiz yaşın altındaki olgular-vakalar için, her iki ebeveynin veya kişinin yasal vasisi veya amirinin imzasını içeren bir onay formu sağlanmalıdır.). Çıkar çatışması beyanı ve herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulü, açıklaması makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler ile yazarlar, kurumlar arasında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, hakemlerin rapor etmesi gerekir.

İntihal ve Etik Suistimal

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yayınlanmadan önce tüm başvuruları intihal amaçlı taramak için "iThenticate" programını kullanır. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak Editör Kurulu tarafından yapılmaktadır. Yazarların aşağıda gösterildiği gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemli ve gereklidir.

İntihal: Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak.

Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

Çoğaltma: Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını da içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

Salamlama: Bir çalışmanın sonuçlarını uygunsuz bir şekilde bölerek birden fazla yayın oluşturma.

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak. İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

BAŞ EDITÖRÜN ve EDITÖRÜN SORUMLULUKLARI:

Yayın Kararı ve Sorumluluğu

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermektten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

Gizlilik

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseyle paylaşmamalıdır.

Çıkar Çatışmaları ve Açıklama

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez. Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar

Yazarlar, yayımlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayımlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

HAKEMLERİN SORUMLULUKLARI

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen "Hakem Değerlendirme Formu" nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak,

Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyarmak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölçeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, yetkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır

Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

YAZARLARIN SORUMLULUKLARI

Yazar(lar) çalışmalarını İzmir Tıp Fakültesi Dergisine göndermeden önce aşağıdaki sorumlulukları yerine getirmelidirler. Yayın kurulumuz, İzmir Tıp Fakültesi Dergisi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu koşullara uymayı kabul ettiklerini varsayar. Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar özgün olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış veya değerlendirilmek üzere gönderilmemiş olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmada yapılan alıntılar için etik ilkelere uygun alıntılama yöntemleri kullanılmalı, yararlandıkları çalışmalara kaynaklar bölümünde eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmalıdır.

Çalışma için yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği belirtilmelidir. Eğer gerekiyorsa ilgili kurumdan alınan iznin tarih, karar ve sayı numarası beyan edilmelidir.

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

Yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalarda yazar(lar)ın çıkar çatışması olduğu veya olmadığı beyan edilmelidir. Eğer varsa ilişkileri açıklanmalı ve çalışmaya destek olan ya da fon sağlayan kişi ya da kurum belirtilmelidir.

Sorumlu yazar, çalışmaya katkıda bulunan tüm yazarların makalenin son halini onaylamalarını ve yayın için göndermelerinin kabulünü sağlamalıdır.

Yazar(lar)dan değerlendirme süreçleri içerisinde çalışmalarına ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir talep durumunda yazar(lar) talep edilen veri ve bilgileri yayın kurulu ve bilim kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.

Yazar(lar) telif hakkı beyanını dikkatlice okumalı, kullanılan verilerin kullanım haklarına, araştırma ve analizlerle ilgili gerekli izinlere sahip olduklarını gösteren belgelere sahip olmalıdır. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğraf varsa bunların kullanımı için sahipleri kişi yada kurumlardan izin alınmalıdır.

Yazar(lar) araştırmalarında insan veya hayvan denekleri ile çalışmışlarsa tüm araştırma etiği kurallarına uydıklarından ve katılımcılardan onam formu aldıklarından emin olmalıdır.

Yazar(lar)ın yayınlanmış veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi baş editörünü, editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Değerlendirme süreci başlamış olan bir çalışmanın yazar durumlarının değiştirilmesi (yazar eklenmesi veya çıkarılması, yazar sırasının değiştirilmesi vb) mümkün değildir.

Yazar(lar) gönderdikleri makalelerin hakem değerlendirme sürecine katılmakla, hakemlerin tüm yorumlarına ve önerilerine son tarihten önce yanıt vermekle yükümlüdür.

Yazar(lar)ın İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderdikleri çalışmalar; bilimsel araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'nde yer alan Madde 4'e göre bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı eylemler şunlardır:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,

- c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- ç) Dilimleme: Bir araştırmının sonuçlarını, araştırmının bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
- d) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,
- e) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:
- 1) Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
 - 2) Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak
 - 3) Yayınlarında hasta haklarına riayetetmemek,
 - 4) İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
 - 5) İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
 - 6) Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
 - 7) Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
 - 8) Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
 - 9) Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
 - 10) Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

İletişim Bilgileri

Başeditör

PROF. DR. ENVER İLHAN

SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı Kazımdirik mah. Sanayi Cad. No:7B 35000 Bornova/İzmir Tel: 0 232 3421875

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

enverhan60@gmail.com

Editör

PROF. DR. YÜCEL KARAMAN

SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

Dergimizde yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki simgesine tıklanarak erişilebilir.

İÇİNDEKİLER

Arastırma Makaleleri

Oftalmolojik Muayenede Oküler Ultrasonografi Kullanılan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Patients Using Ocular Ultrasonography in Ophthalmological Examination

Miray Karataş, Tuncay Küsbeci, Albina Altınyollar, İbrahim Azimli, Okan Aknaz, Bora Yüksel

Sayfa: 177-181

Astımda Sitokin Düzeyi ve Oksidan Yükün Prognosa Etkisi

Effect of Cytokine Level and Oxidant Load on Prognosis in Asthma Nihal Akdeniz Ünal, Fatma Eyyapan

Sayfa: 182-188

The Role of Urinary Tract Dilation Classification in Predicting Prognosis of Antenatal Hydronephrosis Urinary Tract Dilation

Sınıflamasının Antenatal Hidronefroz Prognozunu Tahmin Etmedeki Rolü Sevgin Taner, Günay Ekberli

Sayfa: 189-193

Is Histopathological Examination of Excision Material in Pilonidal Sinus Surgeries a Waste of Cost, Time and Labor?

Pilonidal Sinüs Ameliyatlarında Eksizyon Materyalinin Histopatolojik İncelenmesi Maliyet, Zaman ve İş Gücü Kaybı mı?

Doğan Erdoğan, Aylin Gönüldaş

Sayfa: 194-197

İnfanıl Ezotropyalı Olgularda Bimedial İç Rektus Geriletme ve Faden Cerrahilerinin Karşılaştırılması *Comparison of Bimedial Internal Rectus Retraction and Faden Surgeries in Patients with Infantile Esotropia*

Ramazan Birgül, Vuslat Pelitli Gürlü

Sayfa: 198-204

Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Şekeri Düzeyi ile Kan Kültür Pozitifliği Arasındaki İlişki: Prospektif Gözlemsel Bir Çalışma

Association Between Blood Glucose Level and Blood Culture Positivity in Intensive Care Unit: Prospective Observational Study

Süleyman Yıldırım, Hüseyin O. Yılmaz, Yusuf Durmaz, Cenk Kıraklı

Sayfa: 205-212

Derleme Makaleler

Diagnosis, Prevention and Management of Diaper (Napkin) Dermatitis

Bebek Bezi (Napkin) Dermatitinin Teşhis, Önlenme ve Tedavisi

Mehmet Semih Demirtaş, Nihal Yaman Artunç, Nurettin Alıcı, Huzeyfe Kulu

Sayfa: 213-218

Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme

Nutrition in Chronic Renal Disease

Derya Özmen, Betül Pehlivan Zorlu, Nida Dinçel

Sayfa: 219-225

Helicobacter Pylori'nin Gastrik Karsinogenezde Etkili Virülans Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme ve Metaanaliz

Evaluation of Virulence Factors of Helicobacter pylori of Effective in Gastric Carcinogenesis: Systematic Review and Metaanalysis

Yüksel Yaşin, Gülden Diniz, Şevval Evcimen, EmineMüge Karakayalı

Sayfa: 226-233

Olgu Sunumu

Buccal Osteochondroid Lipoma: A Case Report

Bukkal Osteokondroid Lipom: Olgu Sunumu

Fatih Yılmaz, Yusuf Hıdır, Canberk Kertmen, Tulu Kebat

Sayfa: 234-237



Oftalmolojik Muayenede Oküler Ultrasonografi Kullanılan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi Retrospective Evaluation of Patients Using Ocular Ultrasonography in Ophthalmological Examination

Miray Karataş¹, Tuncay Küsbeci^{1,2}, Albina Altınyollar¹, İbrahim Azimli¹, Okan Akmaz¹, Bora Yüksel¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmada oftalmolojik muayenesinde oküler ultrasonografi (USG) kullanılan hastaların değerlendirilmesi, kullanım endikasyonları ve elde edilen bulguların sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında oküler USG uygulanan 598 hastanın 624 gözü çalışmaya dahil edildi. Oküler USG için Sonomed E-Z Scan A/B5500+ (Sonomed Inc. NY, USA) 10 MHz prob ile ortalama 90 gainde ultrason ile inceleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 258 kadın, 340 erkek hasta dahil edildi. İki yüz elli sekiz kadının 264 gözü, 340 erkeğin 356 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $64,7 \pm 14,6$ idi. Çalışmada 18 yaşın altında 12 hasta vardı. Görüntülemelerin 330'u sağ (%53), 294'ü sol göze (%47) yapıldı. Oküler USG 624 gözün; 48'ine travma (%8), 130'una korneal opasite (%21), 68'ine üveal patolojiler (%11), 260'ına lens patolojisi (toplam %43), 26'sına retinal patolojiler (%4), 66'sına vitreus patolojisi (%11), ikisine orbital selülit (%0.3), 10'una endoftalmi (%1.6), dördüne intraoküler yabancı cisim, dördüne papilödem-optik disk druzeni ayrımı (%0.6) nedeniyle yapıldı. Gözlerin 182'sinde (%29) vitreus patolojisi, 84'ünde retina patolojisi (%13), 36'sında üveal patoloji (%6) izlendi. İki gözde intraoküler yabancı cisim, glob perforasyonu, travmatik optik nöropati ve retrobulber hemoraji (%0.3), iki gözde retrobulber apse (%0,3), dört gözde optik disk druzeni (%0,6) izlendi. 86 (%14) gözde birden fazla patolojik bulgu mevcuttu. 388 (%62) gözde ise patolojik bulgu izlenmedi.

Sonuç: Oküler USG kesit alınan süre içinde en sık preoperatif hasta değerlendirilmesinde kullanılmış olup oftalmolojik muayenede halen önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oküler ultrasonografi; oftalmolojik

Abstract

Aim: To evaluate patients who used ocular ultrasonography (USG) in their ophthalmological examination to present the indications for use and the results obtained.

Material and Method: In the study, 624 eyes of 598 patients who underwent ocular USG between January 2022 and January 2023 were included. For ocular USG, an ultrasound examination was performed with a Sonomed E-Z Scan A/B5500+ (Sonomed Inc. NY, USA) 10 MHz probe at an average gain of 90.

Results: Two hundred fifty eight female and 340 male patients enrolled to the study. 264 eyes of 258 women and 356 eyes of 340 men were included in the study. The mean age of the patients was 64.7 ± 14.6 years. There were 12 patients under the age of 18. 330 of the imaging were done in the right eye (53%), and 294 in the left eye (47%). Ocular USG of 624 eyes; trauma in 48 (8%), corneal opacity in 130 (21%), uveal pathologies in 68 (11%), lens pathology in 260 (43% in total), retinal pathologies in 26 (4%), vitreous pathology was performed in 66 (11%), orbital cellulitis in two (0.3%), endophthalmitis in 10 (1.6%), intraocular foreign body in four (0.6%), and papilledema-optic disc drusen discrimination in four (0.6%). Vitreous pathology was observed in 182 (29%) eyes, retinal pathology in 84 (13%), and uveal pathology in 36 eyes (6%). Intraocular foreign body, globe perforation, traumatic optic neuropathy, and retrobulbar hemorrhage (0.3%) were observed in two eyes, retrobulbar abscess (0.3%) in 2 eyes, and optic disc drusen in four eyes (0.6%). There was more than one pathological finding in 86 (14%) eyes. No pathological finding was observed in 388 (62%) eyes.

Conclusion: Ocular USG has been used most frequently in the preoperative patient evaluation during the cross-section and is still an important part of the ophthalmological examination.

Keywords: Ocular ultrasonography; ophthalmological exam; corneal opacity; lens opacity; ocular trauma.

GİRİŞ

Oküler B-mod ultrasonografi (USG), çeşitli oküler hastalıkların klinik değerlendirmesi için önemli bir muayene aracıdır. Özellikle oküler ortamların saydam olmadığı matür katarakt, kornea opasitesi ya da vitreus hemorajilerinde oftalmik muayenenin tamamlanması açısından vazgeçilmez bir yöntemdir (1). Oküler hastalıkların tanılarının yanında klinisyene tedavi, prognozun belirlenmesinde ve takipte yardımcıdır. Posterior sklerit, uveal efüzyon, koroidal hemoraji, koroidal nevüs ve tümörler, vitreomaküler ara yüzey hastalıkları, lens dislokasyonları, intaroküler lens drop, göz içi yabancı cisimler, optik sinir hastalıkları gibi genel biomikroskopik muayenenin yetersiz kaldığı birçok hastalıkta kullanımı gereklidir (2). Globla birlikte orbita hastalıklarının lokalizasyonu ve yayılımı hakkında da bilgi sağladığı için, orbita hastalıklarının tanısında da kullanılmaktadır (3).

Günlük oftalmoloji pratiğinde çok sayıda USG değerlendirmesi yapılması gerekli olmaktadır. Bu nedenle oküler USG'nin tam olarak ne zaman gerekli olduğunu ve ne tür bilgiler elde edileceğini bilmek önemlidir. Bu çalışma ile bir yıllık süre içinde kliniğimizde yapılan oküler USG tetkiklerini retrospektif olarak değerlendirerek kullanım endikasyonlarını ve elde edilen bulguları sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde yürütüldü. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alındı (Karar No:2023/23). Ocak 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında kliniğimize poliklinik veya acil servisten başvuran 598 hastanın 624 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif kohort olarak yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar tam oftalmolojik muayene yapılarak takiben oküler USG'si çekildi. Oküler USG için E-Z Scan A/B 5500+ (SonomedInc. NY, USA) 10 MHz prob ile kontakt metoduyla ortalama 90 gainde B-scan ultrason ile inceleme yapıldı. Hasta çekim koltuğuna oturtularak rahat bir pozisyonda başı sabitlendi. Gözleri kapatması istenen hastanın gözüne kuplaj jeli uygulandıktan sonra USG probu kapalı göz kapağı üzerine yerleştirildi ve çekim yapıldı.

Poliklinik ve acil şartlarında gelen hastalara çekilen USG'ler kayıt altına alındı. Yöntemin pratikliği ve radyasyon maruziyeti yaratmaması nedeniyle endikasyonu olan her yaştaki hastaya ultrason çekilmesi olup, kaydı tutulan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Oküler USG çekilen hastaların, yaş, cinsiyet, hangi göze oküler USG çekildiği, USG çekim endikasyonları kaydedildi. Endikasyonlar USG öncesi yapılan oftalmolojik muayenede belirlenen ön tanılara göre sınıflandırıldı. Oküler USG çekimini kimlerin yaptığı ve anatomik lokalizasyona göre saptanan patolojiler kaydedildi.

Elde edilen veriler SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) istatistik paket programına kaydedildi, ortalama değer ve standart sapma olarak sunuldu. Değişkenlerin

gruplandırılmaları ve birbiriyle ilişki Küsbeci ve ark. tanımlayıcı istatistik değerlendirmesi yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 258'i kadın, 340'ı erkekti. 258 kadının 268 gözü, 340 erkeğin 356 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 64,7±14,6 idi. Otuz yaşın altında 26 hasta vardı. Görüntülemelerin 330'u sağ (%53), 294'ü sol göze (%47) yapıldı. Altı yüz iki göze bir kez uygulama yapılırken 22 göze birden fazla kez oküler USG uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1: Oküler USG yapılan hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellik	Göz sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
0-18 yaş	12	1.92
18-30 yaş	18	2.88
30-65	262	41.98
65 ve üzeri	332	53.2
Cinsiyet		
Kadın	268	42.94
Erkek	356	57.05
Lateralite		
Sağ	330	52.8
Sol	294	47.11
USG uygulama sayısı		
Bir kez	602	96.5
Birden Fazla	22	3.5

Oküler USG 624 gözün; 48'ine travma (%8), 130'una korneal patolojiler (%21), 68'ine üveal patolojiler (%11), 260'ına lens patolojileri (toplam %43), 26'sına retinal patolojiler (%4), 66'sına vitreus patolojisi (%11), ikisine orbital selülit (%0,3), 10'una endoftalmi (%1,6), dördüne intraoküler yabancı cisim, dördüne papilödem-Optik Disk Drüzeni ayrımı (%0,6) nedeniyle yapıldı. (Tablo 2).

Travma nedeniyle oküler USG uygulanan 48 gözün 18'ine (%38) korneal, dördüne (%8) korneaskleral patoloji, üçüne (%6) kornea ve iris hasarı, üçüne (%6) koroidal patoloji, sekizine (%16) vitreus, dördüne (%6) retina ve sekizine (%16) retina ve vitreus patolojisi nedeniyle çekim yapıldı. Kornea patolojisi olan 130 gözün 107'sine (%82) korneal opasite (korneal lökom), 23'üne (%18) aktif keratit nedeniyle oküler USG uygulandı. Lens patolojisi olarak sınıflandırılan tüm hastalarda matür katarakt nedeniyle oküler USG çekim yapıldı. Vitreus patolojisi olan 66 hastanın 45'ine (%68) vitreus hemorajisi, 21'ine (%32) vitreus bulanıklığı (üveit,

endoftalmi, vd) nedeniyle çekim yapıldı. Üveal patolojili 68 hastanın oküler USG endikasyonları; 24'ü (%35) anterior üveit, 22'si (%32) posterior üveit, 13'ü (%19) koroid dekolmanı, beşi (%7) koroidal tümör şüphesi ve dördü (%5) suprakoroidal hemoraji idi. Retina patolojisi olan hastaların ise 18'ine (%70) retina dekolmanı, sekizine (%30) retinal hemoraji nedeniyle oküler USG uygulandı.

Tablo 2: Oküler USG endikasyonlarına göre hastaların dağılımı

USG Endikasyonu	Göz sayısı (n)	Yüzde (%)
Lens opasitesi	260	41.66
Lens dislokasyonu	6	0.96
Korneal patolojiler	130	20.83
Üveal patolojiler	68	10.89
Oküler travma	48	7.69
Retinal patolojiler	26	4.16
Vitreus patolojisi	66	10.57
Orbital selülit	2	0.32
Endoftalmi	10	1.60
İntraoküler Yabancı Cisim	4	0.64
Optik Sinir Patolojisi	4	0.64

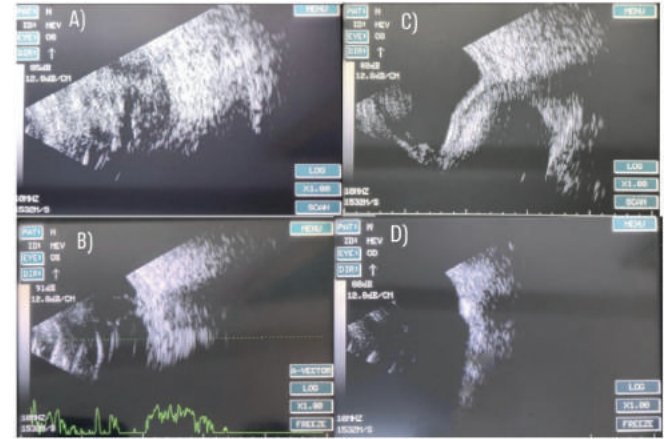
Oküler USG uygulanan 18 yaşın altında pediatrik yaş grubundaki 12 hastada çekim endikasyonlarının dağılımı, beşi (%41) oküler travma, üçü (%25) katarakt, ikisi (%17) aktif keratit, biri (%8) korneal lökom, biri (%8) posterior üveit, biri (%8) vitreus hemorajisi şeklinde idi. Gözlerin 182'sinde (%29) vitreus patolojisi (Şekil 1.A), 84'ünde retina patolojisi (%13) (Şekil 1.B), 36'sında üveal patoloji (%6) izlendi. Gözlerin ikisinde intraoküler yabancı cisim, glob perforasyonu, travmatik optik nöropati ve retrobulber hemoraji (%0,3), ikisinde retrobulber apse (%0,3) (Şekil 1.C), dördünde optik disk drusenine (%0,6) (Şekil 1.D) izlendi.

Gözlerin 86'sında (%14) birden fazla patolojik bulgu mevcuttu, 388 (%62) gözde ise patolojik bulgu izlenmedi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Elde edilen bulgulara göre belirtilen tarihlerde kliniğimizde oküler USG en sık lens opasitesi nedeniyle yapılmış ve sıklıkla görüntülemeye patolojik bulgu izlenmemiştir. Gelişen katarakt nedeniyle oftalmik muayenede retinanın değerlendirilememesi oküler USG incelemeyi zorunlu kılmaktadır. Sağlıklı yapılan oküler USG ile bu hastalara katarakt cerrahisi sonrası görme

potansiyeli hakkında doğru bilgi vermek mümkün olmaktadır. Bu nedenle oküler USG halen yoğun katarakt olan hastalarda oftalmolojik yerini korumaktadır.



Şekil 1: Vitreus hemorajisinin USG görünümü (A), Oküler travmaya sekonder gelişen retina dekolmanının USG görünümü (B), Orbital sellülit nedeniyle USG yapılan hastada retrobulber apse görünümü ve glob kontüründe değişiklik (C), Optik disk drusenine bağlı optik disk başında hiperreflektif görünüm (D).

Tablo 3: Anatomik lokalizasyona göre oküler USGde saptanan patolojilerin dağılımı

Lokalizasyon	Göz sayısı (n)	Yüzde (%)
Patoloji saptanmayan	388	62.17
Lens	10	1.60
Vitreus	182	29.16
Uvea	36	5.76
Retina	84	13.46
Optik sinir	6	0.96
Orbita ve peribulber yapılar	6	0.96

Çalışmamızda oküler USG'nin en sık ikinci kullanım endikasyonu kornea hastalıkları olarak saptanmıştır. Katarakta benzer şekilde kornea opasitesi varlığında da retina muayenesi yapılamamakta, hastanın görsel prognozunun değerlendirilmesi için oküler USG gerekli olmaktadır. Kullanım endikasyonları açısından oküler USG'nin halen daha çok ön segment hastalıklarında olası arka segment patolojilerini değerlendirmek için kullanıldığını söyleyebiliriz.

Oküler USG'de saptadığımız en sık patolojiler ise vitreus, üvea ve retina patolojileri olarak sıralanmaktadır. Vitreus patolojilerinin alt gruplarına baktığımızda diyabetik retinopati ve travmaya sekonder gelişen vitre hemorajileri başta gelirken bunu üveal hastalıklarda gelişen vitreustaki inflamasyona bağlı reaksiyonlar izlemektedir. Bu sonuçlara göre oküler USG'nin arka segment patolojilerinde de retinanın değerlendirilmesi için halen vazgeçilmez bir muayene yöntemi olduğu söylenebilir.

Orbita bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi detaylı görüntüleme yöntemleri karşısında USG

pratikliği ve bu tetkiklerle karşılaştırıldığında düşük olmayan güvenilirliği nedeniyle önemini korumaktadır. Ojaghihaghghi S. ve ark. çalışmalarında orbita BT ile karşılaştırıldığında; glob içi yabancı cisim için USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %99,7 idi. Lens dislokasyonu için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %96,8 ve %99,4, glob rüptürü için USGnin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %99,7, retrobulber hematoma için USGnin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95,7 ve %99,7 idi. Yatak başı muayeneyle karşılaştırıldığında; vitreus kanaması için USGnin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %97,8 ve %98,7, retina dekolmanı için USGnin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %88,9 ve %100 idi (4). Daha fazla doğrulama gerekmesine rağmen, hasta başı USG oküler travma yönetiminde potansiyel olarak hızlı ve doğru bir teşhis aracıdır (4). Günlük pratiğimizde sıklıkla gözün ön ve arka segmentini etkileyen göz içi patolojiler için başvurduğumuz oküler USG sonrası orbita BT ve MR gibi görüntüleme yöntemlerine başvurma ihtiyacı sınırlıdır. Gözlemsel olarak sıklıkla oküler tümör ya da globla birlikte orbita içi diğer dokuları ve kemikleri etkileyen, yabancı cisim şüphesinin ekarte edilemediği oküler travma olgularında oküler USG'ye ek olarak bu görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Çalışmamızda oküler USG sonrası görüntüleme gerektiren hasta sayısı %9 olarak saptanmıştır.

Radyasyona maruz kalma olmadığından USG özellikle çocuklarda kullanım için tercih edilir (5). Çalışmada 7 ve 9 yaşlarında iki hastanın her iki gözündeki optik disk druseninin doğrulanması için oküler USG kullanılmıştır. Teşhis açısından, USG'nin önemli bir avantajı yüzeysel olduğu kadar gömülü ODD'yi de saptayabilmesidir (6). B-scan USG, sinir başında bir hiperintens alan mevcutsa tanısal olarak kabul edilir (7). Ancak küçük çocuklarda ODD her zaman kalsifiye değildir ve bu nedenle USG incelemede saptanmayabilir.

Oküler travma gözün hem ön hem arka segmentini aynı anda etkileyen ve oküler USG ile değerlendirilmesi gereken önemli bir endikasyondur. Oküler travma ile başvuran hastalarda oküler USG ihtiyacı çalışmamızda %7 civarındadır. Oküler travma insidansı popülasyona göre değişiklik göstermektedir (8). Örneğin, Mingming Cai ve ark. çalışmasına göre Çin'de Temmuz ve Ağustos aylarında yoğun sıcaklar ve alkol tüketiminin artışına bağlı olarak işle ilgili birçok göz yaralanması meydana geldiğini belirtmektedir (9, 10). Bizim çalışmamızda bulunduğumuz bölgede yaz mevsiminin sürece dahil edilmesinin oküler travma oranını pek artırmadığı görülmektedir. Çalışmamızdaki oküler travma insidansının ve erkek hasta çoğunluğunun kliniğimizin bulunduğu bölgenin sanayi bölgesine yakınlığı ve sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına bağlı etkilenmiş olması muhtemeldir.

Çalışmada gözlerin %3,5'ine birden fazla kez USG çekilmiştir. Birden fazla kez USG çekme endikasyonları; spontan hifema, oküler travma nedeniyle lens dislokasyonu, preoperatif yoğun katarakt nedeniyle USG çekilen hastalarda postoperatif kornea ödemi nedeniyle göz dibinin net seçilememesi, koroid dekolmanının tedaviyle gerilemesinin saptanması, keratitler ve

endoftalmilerdir. Kliniğimizde katarakt cerrahisi, vitreoretinal cerrahi, trabekülektomi gibi operasyonlardan sonra post operatif dönemde ön segment opasitesi olan hastalarda retina dekolmanı veya intraoküler hemoraji gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi, koroid dekolmanın yönetimi, endoftalimde tedaviye yanıtın gözlemlenebilmesiyle tedavinin yönetimi gibi konularda oküler USG etkin şekilde kullanılmıştır.

Çalışmamızda oküler USG çekimlerinin tümü göz hekimleri tarafından yapılmış ancak yaklaşık %96'sı asistan hekimlerce yapılmıştır. Bu yönüyle de oküler USG oküler muayenenin rutin bir parçasını oluşturmaktadır. Oküler USG yapan asistanların %48'i 2 yıl ve üzerindedir. Asistan hekimler tarafından yapılan tetkiklerin tecrübe eksikliğinden ötürü bazı patolojileri gözden kaçırma veya doğru yorumlanamamış olması olasılığını ekarte etmek amacıyla normal dışı tüm sonuçlar uzmanlarca değerlendirilmiştir. Orbita, göz adneksleri, göz küresi ile ilgili anatomik bilgi düzeyi, oküler muayenede elde edilen biyomikroskopik inceleme sonuçları ile olası patolojilerin USG görünümünün birlikte yorumlanması oküler USG'nin rutin kullanımını kolaylaştırmaktadır.

SONUÇ

Oküler USG, kesit alınan süre içinde kliniğimizde çeşitli endikasyonlar nedeniyle yapılmış olmakla birlikte en sık preoperatif vakalar hakkında değerlendirme yapmak için kullanılmıştır. Oküler USG halen oftalmik muayenede sıkça kullanılan ucuz ve hızlı bir tanı aracı olup diğer ileri tetkiklerle karşılaştırıldığında düşük olmayan güvenilirliği nedeniyle halen önemini korumakta ve gerçek zamanlı görüntüleme sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Coleman DJ: Ultrasonography of the Eye and Orbit. In Newman SA (ed). 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.; 2006. p. 47-122.
- 2.Fielding JA: Clinical Ultrasound. In Cosgrove D (ed). The Eye and Orbit. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2001. p. 659-95.
- 3.Morgan RV. Ultrasonography of retrobulbar diseases of the dog and cat. Journal of the American Animal Hospital Association. 1989;4:393-9.
- 4.Ojaghihaghghi S, Lombardi MK, Davis S, Vahdati SS, Sorkhabi R, Pourmand A. Diagnosis of traumatic eye injuries with point-of-care ocular ultrasonography in the emergency department. Ann Emerg Med. 2019;74: 365-371.
- 5.Noel LP, WN Clarke, MacInnis BJ. Detection of drusen of the optic disc in children by B-scan ultrasonography. Can J Ophthalmol. 1983;18: 266-8.
- 6.McNicholas MM, Power WJ, Griffin JF. Sonography in optic disk drusen: imaging findings and role in diagnosis when funduscopic findings are normal. AJR Am J Roentgenol. 1994;162:161-3.

7. Gise R, Gaier ED, Heidary G. Diagnosis and imaging of optic nerve head drusen. *Semin Ophthalmol.* 2019;34: 256-63.
8. Mansouri MR, Hosseini M, Mohebi M, Alipour F, Mehrdad R. Work-related eye injury: the main cause of ocular trauma in Iran. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:770-5.
9. Forrest KYZ, Cali JM. Epidemiology of lifetime work-related eye injuries in the U.S. population associated with one or more lost days of work. *Ophthalmol Epidemiol.* 2009;16:156-62.
10. McCall BP, Horwitz IB, Taylor OA. Occupational eye injury and risk reduction: Kentucky workers' compensation claim analysis 1994-2003. *Inj Prev.* 2009;15:176-82.

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.
Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.
Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Astımda Sitokin Düzeyi ve Oksidan Yükün Prognoza Etkisi

Effect of Cytokine Level and Oxidant Load on Prognosis in Asthma

Nihal Akdeniz Ünal¹, Fatma Evyapan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İzmir, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı astım ve atak sırasındaki sitokin düzeylerini ve inflamatuvar parametreleri değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Otuz astım ataklı, 41 stabil astımlı ve 42 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm olgularda hemogram, C Reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrositlerde indirgenmiş glutasyon (GSH), plazmada malondialdehit (MDA) ve serum sitokin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α) düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Gruplar arasında beyaz küre, nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$, $p=0,004$). Atak sırasında ölçülen beyaz küre ve nötrofil sayısı ortalamasının, atak sonrasında azaldığı saptandı ($p=0,045$, $p>0,05$). Gruplar arasında ve atak sırasındaki ve sonrasında lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında ESH ve CRP ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p=0,001$, $p=0,005$). Atak sırasındaki ESH ve CRP ortalamasının atak sonrasında azaldığı saptandı ($p=0,610$, $p=0,306$). Gruplar arasında ortalama MDA ve GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$, $p=0,386$). Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi atak sonrasında azalırken, GSH ortalaması atak sonrasında arttığı görüldü ($p>0,05$). Gruplar arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasındaki inflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil, CRP, ESH), oksidan yük göstergesi (MDA) ve sitokinler (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) atak tedavisi sonrasında azalmıştır. Bu sonuçlar astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin arttığını teyit etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım; sitokinler; prognoz

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate cytokine levels and inflammatory parameters during asthma and attacks. Materials and Methods: Thirty patients with asthma attacks, 41 patients with stable asthma and 42 healthy controls were included in the study. In all cases, hemogram, C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), reduced glutathione (GSH) in erythrocytes, malondialdehyde (MDA) in plasma, and serum cytokine (Interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) and TNF- α levels were studied by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Results: Significant difference was found when the white blood cell and neutrophil count averages were compared between the groups ($p<0.001$, $p=0.004$). It was determined that the mean number of white blood cells and neutrophils measured during the attack decreased after the attack ($p=0.045$, $p>0.05$). When the average lymphocyte count was compared between the groups and during and after the attack, no significant difference was detected ($p>0.05$). When the mean ESR and CRP between the groups were compared, a significant difference was found ($p=0.001$, $p=0.005$). It was determined that the mean ESR and CRP levels during the attack decreased after the attack ($p=0.610$, $p=0.306$). When the mean MDA and GSH levels were compared between the groups, no significant difference was detected ($p=0.107$, $p=0.386$). While the average MDA level during the attack decreased after the attack, the average GSH level was found to increase after the attack ($p>0.05$). While there was significant differences between the groups in terms of mean IL-4, IL-6, IL-10, and TNF- α levels ($p<0.001$); no significant difference was found in terms of mean IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 levels ($p>0.05$).

Conclusion: According to our study results, inflammatory markers (white blood cell, neutrophil, eosinophil, CRP, ESR), oxidative stress indicator (MDA) and cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) during asthma attack decreased after attack treatment. These results confirm that oxidative stress load and cytokines increase in asthma attack.

Keywords: Asthma; sitokinler; prognosis

Astım hastalığında, hastalık seyrinde ortaya çıkan ataklar dünya çapında önemli bir sosyal ve ekonomik yük olarak tanımlanmıştır (1-3). Astımda allerjik hastalıklarda görülen tipte bir inflamasyon vardır. Bu da aktive olmuş mast hücreleri, aktif eozinofil sayısında artış, natural killer hücreleri ve T helper 2 lenfositlerde artışla karakterizedir. Hava yollarının yapısal hücreleri de çeşitli medyatörler üreterek inflamasyonun sürmesine katkı sağlarlar (4-7).

Astımda 100'ün üzerinde farklı medyatörün rol aldığı ve hava yollarındaki karışık inflamatuvar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir. Bu medyatörlerden olan sitokinler astımda inflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirler. Başlıca sitokinler, inflamatuvar yanıtı güçlendiren interlökin (IL) 1 β ile tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve hava yollarında eozinofillerin sağkalımını arttıran granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi maddelerdir.

Bütün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi allerjik inflamasyonda da oksidatif stres artmıştır (8-10). Makrofajlar, eozinofiller ve nötrofiller reaktif oksijen ürünleri sentezlerler. Reaktif oksijen ürünlerinin, lipid peroksidasyonu, protein yapısındaki değişiklikler ve hücre membranından araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu yoluyla, solunum yolları düz kaslarında kasılma, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarında hipersekresyon ve vasküler permeabilite artışına yol açtıkları ve astım patogeneğinde rol aldıkları ileri sürülmektedir (8).

Çalışmamızın temel amacı, astımda sitokin düzeyleri ve oksidan yükün atak prognozuna etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 29.05.06 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00-200/2699 sayı ile onay alınmıştır. Astım ataklı olgu grubuna; Ekim 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında polikliniğe başvuran Global Initiative for Asthma (GINA) kriterlerine göre astım atak tablosunda olan toplam 30 hasta alındı (1).

Atak sonrası olgu grubu; otuz astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası stabil dönemlerinde (oral steroid verilmişse tedavi bitiminden en az 10 gün sonra) tekrar değerlendirilmiştir. Atak sonrası stabil dönemde değerlendirilemeyen beş olgu çeşitli nedenlerle değerlendirilememiştir.

Stabil astımlı olgu grubuna; astım polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran stabil astımlı hastalar arasından, astım tedavisi altında en az iki aydır stabil olan, aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 41 hasta stabil astımlı olgu grubu olarak alındı.

Sağlıklı kontrol grubuna; herhangi bir hastalık, atopi ya da bir aydan kısa süreli geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan gönüllüler arasından ayrıca aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 42 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama kriterleri: 18 On sekiz yaşının altında olanlar, kanda sitokin düzeylerini ve oksidan parametrelerini

etkileyebilecek obezite, sigara içiciliği, ek başka bir hastalık olması (bağ doku hastalığı, malignite, kalp hastalığı gibi) ve bu nedenle çeşitli ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri anamnez formu ile kaydedildi. Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından birbirine benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. Astım ataklı olgulardan atak tedavisi öncesi ve atak tedavisi bitiminden sonra sistemik steroid tedavisi kesildikten (sistemik steroid verilmişse) en az 10 gün sonra stabil durumda olmak üzere toplam iki defa, stabil astımlı olgular ve sağlıklı kontrol grubu olgularından ise bir kere 12'şer cc venöz kan örnekleri alındı. İnterlökinler ve TNF- α ölçümleri hazır ticari kitler kullanılarak katı fazlı sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler windows tabanlı SPSS 12 istatistik programından yararlanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, merkezi eğilim ölçütleri [ortalama, ortanca (medyan)], yaygınlık ölçütleri (standart sapma, çeyrekler, minimum, maksimum) kullanıldı. İsimsel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizleri, ölçümsel değişkenlerin analizlerinde normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için parametrik analizler (t testleri, ANOVA), normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde nonparametrik analizler (Mann Whitney U, Kruskal Wallis) kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda yapılan ANOVA analizi sonrası ikili karşılaştırmalarda (post hoc) Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 astım ataklı olgu, 41 stabil astımlı olgu ve 42 sağlıklı kontrol olgu alındı. Olguların özellikleri Tablo-1'de özetlendi.

	Astım ataklı	Stabil astımlı	Sağlıklı	p
Yaş (ort.±SS)	48,17±16,45	48,76±14,88	36,07±11,92	<0,001
Kadın/erkek oranı	26/4	36/5	32/10	0,308
Toplam	30	41	42	

Tablo-1: Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

Otuz astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası, astım açısından stabil oldukları dönemde tekrar değerlendirildi. Beş astım ataklı olgu çeşitli nedenlerden dolayı tekrar değerlendirilemedi. Stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikler (yaş, cinsiyet ve VKİ) açısından astım ataklı gruba benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. Astım ataklı olgu grubunun yaş ortalaması 48,17 (21-78), stabil astımlı olgu grubunun yaş ortalaması 48,76 (19-74) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması

36,07 (24-68) idi. Post-hoc analizde, yaş ortalaması açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmazken, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan daha gençti ve bu fark sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,984$, $p=0,002$, $p=0,000$).

Beyaz küre sayısı ortalaması, astım ataklı grupta $8,95 \times 10^6/\text{mm}^3$ (4,63-17,70), stabil astımlı grupta $7,54 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3,8-17), sağlıklı kontrol grubunda $6,68 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3,72-9,97) idi. Üç grup arasında beyaz küre sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında astım ataklı ve stabil grup lehine beyaz küre sayısında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

Nötrofil sayısı ortalaması; astım ataklı grupta $5,52 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,53-13,67), stabil astımlı grupta $4,48 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,97-12,60), sağlıklı kontrol grubunda $3,91 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,74-6,89) idi. Gruplar arasında nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında astım ataklı grup diğer iki gruba kıyasla yüksek nötrofil sayısına sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Astım ataklı grubun nötrofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı idi ($p=0,003$).

Atak sırasında ve atak sonrasında plazma malondialdehit (MDA) değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi $14,58 \text{ nmol/ml}$, atak sonrasındaki ortalama MDA düzeyi $10,79 \text{ nmol/ml}$ idi. Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyinin, atak sonrasında azaldığı, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,340$) (Şekil-1).



Şekil 1. Atak sırasında ve atak sonrasında plazma malondialdehit düzeyi

Astım ataklı gruptan 29 hastanın ortalama MDA düzeyi $15,94 \text{ nmol/ml}$, stabil astımlı gruptan 37 hastanın ortalama MDA düzeyi $13,30 \text{ nmol/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama MDA düzeyi $9,54 \text{ nmol/ml}$ idi. Üç grup arasında ortalama MDA düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$).

Atak sırasında ve atak sonrasında, eritrosit redükte glutasyon (GSH) değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $11,70 \mu\text{mol/gHb}$, atak sonrasındaki ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $13,33 \mu\text{mol/gHb}$ idi. Atak sırasındaki eritrosit redükte GSH ortalamasının atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi; 26 astım ataklı hastada $14,71 \mu\text{mol/gHb}$, 36 stabil astımlı hastada $14,82 \mu\text{mol/gHb}$, sağlıklı kontrol grubundaki 34 kişide $19,38 \mu\text{mol/gHb}$ idi. Üç grup arasında ortalama eritrosit redükte GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,386$). Tablo-2'de grupların ortalama MDA ve eritrosit redükte GSH düzeyleri özetlendi.

	Astım ataklı grup (Ort±SS)	Stabil astımlı grup (Ort±SS)	Sağlıklı grup (Ort±SS)	p
MDA	15,94±14,91	13,30±14,47	9,54±8,36	0,107
GSH	14,71±12,46	14,82±15,18	19,38±17,89	0,386

Tablo-2: Grupların ortalama MDA ve GSH düzeylerinin karşılaştırılması

Atak sırasında ve atak sonrasında, TNF- α değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyi $10,49 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki ortalama TNF- α düzeyi $10,70 \text{ pg/ml}$ saptandı. Atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Ortalama TNF- α düzeyi; 28 astım ataklı hastada $10,10 \text{ pg/ml}$, 37 stabil astımlı hastada $12,18 \text{ pg/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubunda $7,25 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar arasında ortalama TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama TNF- α düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Ortalama IL-1 β düzeyi; 30 astım ataklı hastada $0,87 \text{ pg/ml}$, 40 stabil astımlı hastada $0,58 \text{ pg/ml}$, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişide $1,68 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar arasında ortalama IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,366$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-1 β değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyi $0,86 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki düzeyi $0,65 \text{ pg/ml}$ idi. Atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-6 düzeyi; 28 astım ataklı hastada $0,81 \text{ pg/ml}$, 37 stabil astımlı hastada $0,60 \text{ pg/ml}$, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişide $2,00 \text{ pg/ml}$ saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-6 düzeyinden düşüktü ve bu fark anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-6 değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-6 düzeyi $0,93 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki ortalama IL-6 düzeyi $1,90 \text{ pg/ml}$ saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-6 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Ortalama IL-8 düzeyi; 29 astım ataklı hastada $4,31 \text{ pg/ml}$, 40 stabil astımlı hastada $3,99 \text{ pg/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubundan 39 kişide $4,40 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar

arasında ortalama IL-8 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-8 değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyi 3,08 pg/ml, atak sonrasında 3,33 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-4 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 4,13 pg/ml, 40 stabil astımlı hastada 3,57 pg/ml, 42 sağlıklı kişide 1,22 pg/ml idi. Üç grup arasında ortalama IL-4 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-4 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı olarak saptandı ($p <0,001$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-4 değerlerini bildiğimiz 24 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyi 4,18, atak sonrasında 3,11 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-5 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 63,78 pg/ml, 40 stabil astımlı hastada 31,83 pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişide 31,64 pg/ml idi. Bu üç grup arasında ortalama IL-5 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı grubun ortalama IL-5 düzeyi, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-5 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı değildi ($p>0,05$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-5 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyi 57,21 pg/ml, atak sonrasında 56,14 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-10 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 1,70 pg/ml, 39 stabil astımlı hastada 0,47 pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama IL-10 düzeyi 4,21 pg/ml idi. Bu üç grup arasında ortalama IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı grubun düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı ve astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Atak sırasında ve sonrasında ortalama IL-10 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın atak sırasındaki düzeyi 1,93 pg/ml, atak sonrasında 1,32 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-10 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$) (şekil-17).

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-13 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyi 0,55 pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-13 düzeyi 2,88 pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-13 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 2,09 pg/ml, 39 stabil astımlı hastada 2,74 pg/ml ve sağlıklı 42 kişide 0,26 pg/ml idi. Gruplar arasında ortalama IL-13 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan yüksekti bu yükseklik anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Tablo-3'te grupların serum sitokin düzeylerinin ortalamaları özetlendi.

Tablo-3: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum sitokin düzeyleri

	Astım ataklı grup(1) (Ort±SS)	Stabil astımlı grup(2) (Ort±SS)	Sağlıklı grup(3) (Ort±SS)	p
TNF- α	10,70±3,86	12,28±4,45	7,25±3,16	<0,001****
IL-1 β	0,87±0,77	0,58±0,46	1,68±5,83	>0,05
IL-6	0,81±0,93	0,60±0,52	2,00±2,00	<0,001**
IL-8	4,31±5,10	3,99±3,03	4,40±4,82	>0,05
IL-4	4,13±2,9	3,57±2,30	1,22±2,05	<0,001*
IL-5	63,78±112,28	31,83±41,32	31,64±31,74	>0,05
IL-10	1,70±2,11	0,47±0,93	4,21±1,53	<0,001****
IL-13	2,09±8,65	2,74±8,53	0,26±1,23	>0,05

*ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

**ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$).

***ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3, 1-2 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$).

****ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark izlenirken; ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8 ve IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p<0,001$, $p>0,05$).

Ortalama IL-4 düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında, anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p <0,001$). Ortalama IL-6 düzeyi açısından ise anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p=0,003$, $p<0,001$). Ortalama IL-10 düzeyinde anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup, ataklı ve stabil astımlı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). TNF- α ortalama düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup ile stabil astımlı ve sağlıklı grup arasındaydı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Tartışma

Astımda akut ataklar, morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının en önemli sebebidir (11,12). Whitelaw yayınında, astımda mortalitenin, ilaç tedavisi ve tedavi planındaki gelişmelere rağmen, artış eğiliminde olduğunu belirtmiştir. Astım ilaçlarının kullanımının solunum semptomlarını maskeleymesi ve böylece, hastanın çevresel antijenlerle temasını kolaylaştırdığı ve uzun süreli bronşial inflamasyonu ve reaktiviteyi arttırabileceği bildirilmiştir (13). Biz de araştırmamızda pek çok klinik ve inflamatuvar parametrenin astım atağının ağırlığına ve prognozuna etki edebileceğini ortaya koyduk.

Oksidan aktivitenin belirleyicilerinden MDA ve tiobarbiturik asit reaktif ürünlerinin, astımın şiddetiyle ilişkili olacak şekilde plazma, balgam, bronkioloalveolar lavaj (BAL) ve idrarda arttığı gösterilmiştir (14). Gümral ve ark. ile Ceylan ve ark. yaptıkları çalışmalarında MDA düzeyini, atak döneminde stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (9, 15). Mihmanlı ve ark. da hafif astımlı ve sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında MDA düzeylerini hafif astımlı grupta anlamlı olarak yüksek

saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda da, bu üç çalışmaya benzer şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama MDA düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama MDA düzeyinden yüksek saptandı. Bu veriler MDA'nın astım patogenezinde önemli bir mediatör olduğunu düşündürmektedir.

Astımda GSH ile ilgili yapılan çalışmalarda, BAL sıvısında total ve oksitlenmiş GSH'nın arttığı saptanırken, eritrositlerde ise redükte GSH'nın arttığına dair sonuçlar bildirilmiştir (8). Saçkesen ve ark. 164 hafif astımlı çocuğu, 173 sağlıklı kontrol çocukla karşılaştırdıkları çalışmalarında, enzimatik antioksidanlardan glutatyon peroksidaz ile enzimatik olmayan antioksidanlardan redükte GSH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0,001$) (17). Bizim çalışmamız, Saçkesen ve ark.'nin çalışmasını destekler şekilde, sağlıklı grubun ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan daha yüksek saptandı, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız astım ataklı olgularda kanda oksidan yükün arttığını göstermektedir.

Çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) astımlı hastaların balgam ve BAL sıvısında arttığı bildirilmiştir (18). Silvestri ve ark.'nin ve Subratty ve ark.'nin yaptıkları çalışmalarda, astım ataklı hastalarda, TNF- α düzeylerinde kontrol grubuna oranla artış saptanmıştır (19,20). Aynı çalışmalarda astım atak başlangıcında TNF- α 'nın yer aldığı ve astım atağında önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, Silvestri ve Subratty'nin çalışmalarını destekler şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama serum TNF- α düzeyi, sağlıklı grubun ortalama TNF- α düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin, atak sonrasında arttığı fakat bu artışın anlamlı olmadığı görüldü. Bu bulgular en azından olgularımızda TNF- α 'nın astımda kronik inflamasyonda önemli bir rolü olduğunu ama atak başlangıcında serum değerlerinin etkilenmediğini göstermektedir.

Thomas ve ark., allerjik astımlı hastalarının serum IL-1 β düzeylerini, allerjik astımı olmayan astımlı hastaların serum IL-1 β düzeylerinden, istatistiğe yansımada da, yüksek saptamışlardır. Araştırmacılar sonuçlarına dayanarak, IL-1 β 'nin allerjik astımın patofizyolojisinde görevli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda, Thomas ve ark.'nin sonuçlarına benzer bulgular saptanmıştır.

Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6'nın değerlendirildiği Wong ve ark.'nin çalışmasında, allerjik astımlı hastaların plazmalarında, sağlıklı kontrollere göre IL-6 düzeyi yüksek saptanmıştır, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (21). Subratty ve ark.'nin yaptığı çalışmada kanda IL-6 düzeyleri astımlı hastalarda kontrol grubuna oranla daha saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak astım atak

başlangıcında IL-6'nın yer aldığı ve astım atakta önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise, Wong ve Subratty'nin çalışmalarından farklı olarak, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-6 düzeyinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,003$, $p < 0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-6 düzeyi, stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyinden, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek saptandı. Atak sırasındaki IL-6 ortalama düzeyinin, atak sonrasında anlamlı olmasa da arttığı saptandı. Bu bulgular, IL-6'nın astım atakta ve stabil astım patogenezindeki rolünün tam olarak açıklanamadığını göstermektedir.

İnterlökin 8, hava yolu epitelinden salınan, nötrofil, eozinofil ve T lenfosit kemotaksisine yol açan bir kemokindir. Bazofillerden histamin salınımını regüle eder ve IL-4 aracılı B lenfosit IgE üretimini önler (22). Silvestri ve ark.'nin çalışmasında serum IL-8 şiddetli astımlılarda, hafif ve orta astımlılardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (19). Shute ve ark.'nin çalışmasında IL-8 astımlılarda artmış saptanırken kontrollerin serumlarında neredeyse ölçülemeyecek düzeyde saptanmıştır (23). Çalışmamızda, Shute ve Silvestri'nin çalışmalarından farklı olarak, sağlıklı grubun ortalama IL-8 düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-8 düzeylerinden anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin, atak sonrasında arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Astımlı hastaların hava yollarında çoğunlukla Th2 subtipinde CD4+ Th hücrelerinin arttığı saptanmıştır. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretmektedirler (17). Astmatik hava yolları, allerjenle karşılaşmaya bağlı, aşırı Th2 yanıtı sonrası yüksek düzeyde IL-4 ile karakterizedir (23). Kütükçüler ve ark. ortalama yaşları sekiz olan 20 astımlı çocukla, ortalama yaşları 9,1 olan 12 sağlıklı kontrol çocuğun plazmadaki IL-4 düzeylerini karşılaştırdıklarında, astımlı çocukların ortalama IL-4 düzeyini 31,3 pg/ml saptarlarken, sağlıklı kontrol grubundaki çocukların plazma IL-4 düzeylerini saptanabilir düzeyde bulmadıklarını belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda Kütükçüler ve ark.'nin çalışmasına benzer şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-4 düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı.

Astım patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen IL-5'in serum düzeylerinin araştırıldığı Sahid El-Radhi ve ark.'nin çocuklarda oral steroidlerin akut astımda serumdaki inflamatuvar belirteçlere etkisi üzerine yaptıkları çalışmada akut astım ataklı çocuklarda, oral steroid tedavisi sonrası, klinik düzelmeye beraber, serum IL-5 düzeylerinde anlamlı azalmalar saptandığı bildirilmiştir. Steroid tedavisi sonrası serum IL-5 düzeyleri, kontrollere göre, anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (25). Çalışmamızda, Sahid El-Radhi ve ark.'nin çalışmalarını destekler şekilde, atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin, steroid tedavisi tamamlandıktan

sonra stabil dönemde azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. İnterlökin 13, B lenfositlerin IgE üretmesinde görevlidir (19). Akut astımda serum IL-13 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Wong ve ark.'nın çalışmasında, 41 allerjik astımlı hasta, cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgusuyla, plazmadaki sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (21). Çalışmamızda, Wong'un çalışmalarına benzer şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-13 düzeyinden yüksek saptandı fakat bu yükseklik, Wong'un çalışmasından farklı olarak, anlamlı değildi. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. İnterlökin 10, astımda birçok inflamatuvar protein ve sitokin sentezini inhibe eden güçlü bir antiinflamatuvardır (21). Wong ve ark.'nın çalışmasında IL-10 düzeyini, allerjik astımlı hastaların plazmalarında (2,51 pg/ml), sağlıklı kontrollere (0,05pg/ml) göre, anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir ($p<0,034$). Çalışmamızda, Wong ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, sağlıklı kontrol grubunun IL-10 ortalaması, stabil astımlı ve astım ataklı grubun IL-10 ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). İnterlökin 10 düzeyinin, atak sırasında ve stabil astımlılara göre yüksek olmasını, immün sistemin inflamasyonu baskılama çabası olarak düşünüyoruz. Literatürdeki bilgilerin aksine, IL-10 düzeyindeki düşüş uygulanan kortikosteroid tedaviye bağlı olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve bazı parametrelerinin değerlendirilmesindeki eksiklikler nedeniyle kısıtlılıklar mevcut olup diğer çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslamak zorlaşmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasında oksidan yük göstergesi (MDA) ve sitokinlerin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) sağlıklı grup ve stabil astımda azaldığı saptanmıştır. Sonuçlarımız astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte ölçülen değerler bölgesel inflamasyon şiddetini bire bir yansıtmamaktadır ve yukarıda adı geçen sitokinlerin rolü daha çok astımdaki kronik inflamasyon patogenezinin aydınlatılması için ayrıntılı olarak incelenmiştir. Astımda inflamatuvar belirteçlerin özellikle atak prognozuna etkisini araştıran daha geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Gerçekten de klinik değerlendirmelerden elde ettiğimiz sonuçlar atak prognozunda temel olarak semptomların ağırlığının ve fizyolojik parametrelerde meydana gelen bozulmaların çok daha yol gösterici olduğunu, klinik değerlendirmenin hayati olduğunu bir kere daha gözler önüne sermektedir.

Yazar Beyanları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

- 1.Yasaratne D, Idrose NS, Dharmage SC. Asthma in developing countries in the Asia-Pacific Region (APR). *Respirology*. 2023;28:992-1004.
- 2.Shaw DE, Green RH, Bradding P. Asthma exacerbations: prevention is better than cure. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1:273-7.
- 3.Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute chlamydia pneumonia and mycoplasma pneumoniae infection. *Respir Res*. 2008;9:48.
- 4.Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:872-97.
- 5.Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:667-83.
- 6.Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*. 2001;52:1-14.
- 7.Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84:731-65.
- 8.Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J*. 2003;21:177-86.
- 9.Ceylan E, Aksoy N, Gencer M, Vural H, Keles H, Selek S. Evaluation of oxidative-antioxidative status and the l-arginine-nitric oxide pathway in asthmatic patients. *Respir Med*. 2005;99:871-6.
- 10.Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:72-8
- 11.Serinken M, Dursunoglu N, Cimrin AH. Bir üniversite hastanesi acil servisine astım atak ile başvuran erişkin hastaların hastane maliyetleri. *Tüberk Toraks*. 2009;57:198-204.
12. Message SD, Lasa-Stanza V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebabze T, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13562-7.
- 13.Whitelaw WA. Asthma deaths. *Chest*. 1991;99:1507-10.

- 14.Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:456-68.
- 15.Gumral N, Naziroglu M, Ongel K, Beydilli ED, Ozguner F, Sutcu R, et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:276-83.
- 16.Mihmanlı A, Güneylüoğlu D, Özseker F, Arslan S, Özgel M, Akkaya E. Astımlı hastalarda serbest oksijen radikalleri ve antioksidanların aktiviteleri. *Toraks Dergisi.* 2003;4:264-8.
- 17.Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, Soyer O, Gumus P, Tosun BN, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:78-85.
- 18.Thomas SS, Chhabra SK. A study on the serum levels of interleukin-1 beta in bronchial asthma. *J Indian Med Assoc.* 2003;101:282-6.
19. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, et al. High serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1373-81.
- 20.Subratty AH, Hooloman NK. Role of circulating inflammatory cytokines in patients during an acute attack of bronchial asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1998;40:17-21.
- 21.Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol.* 2001;125:177-83.
- 22.Gönlüer U. Astmada akut faz reaktanları. Uzmanlık Tezi. İzmir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
- 23.Stanciu LA, Roberts K, Papadopoulos NG, Cho SH, Holgate ST, Coyle AJ, et al. IL-4 increases type 2, but not type 1, cytokine production in CD8 T cells from mild atopic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6:67.
- 24.Kutukculer N, Ozdogru E, Demir E, Tanac R. Plasma interleukin-3 and interleukin-4 concentrations in Turkish asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1995;73: 378-9.
- 25.Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child.* 2000;83:158-62.

The Role of Urinary Tract Dilation Classification in Predicting Prognosis of Antenatal Hydronephrosis

Urinary Tract Dilation Sınıflamasının Antenatal Hidronefroz Prognozunu Tahmin Etmedeki Rolü

Sevgin Taner¹, Günay Ekberli²

¹University of Health Sciences, Turkey, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Adana, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Urology, Adana, Turkey

ABSTRACT

Aim: Antenatal hydronephrosis (HN) may indicate a temporary benign condition, as well as a manifestation of congenital anomalies of the kidney and urinary system (CAKUT). Different scoring systems have been introduced to recognize CAKUT cases and to perform the necessary intervention in a timely manner. The aim of this study is to reevaluate the follow-up results of patients admitted to our hospital with antenatal HN according to the Urinary Tract Dilation (UTD) classification, and to determine the prognostic prediction of the classification in determining the presence of CAKUT and the need for surgery.

Materials and Methods: Patients admitted to Pediatric Nephrology and Urology outpatient clinics with the diagnosis of antenatal HN between February 2020-March 2021 included in the study. Patients were grouped according to the UTD classification. The frequency of congenital anomalies, need for surgical intervention, and renal functions in the UTD groups were detected.

Results: Of the 132 patients (93 male/39 female), 84 (64%) of the patients were evaluated as transient/physiological HN, 48 (36%) as CAKUT. Isolated pelvic dilatation (pelvis anteroposterior diameter <10 mm) was detected in 47 patients. These patients were not included in the UTD classification (P0). Four (9%) of the UTD-P0 patients were evaluated as CAKUT. The incidence of CAKUT was 13% in patients with UTD-P1, 55% in patients with UTD-P2 and 100% in patients with UTD-P3. The diagnosis of CAKUT, loss of kidney function, and the need for surgical intervention were more common in patients in the UTD-P3 group respectively.

Conclusion: Urinary Tract Dilation classification is helpful in predicting prognosis of the patient. However, the presence of CAKUT cases even in the group not included in the UTD classification (P0) reminds us that a single fetal

ultrasound imaging can be misleading. According to the UTD Classification, children with any degree of antenatal HN are at risk for postnatal pathology compared to the normal population. Particularly moderate and severe antenatal HN has a significant risk of pathologic outcome. It is important to carry out comprehensive postnatal diagnosis management of these patients.

Keywords: Antenatal hydronephrosis; congenital anomalies of the kidney and urinary tract; hydronephrosis; urinary tract

ÖZ

Amaç: Antenatal hidronefroz (HN), böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin (CAKUT) bir tezahürünün yanı sıra geçici bir durumu da gösterebilir. CAKUT vakalarını tanımak ve gerekli müdahaleyi zamanında yapabilmek için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı antenatal HN ile hastanemize başvuran hastaların takip sonuçlarını 'Üriner Trakt Dilatasyonu' (UTD) sınıflamasına göre yeniden değerlendirmek ve sınıflamanın prognostik öngörüsünü belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2020-Mart 2021 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji ve Üroloji polikliniklerine antenatal HN tanısı ile başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastalar UTD sınıflamasına göre gruplandırıldı. UTD gruplarındaki konjenital anomali sıklığı, cerrahi girişim ihtiyacı ve böbrek fonksiyonlarındaki farklılıklar belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın (93 erkek/39 kadın) 84'ü (%64) geçici/fizyolojik hidronefroz, 48'i (%36) CAKUT tanısı aldı. Kırk yedi hastada izole pelvis dilatasyonu (pelvis ön-arka çapı <10 mm) saptandı. Üriner Trakt Dilatasyonu sınıflamasına dahil edilmeyen (UTD-P0) bu hastaların dördü (%9) CAKUT tanısı aldı. CAKUT insidansı UTD-P1 grubunda %13, UTD-P2 grubunda %55

ve UTD-P3 grubunda %100 idi. UTD-P3 grubunda ÇAKUT varlığı, böbrek fonksiyon kaybı ve cerrahi girişim gereksinimi daha sıkı.

Sonuç: Üriner Trakt Dilatasyonu sınıflaması hastaların prognozunu tahmin etmede yardımcıdır. Ancak UTD sınıflamasına (P0) dahil olmayan grupta bile ÇAKUT olgularının varlığı bize tek bir fetal ultrason görüntülemenin yanıltıcı olabileceğini hatırlatmaktadır. UTD sınıflamasına göre, herhangi bir derecede antenatal HN'si olan çocuklar, normal popülasyona kıyasla postnatal patoloji riski altındadır. Özellikle orta ve şiddetli antenatal HN, önemli bir patolojik sonuç riskine sahiptir. Bu hastaların kapsamlı doğum sonrası tanı yönetimini yürütmek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Antenatal hidronefroz; böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri; hidronefroz; urinary tract dilation

Introduction

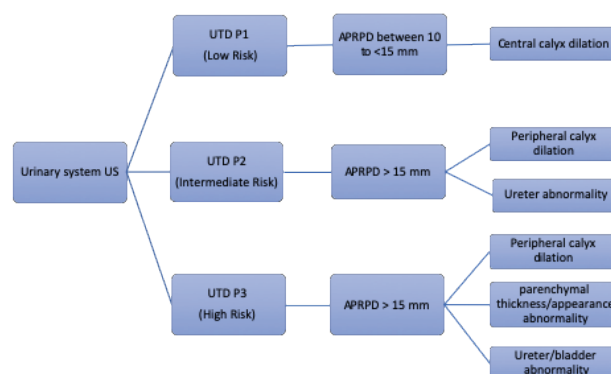
Antenatal hydronephrosis (HN), enlargement of the renal pelvis, is one of the most common birth defects detected on fetal ultrasound (US) with a frequency of 1-5% (1-3). It may indicate a temporary benign condition, as well as a manifestation of congenital anomalies of the kidney and urinary system (ÇAKUT). Different scoring systems have been introduced in order to protect transient, nonspecific HN cases from unnecessary further investigations and to recognize ÇAKUT cases and to perform the necessary intervention in a timely manner. In 2014, a multidisciplinary group proposed a new urinary tract dilation (UTD) classification system. This new classification is based on features in US findings related to renal pelvic dilatation, calyx dilatation, renal parenchyma thickness/appearance, and bladder/ureteral abnormalities. According to this classification, patients were grouped as mild (P1), intermediate (P2) and high risk (P3) (4). There are publications reporting that the UTD classification shows good predictive accuracy for surgical intervention (5,6). The aim of this study is to reevaluate the follow-up results of patients admitted to our hospital with antenatal HN according to the UTD classification, and to determine the prognostic prediction of the classification.

Materials and Methods

This study was approved by local Ethic Committee of Adana City Training and Research Hospital (30.12.2021-1711). This study is a retrospective cohort study conducted between February 2020 and March 2021 with patients admitted to Adana City Training and Research Hospital Pediatric Nephrology and Urology outpatient clinics with a diagnosis of antenatal HN. The electronic medical records of the patients who were followed up at least one year were reviewed retrospectively. Demographic characteristics, medical

history, laboratory, and imaging results, HN recovery times, final diagnosis, recurrent urinary tract infections, and surgical interventions were recorded. Patients who had a follow-up of less than one year and who could not attend regular outpatient clinic follow-up at three-month intervals were excluded from the study. Urinary system US findings of the patients after the 48th hour of life was re-evaluated, and the patients were grouped according to the UTD classification. According to the classification, those with anteroposterior renal pelvis diameter (APRPD) between 10 to <15 mm and central calyx dilatation were evaluated as UTD P1 (low risk); those with APRPD >15 mm and peripheral calyx dilatation or ureter abnormality were evaluated as UTD P2 (intermediate risk); those with APRPD >15 mm and peripheral calyx dilatation and parenchymal thinning/abnormal appearance, ureter/bladder abnormality were grouped as UTD P3 (high risk). The UTD classification scheme is shown in Figure 1.

Figure 1: Urinary Track Dilation (UTD) classification



US: Ultrasound, UTD: urinary track dilation, APRPD: anteroposterior renal pelvis diameter

The patients differentiated kidney functions and scarring were evaluated with Tc 99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan. Presence of more than 10% decrease in differentiated kidney functions in scintigraphic evaluation was considered as loss of function. Posterior urethral valve was diagnosed by cystoscopy, vesicoureteral reflux (VUR) was diagnosed by voiding cystourethrography, ureteropelvic obstruction (UPJO) and ureterovesical junction obstruction (UVJO) were diagnosed by Tc-99m MAG3 (mercaptoacetyl triglycine). Fetal ultrasound imaging was used for other congenital anomalies.

Statistical analyses

All statistical analyses analyzed by SPSS version 21 software package. Continuous data were defined according to mean ± standard deviation under parametric conditions and median (min-max) under nonparametric conditions. Categorical variables were defined by number and percentage. Chi-square analysis was used for categorical variables. P values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Of the 132 patients included in the study, 93 were male and 39 were female. The mean postnatal US imaging time is 11 ± 5 day. Left-sided HN was found in 59 patients (44.7%), right-sided HN in 28 patients (21.2%), and bilateral HN in 45 (34%) patients. During the follow-up period, 84 (64%) of the patients were evaluated as transient/physiological HN, 48 patients (36%) as CAKUT.

Of the 84 transient/physiological HN patients, 61 were evaluated as transient HN and 23 as physiological HN. Among 61 patients with transient HN, HN improved in 30% in the first 3 months, 18% in 3-6 months, 40% in 6-12 months, and 12% in >12 months. Diagnostic distribution of CAKUT were, VUR in 19 patients, UPJO in 16 patients, UVJO in five patients, PUV in three patients, megaureter in two patients, double collecting system in one patient, multicystic dysplastic kidney in one patient, ureterocele in one patient, respectively. Diagnostic distribution of patients with antenatal HN is shown in Table 1.

Table 1: Diagnostic distribution of patients with antenatal hydronephrosis

Diagnosis	n= 132 (%)
Transient/physiological hydronephrosis	84 (63.6)
- Transient hydronephrosis	61 (46.2)
- Physiological hydronephrosis	23 (17.4)
CAKUT	48 (36.4)
Vesicoureteral reflux	19 (14.4)
Ureteropelvic junction obstruction	16 (12.1)
Ureterovesical junction obstruction	5 (3.8)
Posterior urethral valve	3 (2.3)
Megaureter	2 (1.5)
Double collecting system	1 (0.8)
Multicystic dysplastic kidney	1 (0.8)
Ureterocele	1 (0.8)

CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and urinary system

Anteroposterior renal pelvis diameter was <10 mm and isolated pelvic dilatation was detected in 47 of the patients on admission. These patients without calyceal dilatation were not included in the UTD classification (P0). Four (9%) of the UTD-P0 patients were evaluated as CAKUT. Of the patients included in the UTD classification, 37% were grouped as UTD-P1, 37% as UTD-P2, and 27% as UTD-P3. According to the UTD classification, the UTD P1, P2, and P3 groups were similar in terms of gender, family history of consanguineous marriage, and frequency of recurrent urinary tract infections. The incidence of CAKUT was 13% in patients with UTD-P1, 55% in patients with UTD-P2 and 100% in patients with UTD-P3. Gender, consanguineous marriage, and history of recurrent urinary tract infection were similar in UTD P1, P2, P3 groups. None of the patients classified as UTD-P3 had recovery of HN, and the highest recovery rate was in the UTD-P1 group. The diagnosis of CAKUT, loss of kidney function, and the need for surgical intervention were more common in patients in the UTD-P3 group, respectively, and this frequency was statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

The diagnosis of CAKUT, loss of kidney function and the need for surgical intervention were more common in the UTD-P3 group. There was a significant difference between the three groups in these respects, with the UTD-P3 group having a higher rate of the aforementioned conditions than the P2 group, and the UTD-P2 group than the UTD-P1 group. The clinical features of the patients according to the UTD classification are shown in Table 2.

Table II: The clinical features of the patients according to the UTD

	UTD P1 n=31 (%)	UTD P2 n=31 (%)	UTD P3 n=23 (%)	p*
Male gender	23 (74.2%)	23 (74.2%)	19 (82.6%)	0.712
Consanguinity	3 (9.7%)	2 (6.5%)	6 (26.1%)	0.103
Recurrent urinary tract infection	1 (3.3%)	1 (3.3%)	4 (18.2%)	0.100
Recovery of hydronephrosis	21 (67.7%)	9 (29.0%)	0 (0%)	<0.001
CAKUT diagnosis (yes)	4 (12.9%)	17 (54.8%)	23 (100.0%)	<0.001
Loss of kidney function	1 (4.3%)	3 (12.5%)	12 (54.5%)	<0.001
Surgical intervention	1 (3.2%)	7 (22.6%)	16 (69.6%)	<0.001

UTD: urinary tract dilatation, CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and urinary system

*Chi-square analysis

Discussion

We concluded that the UTD classification could be a successful classification in predicting the presence of CAKUT, the need for surgical intervention, and the presence of kidney damage in patients presenting with a diagnosis of antenatal HN with this study. Antenatal HN remains a major clinical challenge in deciding which patient will benefit from treatment. Although HN is often considered a marker of CAKUT, in the vast majority of them no specific pathology can be detected (7). Oliveira et al. reported more than half of the ANH cases resolve by the end of the gestation or during the first year of life (8). In concordance with the literature vast majority of patients in our study were evaluated as transient/physiological HN.

However, it has been shown that the first normal imaging performed postnatally in children with antenatal HN may be misleading. Aksu et al. in their study, they observed that 45% of children with a normal postpartum USG, had abnormal USG at follow-up (9). In another study conducted with patients who needed surgery, it was reported that 5% of the patients had normal US imaging in the first week of pregnancy (10). In our study, CAKUT was detected with a frequency of 9% in the group not included in the UTD classification (UTD P0). For this reason, it should be known that a single postnatal US imaging can be misleading in children with antenatal HN and a second US should be performed.

The frequency of CAKUT in patients with antenatal HN was reported to be between 45-60% in different series (11). It is important for kidney survival to be able to predict

which patient has a CAKUT that requires further imaging and even surgical intervention, and which one has a nonspecific HN. For this purpose, the UTD classification was established by the consensus of pediatric urologists, pediatric nephrologists and radiologists. Differential diagnosis of CAKUT includes wide variety of abnormalities such as transient HN or severe lower urinary tract obstruction (11-13). To determine whether just the presence of any degree of HN seen in first postnatal US correlated with urological pathologies, 2022 patients from 31 studies were categorized based upon the absence (normal or normal-mild degree) or presence (mild or greater degree) of HN. Significant correlation detected between the degree of HN and urological pathology, primarily UPJO. Diagnosis of VUR did not correlate with the presence of HN on first postnatal US (11). The American Urological Association's clinical practice guidelines for screening neonates/infants with prenatal HN also reported the degree of HN as non-reliable indicator for the presence of VUR (14).

Braga et al. reported three year HN recovery rates as 90% for UTD-P1, 81% for UTD-P2, and 71% for UTD-P3 in their study, which excluded patients who underwent surgery and included patients with megaureter, VUR and non-obstructive partial UPJO. An inverse relationship between higher HN grades and lower resolution rates, regardless of etiology, has been observed in their study (15). In our study, no HN resolution was observed in any of the patients in the UTD-P3 group, supporting the argument that the probability of resolution decreases as the risk increases according to the UTD classification.

In a meta-analysis, the presence of CAKUT was defined as "Postnatal pathological outcome". They found the frequency of pathological outcome to be 11.9% in patients with moderate HN and 45.1% in patients with severe HN in prenatal US. They reported that the probability of 'pathological outcome' is higher in all groups, including mild HN, compared to the healthy population, and this risk is correlated with the degree of antenatal HN (1). In our study, the patients did not have prenatal US findings, the same classification was made with post-natal US, and similar results were obtained for conditions that would be considered a pathological outcome such as the presence of CAKUT, loss of kidney function, the need for surgical intervention.

Conclusion

As a result, UTD classification is helpful in detecting CAKUT, need for surgery, loss of kidney function and predicting prognosis of the patient apart from categorizing HN. We believe that the high frequency of CAKUT in patients included in the high-risk group in the UTD classification is secondary to the fact that the aforementioned classification includes all parameters of the urinary system that are valuable for diagnosis. However, the presence of CAKUT cases even in the

group not included in the UTD classification (P0) reminds us that a single US imaging can be misleading, and the importance of repeated US and patient follow-up. According to the UTD Classification, children with any degree of antenatal HN are at risk for postnatal pathology compared to the normal population. Particularly moderate and severe antenatal HN has a significant risk of pathologic outcome. It is important to carry out comprehensive postnatal diagnosis management of these patients.

Limitations and Strength: One of the limitations of our study is that US examination could not be performed by the same radiologist due to its retrospective design. However, the high number of patients for a single center is one of the strengths of our study.

Statements and Declarations

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

The preliminary version of the article content was previously presented at the 20th Çukurova Pediatrics

References

1. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006;118:586-93.
2. Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol*. 1993;149:693-8.
3. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ*. 1989;298:1421-3.
4. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10:982-8.
5. Scalabre A, Demede D, Gaillard S, Pracros JP, Mouriquand P, Mure PY. Prognostic value of ultrasound grading systems in prenatally diagnosed unilateral urinary tract dilatation. *J Urol*. 2017; 197:1144-9.
6. Hodhod A, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherif E, El-Doray Ael-A, El-Sherbiny M. Evaluation of urinary tract dilation classification system for grading postnatal hydronephrosis. *J Urol*. 2016;195:725.

7. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB. Management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:2231-9.
8. Oliveira EA, Oliveira MC, Mak RH. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:195-201.
9. Aksu N, Yavascan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdogan H, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1253-9.
10. Signorelli M, Cerri V, Taddei F, Grolì C, Bianchi UA. Prenatal diagnosis and management of mild fetal pyelectasis: implications for neonatal outcome and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118:154-9.
11. Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, Passerotti AM, Recabal P, Cendron M, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2011;7:128-36.
12. Policiano C, Djokovic D, Carvalho R, Monteiro C, Melo MA, Graça LM. Ultrasound antenatal detection of urinary tract anomalies in the last decade: outcome and prognosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:959-63.
13. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med.* 2002;47:27-32.
14. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184:1145-51.
15. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Society for fetal urology classification vs urinary tract dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time to resolution analysis. *J Urol.* 2018;199:1615-21.

Is Histopathological Examination of Excision Material in Pilonidal Sinus Surgeries A Waste of Cost, Time and Labor?

Pilonidal Sinüs Ameliyatlarında Eksizyon Materyalinin Histopatolojik İncelenmesi Maliyet, Zaman ve İş Gücü Kaybı mı?

Doğan Erdoğan¹, Aylin Gönüldaş²

¹University of Health Sciences, İstanbul, Haydarpaşa Numune Research and Training Hospital, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

²University of Health Sciences, İstanbul, Haydarpaşa Numune Research and Training Hospital, Department of Pathology, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: Pilonidal sinus (PS) surgery is one of the most common operations performed in general surgery. Although different treatments are used nowadays, the main treatment of the disease is still surgical excision. Malignant degeneration is very low in patients with chronic pilonidal sinus. Cases have been reported in the literature as case reports. In this study, we aimed to reveal the necessity of routine histopathological examination of the excision material in PS surgery.

Materials and Methods: We have considered patients in our hospital database, who had pilonidal sinus surgery with a diagnosis of PS retrospectively. Nine hundred thirty nine patients, whose histopathological examination reports of PS excision specimen were accessed, were included in the study.

Results: Of the 939 patients included in the study, 721 of which (76.8%) are male and 218 of which (23.2%) are female. The mean age of the patients is 25.6 ± 7.4 (min-max:59) years. The number of patients over 50 years was 24 (2.6%). The number of patients operated with recurrent pilonidal sinus was 26 (2.8%). No malignancy was observed in any of the histopathological examinations of 939 excision materials.

Conclusion: No malignancy has been detected in any of our PS cases in the histopathological examination. The necessity of routine histopathological examination of PS excision materials should be questioned and discussed. It causes both a waste of time and money. However, it can be considered for the patients over 50, since the literature shows an increase in risk of malignancy after this age.

Keywords: Pilonidal sinus disease, malignancy, histopathological examination

ÖZ

Amaç: Pilonidal sinüs (PS) genel cerrahide en çok yapılan ameliyatlardan birisidir. Günümüzde farklı tedaviler kullanılmakla birlikte hastalığın başlıca tedavisi hala cerrahi eksizyondur. Kronik pilonidal sinüsü olan hastalarda malign dejenerasyonu oldukça düşüktür. Literatürde olgu sunumu şeklinde vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmada, PS cerrahisinde, eksizyon materyalinin rutin olarak yapılan histopatolojik incelemesinin gerekliliğini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz veri tabanında kayıtlı PS tanısıyla pilonidal sinüs eksizyonu yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Pilonidal sinüs eksizyonu piyesinin histopatolojik inceleme raporlarına ulaşılan 939 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 939 PS hastasının 721'i (%76,8) erkek, 218'i (%23,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $25,6 \pm 7,4$ (min - maks:18-59) yılı. 50 yaş üstü hasta sayısı 24 (%2,6) idi. Nüks pilonidal sinüs tanısı ile ameliyat edilenlerin sayısı 26 (%2,8) olarak belirlendi. Dokuz yüz otuz dokuz hastanın eksizyon materyallerinin histopatolojik incelemesinin hiçbirinde malignite görülmedi.

Sonuç: Histopatolojik inceleme yapılan hiçbir PS vakamızda maligniteye rastlanmadı. PS ekizyon materyallerinin histopatolojik incelemesinin rutin olarak yapılmasının gerekliliği sorgulanmalı ve tartışılmalıdır. Maliyet ve zaman açısından kayba neden olmaktadır. Ancak literatürde tariflenen şüpheli ve malignite riski yüksek olan, 50 yaş üstü hastalarda düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs hastalığı, malignite, histopatolojik inceleme

Introduction:

Although PS is mostly in the intergluteal region, it can also be seen in other parts of the body that contain hair. Risk factors include deep intergluteal sulcus, obesity, localized hirsutism, long sitting time, sweating and poor hygiene(1). The diagnosis of PS is usually made by anamnesis and physical examination. There are characteristic physical examination findings in the intergluteal sulcus. Although there may be diseases such as hidraadenitis suppurativa, furuncles, Crohn's disease, perianal fistula, tuberculosis and actinomycosis in the differential diagnosis, the diagnosis is usually made easily by physical examination (2). It is most common in the population between the ages of 15-40, being 3 times more common in men (3). There are two approaches in treatment of PS, that can be classified as surgical excision and local applications. However, surgical excision is still the most common method, since local applications have high recurrence rates (4). The recurrence rate after PS surgery varies between % 3-20 (5). The rate of malignancy in PS disease is very low and its incidence is reported as %0,1. Most of them are squamous cell carcinomas. Risk factors include advanced age, complex and recurrent cases with untreated chronic inflammation (6-7). Our aim in this study is to discuss the necessity of routine histopathological examination in every patient except PS cases with high malignancy risk.

Materials and Methods

Between January 2015 and December 2021, 939 patients operated with the diagnosis of pilonidal sinus at the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital General Surgery Clinic were identified by scanning the hospital registry system and included in the study retrospectively. Ethical approval for this study (No:HNEAH-KAEK 2021/KK/296) was obtained. Patients under the age of 18 and patients whose histopathological examination reports could not be found were excluded from the study.

Age, gender, primary or recurrent case and histopathological specimen examination data have been analyzed and recorded.

Statistical Analysis

Mean, standard deviation, median minimum, maximum, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. SPSS 28.0 program was used in the analysis.

Additional Histopathological data were evaluated primarily for malignancy in the specimen. Then, the pathology of the play was classified under 5 headings.

(1.No pilonidal sinus / No neoplasm seen in specimen
2.Chronic Inflammation and Fibrosis, Active Chronic Inflammation
3.Granulation Tissue, Foreign Body and Foreign Body Giant Cell Reaction
4.Pilonidal Sinus Abscess Formation
5.Epidermal Cyst)

Results

Pilonidal sinus excision has been performed in all patients, albeit with different surgical techniques. All of the patients had histopathological reports of the specimens. Of the 939 patients included in the study, 721 of which (%76.8) are male and 218 of which (%23.2) are female. The mean age of the patients is 25.6 ± 7.4 (min- max:59) years. The number of patients over 50 years was 24 (%2.6). The number of patients operated with recurrent pilonidal sinus was 26 (%2.8). No malignancy was observed in any of the histopathological examinations of 939 excision materials. Demographic data of the patients and histopathological examination report results of pilonidal sinus excision materials are shown in (Table-I).

Discussion:

Pilonidal Sinus disease occurs as a chronic skin infection progressing deep into the intergluteal sulcus. It is a chronic inflammatory process, usually with intermittently draining sinus formation or abscess formation. Treatment is usually surgical excision. However, there is a significant increase in the tendency to use minimally invasive methods in the treatment of PS recently. Although PS is a common disease, malignant transformation is rare and the average transformation period is 20 years according to the literature (8-9). There are studies defining this period as at least 10 years (10). Although malignant transformation is rare, it is a complication of PS that can be seen in approximately %0.1 of elderly, recurrent, complex disease and chronically inflamed pilonidal sinus cases (5). PS-associated malignancy: A rare complication that can be seen mostly in men older than 50 years old (11).

In other studies, pilonidal disease associated with malignancy has been detected in 56 patients until 2001 and in 35 patients after 2001, which have all been reported in the form of case reports. In most of these 35 case reports identified after 2001, the malignancy type was squamous cell carcinoma, and all patients were over 50 years old (12-14). While well-differentiated squamous cell carcinoma is the most common histological type, basal cell carcinoma, sweat gland adenocarcinoma, and verrucous adenocarcinoma are other rare histological types (11). Pilonidal sinus carcinoma can be suspected or even diagnosed by physical examination. It is important to pay attention to fast-growing, ulcerated, fungal appearance, fragile, bleeding-prone sinuses, and if suspicion arises for malignancy multiple biopsies should be taken (16).

In our study, 939 patients have been retrospectively screened, most of whom were younger than 50 years old, the average age is 24. There were 24 patients older than 50 years old corresponding to %2.6 of all patients. The rate of recurrent pilonidal sinus patients operated on was as low as %2.8 of all patients (26 patients). Preoperative biopsy was not taken because the suspicion of

malignancy, as a physical examination finding, was not considered in any of the patients. No malignancy has been found in the 939 pilonidal sinus patients who underwent surgery. Considering the time allocated per case for histopathological examination, it is an inevitable fact that it causes both a waste of time and workload. In addition, it is certain that the histopathological examination is routinely performed on all patients and it causes a serious cost to the institution due to the high number of pilonidal sinus patients.

Therefore, we suggest that histopathological examination would be more appropriate in cases of suspicious pilonidal sinus and in patients over 50 years of age, as described in the literature, instead of routinely performing histopathological examination on every patient.

The limitations of our study are that it is retrospective and single-center, and the number of patients over 50 years old is low.

Conclusion:

Histopathological examination of PS excision materials can be interpreted as a waste of time and cost and unnecessary workload except for cases with suspected malignancy and patients over 50 years of age, as described in the literature. It seems unnecessary to perform histopathological examination except in certain selected cases. As a result of our study, we suggest that routine histopathological examination of pilonidal sinus excision materials is not very necessary, except for cases with a suspicion for malignancy and cases over 50 years of age, as reported in the literature.

Demographic Data			
			Frequency(n) 939
Age	Min-Max	Median	Mean±SD n%
	18.0-59.0	24.0	25.6±7.4
50 years old			24(2.6)
Male			721(76.8)
Female			218(23.2)
Histopathological Specimen Examination			
			Frequency (n) 939
			Mean±SD n%
Specimen of pilonidal sinus without neoplasm			805 (85.7)
Chronic Inflammation and Fibrosis			51 (5.4)
Active Chronic Inflammation, Granulation Tissue, Foreign Body and Foreign Body Giant Cell Reaction			47 (5.0)
Pilonidal Sinus Abscess Formation			35 (3.7)
Epidermal Cyst			1 (0.1)
Malignancy in Histopathological Specimen			0 (0)
Recurrent Case			26 (2.8)

Table I: Demographic and Histopathological Result

References

- 1-Kuckelman JP. Pilonidal disease: Management and definitive treatment. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:775-77.
- 2-Johnson EK, Vogel JD, Cowan ML, Feingold DL, Steele SR; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:146-57.
- 3-Parpoudi SN, Kyziridis DS, Patridas DC, Makrantonakis AN, Iosifidis P, Mantzoros IG, et al. Is histological examination necessary when excising a pilonidal cyst? *Am J Case Rep*. 2015;21:164-8.
- 4 Sondenaa K, Andersen E, Nesvik I, Soreide JA. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis*. 1995;10:39-42.
- 5-Parades V, Bouchard D, Janier M, Berger A. Pilonidal sinus disease. *J Visc Surg*. 2013;150:237-47.
- 6-Delvecchio A, Laforgia R, Sederino MG, Minafra M, Carbotta G, Balducci G, et al. Squamous carcinoma in pilonidal sinus: Case report and review of literature. *G Chir*. 2019;40:70-4.
- 7-Humphries AE, Duncan JE. Evaluation and management of pilonidal disease. *Surg Clin North Am*. 2010;90:113-24.
- 8-Borges VF, Keating JT, Nasser IA, Cooley TP, Greenberg HL, Dezube BJ. Clinicopathologic characterization of squamous-cell carcinoma arising from pilonidal disease in association with condylomata acuminatum in HIV infected patients. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1873-7.
- 9-Abboud B, Ingea H. Recurrent squamous-cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus tract. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:525-8
- 10-Tirone A, Gaggelli I, Francioli N, Venezia D, Vuolo G. Degenerazione maligna di una cisti pilonidiale. *Ann Ital Chir*. 2009; 80:407-9.
- 11-Boulanger G, Abet E, Brau-Weber AG, Leclair F, Denimal F, Jean MH, et al. Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. *J Visc Surg*. 2018;155:191-94.
- 12-De Bree E, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiftsis DD. Treatment of malignancy arising in pilonidal disease. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:60-4.
- 13-Yuksel ME, Tamer F. All pilonidal sinus surgery specimens should be histopathologically evaluated in order to rule out malignancy. *J Visc Surg*. 2019;156:469-70.
- 14-Yuksel ME, Ordu M. Pilonidal disease specimens of 905 patients revealed no malignancy, however we still insist on histopathological examination. *Ann Med Res*. 2020;27:810-3.
- 15-Velitchklov N, Vezdarova M, Losanoff J, Kjossev K, Katrov E. A fatal case of carcinoma arising from a pilonidal sinus tract. *Ulster Med J*. 2001;70:61-3.

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

İnfantil Ezotropyalı Olgularda Bimedial İç Rektus Geriletme ve Faden Cerrahilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Bimedial Internal Rectus Retraction and Faden Surgeries in Patients with Infantile Esotropia

Ramazan Birgül¹, Vuslat Pelitli Gürü²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Oftalmoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Edirne Özel Ekol Hastanesi, Oftalmoloji Kliniği, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda infantil ezotropyalı (ET) olgu grubunda uygulanan, bimedial iç rektus geriletme (bimedial geriletme) ve bimedial iç rektusa Faden sütürü konulması (bimedial Fd) yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya infantil ET nedeniyle ameliyat edilen 106 olgu alındı. Bu olgular, ilk altı ayda kaymanın ortaya çıktığı, geniş açılı ET'li olgulardı. Olguların kayma miktarları, farklı günlerde, en az iki ölçüm yapılarak, yakın ve uzakta prizma kapama testi ile ölçüldü. Uyumsuz küçük çocuklarda Krinsky testi kullanıldı. Bagolini ve Worth 4 nokta testi ile füzyon, Titmus testi ile stereopsis düzeyleri değerlendirildi. Her iki teknikte de 3 prizma dioptriye (Δ) karşılık 1 mm geriletme olması temel alındı. Bimedial geriletmede olgulara 4-6.5 mm arasında geriletme uygulanırken; bimedial Fd operasyonunda 11.5-13.50 mm arasında Faden sütürü kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 106 olgunun 55' i (%51.9) erkek, 51' i (%48.1) kadındı. Bimedial geriletme yapılan 48 (%45.3) olgunun yaş ortalaması 59.8 \pm 49.7 ay; bimedial Fd yapılan 58 (%54.7) olgunun yaş ortalaması 45.7 \pm 44.5 ay idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında p=0.04 olarak bulundu ve bu değer istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi. Postoperatif (postop) bimedial geriletme grubunda kayma miktarı yakında 5.69 \pm 9.25 Δ , uzakta 4.84 \pm 9.32 Δ idi. Bimedial Fd grubunda ise yakında kayma miktarı 4.63 \pm 7.93 Δ , uzakta 3.51 \pm 7.57 Δ idi. Kayma değerleri kıyaslandığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bimedial geriletme grubunda 15 (%31.3) olguda ortoforya (OF) sağlanırken; 18 (%37.5) olguda mikrotropya (MT), 10 (%20.8) olguda ET, beş (%6.3) olguda ekzotropya (XT) görüldü. Bimedial Fd grubunda 15 (%25.9) olguda OF sağlanırken; 27(%46.5)

olguda MT, sekiz (%13.8) olguda ET, sekiz (%13.8) olguda XT görüldü. Tüm bu veriler, iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmeydi. Son muayenede disosiye vertikal deviasyonu (DVD) olanların sayısı bimedial geriletme grubunda 20 (%41.7), bimedial Fd grubunda 12 (%20.7) idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.019).

Tartışma: Her iki cerrahi yöntemi, infaltil ET'nin düzeltilmesi açısından başarılı bulunmakla beraber Faden cerrahisi DVD'nin düzeltilmesi açısından istatistiksel olarak daha başarılı bulundu.

Anahtar Kelimeler: İnfantil ezotropya; bimedial geriletme; faden ameliyatı; şaşılık; ambliyopi.

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to compare the effectiveness of the bimedial internal rectus retraction (bimedial retraction) and bimedial internal rectus Faden suture placement (bimedial Fd) methods applied in the infantile esotropia (ET) case group.

Material and Methods: The study included 106 cases operated for infantile ET. These cases were wide angle esotropia cases in which slippage occurred in the first six months. The amount of shift was measured with the prism closure test at near and far with at least two measurements on different days. Krinsky test was used in discordant young children. Fusion with Bagolini and Worth 4-point test and stereopsis with Titmus test were evaluated. Both techniques were based on 1 mm regression for 3 prism diopters (Δ). In bimedial retreatment, 4 to 6.5 mm of retreatment was applied; in bimedial Fd operation, 11.5 to 13.50 mm of Faden suture was used.

Bu çalışma; 26/04/2023 tarihinde 7. Internatioanal Aegean Conferences on Natural and Medical Sciences kongresinde sözel sunum olarak sunulmuştur.

Results: Of the 106 patients included in the study, 55 (51.9%) were male and 51 (48.1%) were female. The mean age of 48 (45.3%) patients who underwent bimedial reversal was 59.8 ± 49.7 months and the mean age of 58 (54.7%) patients who underwent bimedial Fd was 45.7 ± 44.5 months. When these two groups were compared, $p=0.04$ was found and this value was considered statistically significant. Postoperatively (postop), the amount of slippage in the bimedial regression group was $5.69 \pm 9.25 \Delta$ near and $4.84 \pm 9.32 \Delta$ far. In the bimedial Fd group, the amount of shift was $4.63 \pm 7.93 \Delta$ near and $3.51 \pm 7.57 \Delta$ far. There was no statistically significant difference between these two groups when the slip values were compared. In the bimedial regression group, orthophoria (OF) was achieved in 15 (31.3%) cases, while microtropia (MT) was seen in 18 (37.5%), ET in 10 (46.5%), ET in eight (13.8%), XT in eight (13.8%). All these data were not statistically significant when compared between the two groups. The number of patients with dissociated vertical deviation (DVD) at the last examination was 20 (41.7%) in the bimedial regression group and 12 (20.7%) in the bimedial Fd group. The difference between the two groups was statistically significant ($p=0.019$).

Conclusion: Although both surgeries were successful in terms of correction of infantile ET, Faden surgery was statistically more successful in terms of correction of DVD.

Keywords: Infantile esotropia; Bimedial retraction; Faden surgery; Strabismus; Amblyopia.

Giriş

En sık görülen kayma türlerinden biri olan infantil ezotropya (ET) genellikle yaşamın ilk altı aylık periyodu içinde ortaya çıkmaktadır. Bu kayma tipine genellikle akomodasyon eşlik etmez. Kayma açısı büyük ve sabittir. Nedenleri tam olarak bilinmemektedir (1,2).

Kayma açısı 30 prizma dioptri (Δ) ya da üzerindedir. Alt oblik kas hiperfonksiyonu (AOKH), nistagmus ve disosiyasyon vertikal deviasyonu (DVD) gibi ek patolojiler eşlik edebilmektedir (3-5).

Tedavide asıl amaç cerrahi düzeltmedir. Cerrahi tedavide en sık kullanılan yöntem bimedial iç rektus geriletmesidir (6). Buna ek olarak, bimedial Faden sütürü konulması (Fd), tek taraflı iç rektus geriletmesi ve dış rektus rezeksiyon cerrahisi uygulanabilmektedir. Bimedial geriletme genellikle geniş ve stabil açılı olgulara uygulanırken; bimedial Fd ise değişken açılı olgulara yapılmaktadır. Cerrahi tedavide ise en sık kullanılan iki yöntem bimedial Fd ve bimedial geriletmedir (7-12).

Bu çalışmanın amacı, bu cerrahilerin sonuçlarının hangi faktörlere bağlı değiştiğini incelemek ve uygulanan bimedial geriletme ve bimedial Fd yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız için Trakya Üniversitesi etik kurulundan 'infantil Ezotropyalı Olgularda Bimedial İç Rektus Geriletme ve Faden Cerrahilerinin Karşılaştırılması' başlığı "TÜTF-BAEK 2015/104" protokol numarası ile onay alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışmada Helsinki deklarasyonu ilkeleri uygulandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Şaşılık Birimi'ne Mayıs 1989-Mart 2014 yılları arasında başvurmuş infantil ET tanısı ile cerrahi tedavi uygulanmış 106 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Dahil edilme kriterleri; ilk altı ayda kaymanın ortaya çıkması, abdüksiyon kısıtlılığı, çapraz fiksasyon, sıklıkla değişken ve geniş bir kaymanın bulunması, manifest ve/veya latent nistagmus, DVD ve AOKH gibi patolojilerin olmasıdır.

Geç başlayan ET, altıncı sinir paralizisi nedeniyle ET'si olanlar, Duane Retraksiyon Sendromu olan olgular, infantil ET dışında oküler veya nörolojik bir hastalığı olanlar, postop altı aydan daha kısa takip süresi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyatlar iki farklı hekim tarafından uygulandı. Bimedial geriletme açısı stabil olan olgulara yapılırken; bimedial Fd ise değişken açılı olgulara yapıldı. Farklı zamanlarda yapılan en az iki muayene sonrası olguların kayma miktarları tam olarak saptanarak kayma açıları stabil veya değişken olarak değerlendirildi. Her iki teknikte de 3 Δ karşılık 1mm geriletme olması temel alındı. Bimedial geriletmede olgulara 4-6.5 mm arasında geriletme uygulanırken; bimedial Fd operasyonunda 11.5-13.50 mm arasında Faden sütürü kullanıldı.

Ameliyat öncesi ve sonrası tüm kontrollerde görme keskinlikleri, refraksiyon değerleri ölçüldü. Görme keskinliği için okul yaşındaki çocuklarda harf eşelleri, okul öncesi çocuklarda E Eşeli kullanılırken E eşelini de tarifleyemeyen daha küçük çocuklarda obje takibi ile fiksasyon tercihinine bakıldı. Yakın ve uzakta, primer pozisyonda, tashihi ve tashihsiz olarak prizma kapama testi ile kayma dereceleri ölçüldü. Uyumsuz küçük çocuklarda Krinsky testi kullanıldı.

Kayma tipleri, çapraz fiksasyon varlığı, dokuz ana bakış pozisyonunda göz hareketleri, baş pozisyonu, AOKH, DVD, nistagmus varlığı değerlendirildi. Çapraz fiksasyon olgunun her iki gözünü alterne edebilmesi ile saptanırken; AOKH adduksiyonda pupillanın horizontal hattan yukarıya doğru sapma miktarına göre belirlendi. Bagolini ve Worth 4 nokta testi ile füzyon değerlendirildi. Bagolini camları kullanılarak olgunun çarpı görmesi istenirken; Worth 4 nokta testinde ise biri kırmızı biri yeşil camları takması ve dört noktayı tariflemesi istendi. Titmus testi ile stereopsis düzeyleri değerlendirildi. Bu testte olgu polarize bir gözlük takarak sineği kanadını tutması değerlendirildi. Bu değer 2000 sn/ark'tır.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA)

programı kullanılarak yapıldı. Sürekli (nicel) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişken sayı (n) ve oran (%) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analiz yöntemleri ile değerlendirildi ve normal dağılıma uygun olduğu için parametrik testler kullanıldı. Niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nitel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Ki-Kare analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 106 olgunun 55'i (%51.9) erkek, 51'i (%48.1) kadındı. Bimedial geriletme yapılan 48 (%45.3) olgunun yaş ortalaması 59.8 ± 49.7 ay; bimedial Fd yapılan 58 (%54.7) olgunun yaş ortalaması 45.7 ± 44.5 ay idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında p değeri 0.04 bulundu ve bu değer istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi. Gruplardaki erkek, kadın oranları ile başvuru yaşı, operasyona kadar geçen süre ve operasyon yaşı ile ilgili detaylar tablo 1 de verildi.

Tablo 1. Olguların erkek, kadın sayıları ile başvuru yaşları, takip süreleri, operasyon yaşları ve operasyona kadar geçen süreleri

		Olgu sayısı (n)	Başvuru yaşı	Operasyon yaşı	Operasyona kadar geçen süre
Bimedial geriletme	Erkek	19	59.8±49.7 ay	82.5±48.5 ay	22.7±23.2 ay
	Kadın	29			
Bimedial Fd	Erkek	36	45.7±44.5 ay	68.5±39.8 ay	22.9±17.4 ay
	Kadın	22			

Kayma değerleri kıyaslandığında bimedial geriletme grubunda preoperatif (preop) yakında 41.76 ± 17.12 Δ, uzakta 40.45 ± 16.92 Δ olarak saptandı. Bimedial Fd grubunda preop yakında 39.65 ± 12.63 Δ, uzakta 37.00 ± 14.72 Δ kayma mevcuttu. Bimedial geriletme grubunda postop yakında 5.69 ± 9.25 Δ, uzakta 4.84 ± 9.32 Δ kayma vardı. Bimedial Fd grubunun postop ise yakında 4.63 ± 7.93 Δ, uzakta 3.51 ± 7.57 Δ kayma mevcuttu. Tüm olguların preop ve postop kayma ölçümleri ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 2'de verildi.

Bimedial geriletme grubunda 15 (%31.3) olguda OF sağlanırken; 18 (%37.5) olguda MT, 10 (%20.8) olguda ET, beş (%6.3) olguda XT görüldü. Bimedial Fd grubunda 15 (%25.9) olguda OF sağlanırken; 27 (%46.5) olguda MT, sekiz (%13.8) olguda ET, sekiz (%13.8) olguda XT görüldü. 10 Δ'den küçük kayma açısı bulunan olgular ameliyat sonrası dönemde cerrahi olarak başarılı değerlendirildi. Bimedial geriletme grubunda cerrahi başarı oranı %68.8 (n:33) iken bimedial Fd grubunda bu oran %72.4 (n:42)'tü. Her iki gruptaki olguların postop dönemdeki yakın ve uzaktaki kayma miktarları, kayma tipleri ve cerrahi başarı oranları birbiri ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (p yakın=0.651, p uzak=0.460, p OF=0.540, p MT=0.348, p ET=0.337, p XT=0.643, p başarı=0.680). Postop dönemde olan kayma tipleri ile cerrahi başarı oranları ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 3'te verildi.

Bu iki grup infantil ET'ye eşlik eden durumlar açısından

karşılaştırıldığında ilk yapılan muayenede alternasyon bimedial geriletmede %91.7 (n:44) iken; bimedial Fd de ise %72.4 (n:42) 'tü. Bu oranlar baş pozisyonu açısından bimedial geriletme grubunda %6.3 (n:3), bimedial Fd grubunda %17.2 (n:10) idi. Nistagmus oranı, bimedial geriletme grubunda %8.3 (n:4), bimedial Fd grubunda %24.1 (n:14)'di.

Vertikal yönde olan kaymalardan olan DVD bimedial geriletmede %25 (n:12), bimedial Fd grubunda %8.6 (n:5) iken; AOKH bimedial geriletme grubunda %60.4 (n:29), bimedial Fd grubunda %56.9 (n:33) oranında görüldü. Binokülerite değerlendirildiğinde füzyon bimedial geriletmede %4.1 (n:2), bimedial Fd grubunda %12.1 (n:7) idi. Stereopsis oranı bimedial geriletme grubunda %4.1 (n:2), bimedial Fd grubunda %1.7 (n:1) olarak bulundu. İlk muayenede ambliyopi ise bimedial geriletme grubunda %22.9 (n:11), bimedial Fd grubunda %22.4 (n:13)'tü.

Olguların son yapılan muayenelerinde, alternasyon bimedial geriletme grubunda %54.2 (n:26), bimedial Fd grubunda %34.5 (n:20) oranında görüldü. Baş pozisyonu açısından bu oranlar bimedial geriletme grubunda %2.1 (n:1), bimedial Fd grubunda %5.2 (n:3) idi. Nistagmus bimedial geriletme grubunda %4.2 (n:2), bimedial Fd grubunda %10.3 (n:6)'tü.

DVD bimedial geriletme grubunda %41.7 (n:20) iken; bimedial Fd grubunda %20.7 (n:12)'ydi. AOKH ise son yapılan muayenede bimedial geriletme grubunda %37.5

(n:18), bimedial Fd grubunda %25.9 (n:15) idi. Füzyon son yapılan muayenede bimedial geriletmede %39.6 (n:19), bimedial Fd grubunda %65.5 (n:38) oranında görüldü. Stereopsis ise bimedial geriletme grubunda %20.8, bimedial Fd grubunda %24.1 oranında görüldü. Ambliopi ise bimedial geriletme grubunda (n:10) %14.6,

bimedial Fd grubunda %22.4 (n.14) oranında görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında son muayene sonrası alternasyon, DVD ve füzyon açısından aralarında anlamlı fark varken; baş pozisyonu, nistagmus, AOKH, stereopsis ve ambliopi açısından aralarında anlamlı fark yoktu.

Tablo 2: Olguların preop ve postop yakın ve uzak kaymalarındaki değişiklikler

	Bimedial geriletme	Bimedial Fd	P değeri
Preop	Yakın Kayma:41.76±17.12 Δ	Yakın Kayma:39.65±12.63 Δ	0.692
	Uzak Kayma:40.45±16.92 Δ	Uzak Kayma:37.00±14.72 Δ	0.361
Postop	Yakın Kayma:5.69±9.25 Δ	Yakın Kayma:4.63±7.93 Δ	0.651
	Uzak Kayma:4.84±9.32 Δ	Uzak Kayma:3.51±7.57 Δ	0.460

Tablo 3. Olguların OF, MT, ET, XT ile cerrahi başarı oranları

	Bimedial geriletme (n)	Bimedial Fd (n)	p değeri
Ortoforya	15	15	0.540
Mikrotropya	18	27	0.348
Ezotropya	10	8	0.337
Ekzotropya	5	8	0.643
Cerrahi başarı	33	42	0.680

Tablo 4. Olgulardaki alternasyon, baş pozisyonu, nistagmus, DVD, AOKH, füzyon, stereopsis ve ambliopi değişimi

	Bimedial geriletme (n)	Bimedial Fd (n)	p değeri
Alternasyon	İlk Muayene:44	İlk Muayene:42	0.012
	Son Muayene:26	Son Muayene:20	0.042
Baş Pozisyonu	İlk Muayene:3	İlk Muayene:10	0.086
	Son Muayene:1	Son Muayene:3	0.406
Nistagmus	İlk Muayene:4	İlk Muayene:14	0.031
	Son Muayene:2	Son Muayene:6	0.231
DVD	İlk Muayene:12	İlk Muayene:5	0.022
	Son Muayene:20	Son Muayene:12	0.019
AOKH	İlk Muayene:29	İlk Muayene:33	0.714
	Son Muayene:18	Son Muayene:15	0.198
Füzyon	İlk Muayene:2	İlk Muayene: 7	0.062
	Son Muayene:19	Son Muayene:38	0.018
Steropsis	İlk Muayene:2	İlk Muayene:1	0.688
	Son Muayene:10	Son Muayene:14	0.830
Ambliopi	İlk Muayene:11	İlk Muayene:13	0.109
	Son Muayene:7	Son Muayene:13	0.360

*Pearson Ki-Kare testi

Tartışma

Bu çalışmada toplumdaki şaşılığın önemli bir kısmını oluşturan infantil ET' de iki farklı cerrahi teknik kullanıldı ve çoğunlukla farklı iki ameliyat tekniğinin benzer sonuçlar verdiği izlendi. Operasyon sonrası kayma açıları ve kayma tipleri, başarı oranları, baş pozisyonları, nistagmus, AOKH, stereopsis ve ambliopi açısından aralarında anlamlı fark yokken; sadece bimedial Fd DVD'nin düzeltilmesi açısından istatistiksel olarak bimedial geriletmeden daha başarılı bulundu.

İnfantil ET'de literatürde farklı başvuru yaşları olup genellikle geç başvuru yaşı oranları bildirilmiştir (13,14). Cerrahinin yapılacağı yaş ise tartışmaların sık olduğu konulardan biridir. Genel görüş cerrahinin erken yaşta yapılması ile ilgilidir (4,15). Yalnız erken dönem de yapılan cerrahiye rağmen füzyon ve ince stereopsisin olamayacağını belirten yayınlar da mevcuttur (16,17). Çalışmamızda operasyon yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olsa da başarı oranları açısından anlamlı bir fark görülmedi. Operasyon yaşları arasındaki fark bimedial geriletme uygulanan olguların bimedial Fd grubuna göre geç başvurusundan kaynaklandığı düşünüldü.

İnfantil ET' de kayma miktarı sıklıkla 30 Δ üzeridir. Akomodatif komponent yoktur. Kayma miktarı diğer şaşılık tiplerine göre daha büyüktür (1,13). Çalışmamızda her iki grupta da uzak ve yakın kaymalar karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi.

İnfantil ET' de başarı preop kayma miktarı, operasyonun hangi yaşta yapıldığı, hangi tür cerrahi yapıldığı ve ambliyopi mevcudiyeti gibi pek çok nedenden etkilenmekte olup %45 ile %80 arasında değişkenlik göstermektedir (16,18). Çalışmamızda başarı oranı bimedial geriletmede %68.8 (33 olgu) iken; bimedial Fd grubunda %72.4 (42 olgu) idi. Tüm dünyada infantil ET için yapılan en sık cerrahi hala bimedial geriletmedir (19). Çalışmamızda da başarı açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüş olup ameliyat tekniği açısından daha kolay olan bimedial geriletmenin, bimedial Fd'na kıyasla tercih edilmesini açıklamaktadır.

Bu olgularda sıklıkla fiksasyon primer pozisyonda alternan olarak izlenir. Bazen de yan bakışta çapraz fiksasyon izlenmektedir (4). Mumcuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada %89.2 oranında alternasyon izlenmiştir (17). Çalışmamızda ise ilk ve preop muayenelerde yüksek oranlarda alternasyon görülmekle birlikte son muayenelerde her iki grupta da zamanla alternasyonun azaldığı görüldü. Aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu fark ilk muayenede bimedial geriletme grubunda daha fazla alternasyonun olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Zamanla her iki grupta da alternasyonun azalması ise yapılan cerrahilerin başarılı olması sonucu OF sayısının artması ile ilgili olabilir.

Anormal baş pozisyon oranları literatürde geniş bir spektrumda olup Lang %70 oranında anormal baş pozisyonu olduğunu gözlemlemiştir (20). De Decker ve ark. ise %2

gibi çok düşük bir oranda olduğunu bildirmiştir (21). Çalışmamızda bu iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Yapılan bu iki cerrahi çeşidinin de anormal baş pozisyonun düzelmesinde benzer etkilere sahip olduğu düşünüldü.

gibi çok düşük bir oranda olduğunu bildirmiştir (21). Çalışmamızda bu iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Yapılan bu iki cerrahi çeşidinin de anormal baş pozisyonun düzelmesinde benzer etkilere sahip olduğu düşünüldü.

Disosiyte vertikal deviasyonu, infantil ET'de sıklıkla iki yaşından sonra görülmekte ve etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (22). Von Noorden DVD sıklığını % 51 bulurken; Hiles ve ark. %76 oranında bulmuştur (2,23). Çalışmamızda bimedial geriletme ve bimedial Fd karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlıydı. Bu fark bimedial Fd'ın DVD 'yi düzeltici etkisinin daha fazla olduğunu ve DVD'li olgularda daha fazla uygulanabileceğini göstermektedir.

Alt oblik kas hiperfonksiyonu en sık infantil ET'de görülür (22,24). Hiles ve ark. AOKH'nun genellikle 2 yaşında meydana geldiğini söylemektedir (23). Von Noorden çalışmasında %68 oranında AOKH izlerken; Hiles ve ark. ise çalışmasında ise %78 oranında gözlemlemiştir (4,23). Bimedial geriletme ve bimedial Fd karşılaştırıldığında aralarındaki fark çalışmamızda anlamlı bulunmadı. Alt oblik kas hiperfonksiyonu olgu sayısının her iki grupta da giderek azalması gerçekleştirilen horizontal kas cerrahilerin vertikal kayma miktarlarını azalttığını ve AOKH düzelmesinde benzer etkilere sahip olduklarını göstermektedir.

İnfantil ET'de görülen nistagmus genellikle horizontaldir (2). Von Noorden çalışmasında %25 oranında nistagmus tespit etmiştir (22). Hiles ve ark. ise %30 oranında nistagmus tespit etmiş olup ilk 10 yıl içinde nistagmusun kaybolma eğilimi gösterdiğini bulmuştur (23). Çalışmamızda iki cerrahi karşılaştırıldığında ise nistagmusun kaybolması açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı görüldü.

İnfantil ET' de Worth'e göre füzyon yeteneği doğuştan olmamaktadır. Bu nedenle infantil ET' de normal binoküler görme gelişim olmayacaktır (2). Buna karşılık, Costenbader 16 aylık bir olguyu ameliyat etmiş ve başarı sağladığını ve bu olguda Worth testinde füzyon geliştiğini bildirmiştir. Bu sayede infantil ET' de erken dönemde cerrahi müdahale ile başarı ve binoküler görme gelişiminin olabileceği ilk olguyu literatüre kazandırmıştır (25). Birch ise altıncı ayda ameliyat olan olguların %78'inde, 7-12 ay arası ameliyat olan olguların ise %61'inde periferik füzyon geliştiğini tespit etmiştir (6). Öner ve ark. ise çalışmasında olguları iki gruba ayırmıştır (24). Erken önem cerrahi grubu 24 aydan önce ameliyat olan olgulardan oluşurken bunların %35'inde füzyon gelişmiştir. Geç dönem cerrahi grubu ise 24 aydan sonra ameliyat yaptıkları olgu grubu olup %27'sinde füzyon gelişmiştir (24). Çalışmamızda ise ilk yapılan muayenede füzyon bimedial geriletme grubunda iki (%4.1), bimedial Fd grubunda yedi (%12.1) olguda görülürken;

son yapılan muayenede bimedial geriletme grubunda 19 (%39.6), bimedial Fd grubunda 38 (%65.5) olguda füzyon görüldü. Son muayenelerinde bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu fark, her ne kadar her iki grupta geç dönemde cerrahi geçirmiş olsa bile, bimedial Fd grubunun daha önce cerrahi geçirmesine ve daha uzun süre takip edilmesine dayandırıldı.

Çalışmamızda her iki grupta da ilk muayenede füzyon oranı düşüktü. Bu durumun, küçük çocuklarda füzyon muayenesinin zor yapılmasına bağlı olabileceğini düşündürdü. Son yapılan muayenede ise bariz bir biçimde füzyon oranının artması yapılan ameliyatlara ve ameliyat dışı tedavilerin etkili olması ile ilişkilendirildi. Ayrıca çocukların büyümesi ile füzyon muayenesinin daha sağlıklı yapılabilmesi de bunu desteklemiştir.

Literatürde erken dönemde yapılan operasyonlar neticesinde bu kayma tipinde stereopsisin daha iyi olduğu saptanmıştır (26). Bununla birlikte bazı çalışmalarda erken dönemde ameliyat yapılsa bile en iyi sonucun monofiksasyon sendromu ve periferik füzyon olabileceği, bifoveal füzyon ve ince stereopsisin imkansız olduğunu bildirmiştir (27). Öner ve ark. çalışmasında %1.8 oranında stereopsis bulurken; Mumcuoğlu ve ark. ise çalışmasında %16.21 oranında stereopsis bulmuştur (17,24). Çalışmamızda ise ilk yapılan muayenede stereopsis bimedial geriletme grubunda iki (%4.1), bimedial Fd grubunda bir (%1.7) olguda görülmüştür. Yapılan son muayenede ise bimedial geriletme grubunda 10 (%20.8), bimedial Fd grubunda 14 (%24.1) olguda stereopsis görülmüştür. Bu iki grup incelendiğinde stereopsis açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Bimedial geriletme ve bimedial Fd arasında füzyon bakımından anlamlı Son muayenelerinde bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu fark, her ne kadar her iki grupta geç dönemde cerrahi geçirmiş olsa bile, bimedial Fd grubunun daha önce cerrahi geçirmesine ve daha uzun süre takip edilmesine dayandırıldı.

Çalışmamızda her iki grupta da ilk muayenede füzyon oranı düşüktü. Bu durumun, küçük çocuklarda füzyon muayenesinin zor yapılmasına bağlı olabileceğini düşündürdü. Son yapılan muayenede ise bariz bir biçimde füzyon oranının artması yapılan ameliyatlara ve ameliyat dışı tedavilerin etkili olması ile ilişkilendirildi. Ayrıca çocukların büyümesi ile füzyon muayenesinin daha sağlıklı yapılabilmesi de bunu desteklemiştir.

Literatürde erken dönemde yapılan operasyonlar neticesinde bu kayma tipinde stereopsisin daha iyi olduğu saptanmıştır (26). Bununla birlikte bazı çalışmalarda erken dönemde ameliyat yapılsa bile en iyi sonucun monofiksasyon sendromu ve periferik füzyon olabileceği, bifoveal füzyon ve ince stereopsisin imkansız olduğunu bildirmiştir (27). Öner ve ark. çalışmasında %1.8 oranında stereopsis bulurken; Mumcuoğlu ve ark. ise çalışmasında %16.21 oranında stereopsis bulmuştur (17,24). Çalışmamızda ise ilk yapılan muayenede stereopsis bimedial geriletme grubunda iki (%4.1), bimedial Fd grubunda bir (%1.7)

olguda görülmüştür. Yapılan son muayenede ise bimedial geriletme grubunda 10 (%20.8), bimedial Fd grubunda 14 (%24.1) olguda stereopsis görülmüştür. Bu iki grup incelendiğinde stereopsis açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Bimedial geriletme ve bimedial Fd arasında füzyon bakımından anlamlı fark olsa da stereopsis bakımından anlamlı fark olmaması bu iki grupta geç dönemde ameliyat edilmelerinden dolayı belli bir süreden sonra stereopsis gelişiminin benzer olacağını göstermektedir. Bununla birlikte stereopsis muayenesinin daha sağlıklı yapılabilmesi ve yapılan cerrahiler ile ek tedaviler stereopsis oranlarının artmasını sağlamıştır.

İnfantil ET'nin asıl tedavisi cerrahidir. Cerrahi dışında ise en başta gelen ambliyopinin tedavisidir (28). Bu sebeple olgularda ambliyopi mevcudiyeti araştırılmalı ve cerrahi öncesi tedavi edilmeye başlanmalı uygun gözlük reçetesi verilmeli kapama başlanmalıdır. Ambliyopi teşhis ve tedavisi başlanmadan ameliyat edilen olgularda fiksasyon tercihi zorlaşacağından ambliyopi teşhisi de daha zor olabilmektedir. Buna ilaveten ameliyat yapıldığı için bazı ebeveynler tedavinin bittiğini düşünerek takiplere çocuklarını getiremeyebilir. Bu yüzden cerrahi operasyondan önce ambliyopi teşhis ve tedavisi çok önemlidir (29). İnfantil ET'de ambliyopi oranını Von Noorden %35 olarak bulmuştur (4). Çalışmamızda son muayenelerinde ise bimedial geriletme grubunda yedi (%14.6), bimedial Fd grubunda 13 (%22.4) olguda görüldü. İki grup karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark yoktu. Ambliyopi oranının giderek azalması, yapılan kapama ve gözlük tedavilerinin etkin olmasına bağlıdır. Ambliyopinin düzeltilmesi açısından ise bu iki grup benzer etkilere sahipti.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı. İlk olarak her iki grupta geç dönemde ameliyat oldukları için erken dönem cerrahi sonuçları değerlendirilmedi. İkinci olarak nistagmus sadece var olup olmaması açısından değerlendirilmiş olup alt türleri olan latent ve manifest nistagmus türleri açısından değerlendirilmedi. Son olarak stereopsis mevcut en düşük seviye olan sinek testi ile değerlendirilmiş olup daha yüksek değerlerdeki stereopsis değerlendirilmedi.

Sonuç olarak; çocukluk dönemindeki şaşılıkların en fazla görülen tipi olan infantil ET'nin tedavisinde ambliyopi düzeltilmeli ve cerrahi yapılmalıdır. Cerrahi olarak en fazla bimedial geriletmenin yapıldığı bu şaşılık grubunda bimedial Fd ise başka bir tercih olabilmektedir. Bu iki cerrahi tip karşılaştırıldığında başarı, konsektif XT gelişimi ile reoperasyon açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur. Alternasyon ve füzyon oluşumu açısından her ne kadar bimedial Fd grubu daha iyi olsa da bu durum bimedial Fd grubunda ilk muayenede alternasyonun daha fazla olması ile bimedial Fd grubunun daha önce cerrahi geçirmesi ile ilişkilidir. Sadece DVD'yi düzeltici etki bimedial Fd grubunda daha iyidir

Kaynaklar

- 1.Calis F, Atilla H, Kiziltunc PB, Alay C. Brain abnormalities in infantile esotropia as predictor for consecutive exotropia. *Strabismus*. 2019;11:199-204.
- 2.Von Noorden GK. *Binocular vision and ocular motility*. 6th ed. St. Louis. CV Mosby Co 2002;p.320-36.
- 3.Lee HJ, Kim JA, Kim SJ, Yu YS. Relation between preoperative hyperopia and surgical outcome in infantile esotropia. *Int J Ophthalmol*. 2018;11:1963-67.
- 4.Von Noorden GK. A reassessment of infantile esotropia (XLIV Edward Jackson Memorial Lecture). *Am J Ophthalmol*. 1988;105:1-10.
- 5.Magli A, Carelli R, Chiariello Vecchio E, Esposito F, Rombetto L, et al. Essential infantile esotropia with inferior oblique hyperfunction:long term follow-up of 6 muscles approach. *Int J Ophthalmol*. 2016;11:1802-07.
- 6.Nelson LB, Calhoun JH, Simon JW, Wilson T, Harley RD. Surgical management of large angle congenital esotropia. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:380-3.
- 7.Weakley DR, Parks MM. Results from 7 mm bilateral recessions of the medial rectus muscles for congenital esotropia. *Ophthalmic Surg*. 1990;21:827-30.
- 8.Happe W. Long term results after bimedial posterior fixation sutures for infantile esotropia. *Strabismus* 1997;5:117-24.
- 9.Graf M, Gerlach T,Borchert O, Lorenz B. Bilateral medial rectus recession with posterior fixation suture for large infantile esotropia. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;1:987-94.
- 10.Simonsz HJ, Kolling GH. Best age for surgery for infantile esotropia. *Eur J Pediatr Neurol*. 2011;15:205-8.
- 11.Ghali MA. Bimedial rectus muscle elongation versus bimedial rectus muscle recession for the surgical treatment of large-angle infantile esotropia. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1877-81.
- 12.Badawi N, Ismail AT. Comparative study of Y-Split recession versus Faden Technique for management of infantile esotropia in Egyptians. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3408614.
- 13.Kargı ŞH, Koç F, Özal H, Fırat E. İnfantil ezotropyada klinik özellikler ve tedavisinde simetrik cerrahi ve tek taraflı geriletme-kısaltma sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2001;10:222-9.
- 14.Singh A, Parihar JKS, Mishra SK, Maggon R, Badhani A. Outcome of early surgery in infantile esotropia:Our experience in tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India*. 2017;4:129-33.
- 15.Wan MJ, Chiu H, Shah AS,Hunter DG. Long-term surgical outcomes for large-angle infantile esotropia. *Am J Ophthalmol*. 2018;5:155-9.
- 16.Helveston EM, Ellis FD, Plager DA, Miller KK. Early surgery for essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990;5-6(3):115-8;discussion 119.
- 17.Mumcuoğlu T, Akay F, Hürmeriç V, Ceyhan D, Mutlu FM, Altınsoy Hİ. İnfantil ezotropyaya nedeniyle iki taraflı iç rektus kası geriletmesinin geç sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2008;17:21-26.
- 18.Magli A, Rombetto L, Matarazzo F, Carelli R. Infantile esotropia:risk factors associated with reoperation. *Clin Ophthalmol*. 2016; 1:2079-83.
- 19.Rajawi Z, Sabbaghi H, Torkian P, Behradfar N, Yaseri M, Feizi M et al. The relationship between abduction deficit and reoperation among patients with infantile esotropia. *Int J Ophthalmol*. 2018;11:478-83.
- 20.Lang J. Congenital or infantile strabismus. *Ophthalmologica*. 1967;154:201-8.
- 21.De Decker W, Dannheim-de Decker E. Neglected constrained head posture in early childhood strabismus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1999;8:95-8.
- 22.Von Noorden GK. Bowman Lecture. Current concepts of infantile esotropia. *Eye (Lond)*. 1988;2:343-57.
- 23.Hiles DA, Watson BA, Biglan AW. Characteristics of infantile esotropia following early bimedial rectus recession. *Arch Ophthalmol*. 1980;4:697-703.
- 24.Öner FH, Özden G, Berk AT. İnfantil ezotropyada cerrahi tedavi sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2003;12:15-20.
- 25.Costenbader FD. Factors in the cure of squint, in Allen JH(ed):*Strabismus Ophthalmologic Symposium 2*.St Louis, CV Mosby Co, 1958, pp325-353.
- 26.Hug D. Management of infantile esotropia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;7:371-4.
- 27.O'Keefe M, Abdulla N, Roger B, Lanigan B. Binocular function and amblyopia after early surgery in infantile esotropia. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;1:461-2.
- 28.Aydemir O, Aydoğan S. İnfantil ezotropyaya tedavisinde bimedial hang-back geriletme tekniği ile yapılan ameliyat sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2007;16:246-50.
- 29.Weakley DR, Holland DR. Effect of ongoing treatment of amblyopia on surgical outcome in esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997; 9-1:275-8.

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Şekeri Düzeyi ile Kan Kültür Pozitifliği Arasındaki İlişki: Prospektif Gözlemsel Bir Çalışma

Association Between Blood Glucose Level and Blood Culture Positivity in Intensive Care Unit: Prospective Observational Study

Süleyman Yıldırım¹, Hüseyin O. Yılmaz², Yusuf Dumaz³, Cenk Kıraklı^{1,4}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Muğla, Türkiye

³Hakkari Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Hakkari, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yoğun bakım ünitesindeki ölümlerin en önemli nedenlerinden birisi sepsistir. Tedavi başlangıcında antibiyotikler empirik olarak seçilir, daha sonra kültür sonuçlarına ve tedavi cevabına göre antibiyotik tedavisi değiştirilir. Kritik hastalarda kültür pozitifliği ile ilişkili faktörler önemli bir konudur. Bu nedenle, çalışmamızda kan kültürü pozitifliği ile ilişkili faktörler, özellikle de kan kültürü örneklemesi sırasındaki kan glukoz seviyesi ile kan kültürü arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ekim 2017 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Kan kültürleri, hastanın iki ayrı vücut bölgesinden steril koşullar altında alınmıştır. Yatak başı kan şekeri ölçüm cihazı ile eş zamanlı kan glukoz düzeyi ölçülmüş ve iki ölçümün ortalaması alınmıştır. Kan kültürü pozitifliğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için multivariate regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 174 hastanın 53'ünde (%30,5) kan kültürü pozitifliği saptanmıştır. Kan kültürü pozitif olan hastalarda kan glukoz düzeyi kan kültürü negatif hastalardan daha yüksek saptanmıştır (ortanca 195 mg/dL vs. 156 mg/dL, p=0.005). Santral venöz kateteri olanlar, diabetes mellitus (DM) tanısı olanlar, eş zamanlı vazopressör tedavi ve antibiyotik tedavisi alanlarda kültür pozitifliği daha sık saptanmıştır. Multivariate regresyon analizinde sadece DM varlığı kültür pozitifliği için risk faktörü olarak bulunmuştur (OR:5,63, %95 CI 1,99-15,91, p=0,001)

Sonuç: Kan kültürü pozitif olan hastalarda kan glukoz düzeyi, kültür negatif hastalara göre daha yüksek olsa da multivariate analizde kan glukoz düzeyi yüksekliği, kültür pozitifliği için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Sadece DM varlığı kan kültürü pozitifliği için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum kontrolsüz diyabetten kaynaklanmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü; kan glukoz düzeyi; yoğun bakım ünitesi; diabetes mellitus

ABSTRACT

Aim: Sepsis is one of the major causes of death in intensive care unit. Initially, antibiotics are chosen empirically, then modified based on culture results or response to initial therapy. Factors associated with culture positivity in critically ill patients are an important issue. Therefore, in our study, it was aimed to examine the factors associated with blood culture positivity, especially the relationship between blood glucose level during blood culture sampling and blood culture.

Material and Methods: Between October 1, 2017 and January 1, 2018, at University of Health Sciences Turkey, İzmir School of Medicine, Dr. Suat Seren Chest Disease and Surgery Training and Research Hospital, Intensive Care Unit. Blood cultures were taken from two different sites of the patients under sterile conditions. The blood glucose level was measured simultaneously with a bedside blood glucose meter and the average of the two measurements was taken. Multivariate regression analysis was used to determine the factors that associated with blood culture positivity.

Results: A total of 174 patients were enrolled into the study, blood culture positivity was detected in 53 (30.5%) patients. Blood glucose levels were found to be higher in patients with positive blood cultures than in patients with negative blood cultures (median 195 mg/dL vs. 156 mg/dL, p=0.005). Culture positivity was found more frequently in those with central venous catheters, diabetes mellitus (DM), and those receiving concurrent vasopressor and antibiotic treatment. In the multivariate regression analysis, only the presence of DM was found to be a risk factor for culture positivity (OR 5.63, 95% CI 1.99-15.91, p=0.001).

Conclusion: Although blood glucose level was higher in patients with positive blood culture than in culture negative patients, high blood glucose level was not found as a risk factor for culture positivity in multivariate analysis. Only the presence of DM was found to be a risk factor for blood culture positivity. This may have resulted from uncontrolled DM

Keywords: Blood culture; blood glucose; intensive care unit; diabetes mellitus

Giriş

Sepsis, yoğun bakımlarda ölüme yol açan nedenlerin başında gelmektedir ve uygun antibiyotik seçimi tedavinin en önemli parçalarından birisidir (1). Kan kültürü, sepsis hastalarında antibiyotik tedavisinin seçiminde ve tedavinin düzenlenmesinde önemli laboratuvar tetkiklerinden birisidir (2). Kan kültürü, sepsis hastalarında önemli bir tanısal araç olsa da, sepsis düşünülen hastaların %40 ile %50'sinde kültür pozitifliği tespit edilememektedir (3–5). Bu yüzden kan kültürü pozitifliğini etkileyen faktörler, yoğun bakım pratiğinde klinisyenler için önemli bir konudur.

Daha önceki çalışmalarda, yüksek ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), yüksek basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru (Simplified Acute Physiology Score-2, SAPS-2), karaciğer yetmezliği, artmış prokalsitonin düzeyi, antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter (SVK) varlığı ve eşlik eden hastalıklar kan kültürü pozitifliği ile ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (6–9).

Hiperglisemi yoğun bakım ünitesinde sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisidir ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (10–12). Sepsis hastalarında hiperglisemi, hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur ve artmış mortalite ile ilişkilidir (13,14). Cerrahi hastalarında yapılan çalışmalarda postoperatif hiperglisemi artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (15,16). Hipergliseminin enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi cerrahi yoğun bakım hasta grubunda iyi araştırılmış bir konu iken, medikal yoğun bakım hastalarında bu durum hakkında yeterli veri yoktur. Medikal yoğun bakım hastalarında, hiperglisemi ile kan kültürü pozitifliği arasındaki ilişkinin aydınlatılmasının potansiyel klinik etkileri olacaktır. Hiperglisemi ile kan kültürü arasında bir ilişkinin gösterilmesi durumunda sepsis hastalarında glisemik kontrol hedeflerinde değişiklikler yapılması gerekebilecektir.

Bu çalışmanın birincil amacı, kan glukoz düzeyi ile kan kültürü pozitifliği arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Çalışmanın ikincil amacı kan kültürü pozitifliği ile ilişkili klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarının belirlenmesidir

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma için Sağlık Bilimler Üniversitesi (SBÜ), İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul karar numarası: 21.09.2017 13-18). Çalışmaya katılan gönüllülerden veya yasal sorumlularından bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmamız, 1 Ekim 2017 ve 1 Ocak 2018 tarihleri arasında, SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki, yılda ortalama 600 ila 700 hastanın tedavi gördüğü, 23 adet üçüncü basamak yoğun bakım yatağına sahip olan YBÜ'de gerçekleştirildi.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen, 18 yaş ve üzeri, kan kültürü alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan kan kültürü; ateş $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, antibiyotik tedavisi başlanmadan önce, antibiyotik tedavisi değiştirildikten sonra, enfeksiyonu düşündüren sistemik inflamatuvar belirteçlerde anlamlı derece artış (C reaktif protein, lökosit sayısı vb.) ve diğer sağlık kurumlarında sevk ile gelen

hastalardan herhangi birinin gerçekleşmesi halinde alındı. Yoğun bakımda 48 saatten daha kısa süre kalan hastalar ve yoğun bakıma yeniden yatışı yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kan kültürleri, hastaların iki ayrı vücut bölgesinden steril koşullar altında alındı ve eş zamanlı olarak yatak başı kan glukoz ölçüm cihazı ile kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Ölçülen iki glukoz değerinin ortalaması, hastanın eş zamanlı kan glukoz düzeyi olarak kaydedildi. Hastalardan ilk alınan kan kültürleri sonuçları çalışmaya dahil edildi, tekrarlayan kan kültürü örneklemeleri çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda hastaların demografik özellikleri, DM öyküsü, laboratuvar verileri, hastalık ağırlık skorları ve almış oldukları tedaviler kaydedildi.

Kan kültüründe tespit edilen mikroorganizmalar yüksek patojeniteye sahipse (*S. aureus*, *Enterococci*, *Pseudomonas spp.* vb.) kan kültürü pozitif olarak kabul edildi. Kan kültüründe *Staphylococci*, *Corynebacterium spp.* gibi koagülaz negatif mikroorganizmaların tespit edilmesi durumunda; her iki kültürde üreme olması ve enfeksiyon için yüksek ihtimal varlığında kan kültürü pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Devamlı değişkenlerin normal dağılımları Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kan kültürü pozitif ve negatif olan hastaların kategorik değişkenleri Ki-kare testi ile, devamlı değişkenleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kan kültürü pozitifliği ile bağımsız olarak ilişkili faktörlerin analizi için çok değişkenli lojistik regresyon (multivariate logistic regression) analizi kullanıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine, univariate analizde kan kültürü pozitifliği ile ilişkili faktörler ($p < 0,05$) ve klinik olarak kan kültürü pozitifliği ile ilişkili olabilecek faktörler dahil edildi. İlişkinin gücü, Odd Ratio (OR) ve %95 güven aralığı (%95 CI) ile hesaplandı. $p \leq 0,05$ değerleri tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Aynı analizler kültür pozitif hastalarda alt grup analizi olarak gram pozitif ve gram negatif mikroorganizma tespit edilen kültürlerde yapıldı. Kan kültüründe fungus üremesi olanlar bu analizlerin dışında bırakıldı.

Kan kültürü pozitifliği ile 28. günde mortalite arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Klinik değişkenler ve laboratuvar sonuçları ile 28. günde mortalite arasındaki ilişki için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 174 hasta dahil edildi. Hastaların 113'ü (%65) erkek ve hastaların ortalama yaşı $67,8 \pm 14,6$ yıldır. Hastaların 53'ünde (%30,5) kan kültürü pozitifliği tespit edildi. Kan kültürü negatif ve pozitif hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterildi.

Kan kültürü pozitif olan hastalarda kan glukoz düzeyi, kan kültürü negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (ortanca kan glukoz düzeyi 195 mg/dL vs. 156 mg/dL , $p = 0,005$). DM tanısı olanlarda, SVK'sı olanlarda ve eş zamanlı vazopressör ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda kültür pozitifliği olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık saptandı. Kan kültürü pozitif olan hastalar, daha yüksek

Tablo 1. Kan kültürü pozitif ve negatif hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	Kan Kültürü Sonuçları [†]			p değeri
	Kültür Negatif (n=121)	Kültür Pozitif (n= 53)	Toplam (n=174)	
Demografik Özellikler				
Yaş (yıl), ortanca (ÇAO)	69 (57-80)	71 (63-78)		0,311
Cinsiyet (erkek), n (%)	80 (66,1)	33 (62,3)	113 (64,9)	0,751
DM, n (%)	14 (11,6)	21 (39,6)	35 (20,1)	<0,001
Hastalık Ağırlık Skorları				
APACHE-2, ortanca (ÇAO)	18 (14-24)	19 (17-24)		0,294
SOFA, ortanca (ÇAO)	5 (3-7)	8 (5-9)		<0,001
Tedaviler				
Parenteral nütrisyon, n (%)	33 (27,3)	11 (20,8)	44 (25,3)	0,471
Antibiyotik kullanımı, n (%)	96 (79,3)	49 (92,5)	145 (83,3)	0,045
Vazopressör tedavi, n (%)	35 (28,9)	27 (50,9)	62 (35,6)	0,009
Steroidler, n (%)	36 (29,8)	21 (39,6)	57 (32,8)	0,271
İnsülin, n (%)	16 (13,2)	13 (24,5)	29 (16,7)	0,105
SVK varlığı, n (%)	29 (24,0)	27 (50,9)	56 (32,2)	0,001
Klinik Özellikler ve Laboratuvar Sonuçları, ortanca (ÇAO)				
Kan glukoz düzeyi, mg/dl	156 (116-196)	195 (147-250)		0,005
MAP, mmHg	75 (65-85)	67 (61-82)		0,043
Vücut sıcaklığı, °C	36,5 (36,3-36,8)	36,5 (36,3-37,6)		0,993
Solunum sayısı, soluk/dk	22 (18-28)	22 (18-28)		
Lökosit, x10 ⁹ /L	14,7 (10,5-21,9)	15 (10,9-22,4)		0,866
Hematokrit, %	31,6 (28,0-35,9)	29,1 (26,8-32,0)		0,010
Platelet, x10 ⁹ /L	234 (154-306)	212 (139-289)		0,210
MPV, fL	8,3 (7,6-9,2)	9,3 (8,2-10,1)		<0,001
Albümin, g/dL	2,7 (2,3-3,1)	2,5 (2,0-2,8)		0,006
Bilirubin, mg/dL	0,5 (0,3-0,9)	0,7 (0,4-1,1)		0,045
CRP, mg/L	15,3 (8,2-27,4)	14,9 (9,0-27,3)		0,880

APACHE-2, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-2; ÇAO, Çeyrekler Arası Oran; DM, Diabetes mellitus; MAP, Mean Arterial Pressure; MPV, Mean Platelet Volume; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SVK, Santral Venöz Kateter) Kategorik veriler sayı (%) olarak, devamlı değişkenler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak verilmiştir.

ortalama platelet hacmi (mean platelet volume, MPV) ve daha yüksek bilirubin düzeyine sahipken, bu hastaların platelet sayısı, albümin ve hematokrit düzeyi daha düşük bulundu. Ayrıca, kan kültür pozitifliği olan hastaların daha düşük ortalama arter basıncına ve daha yüksek SOFA skoruna sahip olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Yaş, cinsiyet, DM varlığı, eş zamanlı steroid ve antibiyotik kullanımı, SVK varlığı, kan glukoz düzeyi, hematokrit düzeyi, albümin düzeyi ve SOFA skoru ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Bilirubin düzeyi, platelet sayısı, ortalama arter basıncı ve vazopressör ilaç kullanımı gibi değişkenler SOFA skorlaması içerisinde yer aldığı için analize dahil edilmedi. Lojistik regresyon analizinde sadece DM varlığı kan kültürü pozitifliği ile ilişkili bulundu (OR 5,63, 95% CI 1,99-15,91, p=0,001) (Tablo 2).

Kan kültürü pozitifliği tespit edilen hastaların 23'ünde (%43) gram pozitif patojenler, 25'inde (%47) gram negatif patojenler ve 5'inde (%10) funguslar izole edildi. Ortanca kan glukoz düzeyi Gram negatif üreme saptanan hastalarda, gram pozitif üreme saptanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu (209 g/dL vs. 188 g/dL, p=0,722). Gram pozitif üreme tespit edilen hastalarda lökosit sayısı (ortanca, 17400 vs. 12400, p=0,04) ve albümin düzeyi (ortanca, 2,6 g/dL vs. 2,1 g/dL, p= 0,032) gram negatif üreme tespit edilen hastalardan daha yüksek bulundu. Ancak, lojistik regresyon analizinde bu faktörlerden hiçbiri gram boyama ile ilişkili bulunmadı (Tablo 3).

Çalışmaya katılan hastaların 28. günde mortalite oranı %51 olarak tespit edildi. Kültür pozitif hastalarda 28. günde mortalite oranı kültür negatif hastalara göre daha yüksek bulundu (%74 vs. %40, p<0,001). Lojistik regresyon analizinde SOFA skoru 28. günde mortalite için en güçlü gösterge olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda kan kültürü pozitiflik oranı %30,5 olarak daha önceki çalışmalarla benzer oranda bulunmuş olup bu durum merkezimizde bakteriyeminin tutarlı bir şekilde tespit edildiğini göstermektedir (5,6,17). Univariante analizde kan kültürü pozitif olan hastalarda eş zamanlı olarak kan glukoz düzeyi de yüksek olarak tespit edildi ancak bu durum multivariate analizde anlamını yitirdi. Saptanan bu durum hipergliseminin kan kültür pozitifliği için bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda kan kültürü pozitif olan hastalarda kan glukoz düzeyi yüksek olarak tespit edilse de kan glukoz düzeyinin kan kültür pozitifliği için bağımsız bir risk faktörü olmadığı tespit edildi. Yapılan çalışmalarda hiperglisemi cerrahi yoğun bakım hastalarında enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Järvelä ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yoğun bakımda takip edilen kardiyak cerrahi hastalarında, postoperatif tekrarlayan hipergliseminin, artmış enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Vasvani ve ark. tarafından akut lenfoblastik lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada, hiperglisemik hastaların enfeksiyöz komplikasyonlar için altı kat artmış riske sahip olduğu

söylenmiştir (18). Bu çalışma yoğun bakım hastalarında yapılmamış olsa da hipergliseminin, medikal hastalarda da enfeksiyöz komplikasyonlar için risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Medikal yoğun bakım hastalarında hiperglisemi ile enfeksiyöz komplikasyonlarında değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Yoğun bakımlarda sıkı glisemik kontrol (kan glukoz düzeyi 81-108 mg/dL olacak şekilde) ile konvansiyonel glisemik kontrolün (kan glukoz düzeyi <180 mg/dL olacak şekilde) karşılaştırıldığı NICE-SUGAR çalışmasında, sıkı glisemik kontrol ile konvansiyonel glisemik kontrol uygulanan hastalar arasında kan kültürü pozitifliği açısından bir farklılık saptanmamıştır (19). Ancak bu çalışma kan glukoz düzeyi ile kan kültür pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışma değildir. Kan glukoz düzeyi, konvansiyonel glisemik kontrol grubunda bile iyi kontrol altına alınmıştır ve bizim çalışmamızdaki ortalama glukoz düzeyinden daha düşüktür. Ayrıca, bu çalışmada konvansiyonel glisemik kontrol ile sıkı glisemik kontrol grupları karşılaştırılmıştır; bizim çalışmamızda daha güçlü istatistiksel analizlerin yapılabilmesi için kan glukoz düzeyi devamlı bir değişken olarak değerlendirilmiştir.

Hiperglisemi, diyabetik ve non-diyabetik yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromunda hiperglisemi sıklığı artmıştır (20). Bu durum kritik hastada artmış insülin direnci, katekolaminler, glukagon ve kortizol gibi kontraregüle edilebilir hormonların disregülasyonu ve artmış inflamatuvar sitokinlerden kaynaklanabilir (21,22). Çalışmamızda, kan kültürü pozitif olan hastalarda, kan glukoz düzeyinin yüksekliğinin temel nedenin inflamatuvar sürece sekonder olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda DM varlığı kan kültürü pozitifliği için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Previsdomini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DM varlığı kültür pozitifliği için bir risk faktörü olarak bildirilmemiştir (6). Ancak Stoeckle ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada diyabetik hastalarda bakteriyemi riskinin 4,4 kat arttığı raporlanmıştır (23). Diyabetik hastalarda azalmış T-hücresi aracılı immün yanıt, otonomik nöropati veya bozulmuş doku perfüzyonu gibi mekanizmalar konak savunmasını azaltarak bakteriyemiye zemin hazırlayabilir (24). Ek olarak, şiddetli hipergliseminin bağışıklık sistemi üzerinde zararlı etkileri vardır ve hipergliseminin kendisi de bakteri çoğalmasında kolaylaştırabilir (25). Çalışmamız, DM tanılı hastalarda, kan kültür pozitifliği riskinin arttığı tespit edildi. Bu durum hastaların kontrolsüz diyabete sahip olmalarından kaynaklanmış olabilir. Yoğun bakımda diyabetik hastaların tedaviye uyumlarını değerlendirmek zor olabilir. Bu hastalarda diyabetin kontrol altında olup olmadığını HbA1c düzeyi ile değerlendirilebilir.

Sepsis hastalarında platelet döngüsü artmıştır ve artmış MPV, platelet reaktivasyonunun bir göstergesidir. Daha önceki çalışmalarda artmış MPV sepsis şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (26,27). Ayrıca artmış MPV, Gram negatif ve polimikrobiyal kan kültürü ile ilişkili bulunmuştur (28).

Tablo 2: Lojistik regresyon analizi sonuçları

	Kan Kültürü Sonucu		Adjusted OR (%95 CI)	p Değeri
	Kültür Negatif	Kültür Pozitif		
	(n=121)	(n= 53)		
Yaş (yıl), ortanca (ÇAO)	69 (57-80)	71 (63-78)	1,01 (0,975-1,029)	0,921
Cinsiyet (erkek), n (%)	80 (66,1)	33 (62,3)	0,89 (0,414-1,916)	0,766
DM, n (%)	14 (11,6)	21 (39,6)	5,63 (1,99-15,91)	0,001
SOFA (ÇAO)	5 (3-7)	8 (5-9)	1,09 (0,970-1,226)	0,145
Steroid kullanımı, n (%)	36 (29,8)	21 (39,6)	1,23 (0,563-2,689)	0,604
SVK, n (%)	29 (24,0)	27 (50,9)	2,16 (0,978-4,810)	0,057
Kan glukoz düzeyi, mg/dL (ÇAO)	156 (116-196)	195 (147-250)	0,99 (0,994-1,005)	0,803
Hematokrit, % (ÇAO)	31,6 (28,0-35,9)	29,1 (26,8-32,0)	0,97 (0,913-1,045)	0,497
Albümin, g/dL (ÇAO)	2,7 (2,3-3,1)	2,5 (2,0-2,8)	0,53 (0,242-1,181)	0,122

CI, Confidence Interval; ÇAO, Çeyrekler Arası Oran; DM, Diabetes Mellitus; OR, Odds Ratio; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SVK, Santral Venöz Kateter). Kategorik veriler sayı (%) olarak, devamlı değişkenler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak verilmiştir.

Tablo 3: Gram boyama için lojistik regresyon analizi sonuçlar

	Gram Boyama Sonucu		Adjusted OR (%95 CI)	p değeri
	Gram Pozitif	Gram Negatif		
	(n=23)	(n= 25)		
Yaş (yıl), ortanca (ÇAO)	71 (60-79)	73 (69-78)	1,026 (0,968-1,087)	0,382
Cinsiyet (erkek), n (%)	12 (52,2)	17 (68,0)	2,191 (0,615-7,808)	0,226
DM, n (%)	10 (43,5)	8 (32,0)	0,569 (0,123-2,628)	0,470
Kan glukoz düzeyi, mg/dL (ÇAO)	209 (147-253)	188 (144-219)	1,002 (0,991-1,014)	0,699
Lökosit, $\times 10^3$ (ÇAO)	17,4 (14,7-25,6)	12,4 (8,8-18,4)	1,00 (1,000-1,000)	0,236
Albümin, g/dL (ÇAO)	2,6 (2,3-3,0)	2,1 (1,9-2,6)	0,286 (0,077-1,058)	0,061

CI, Confidence Interval; ÇAO, Çeyrekler Arası Oran; DM, Diabetes Mellitus; OR, Odds Ratio) Kategorik veriler sayı (%) olarak, devamlı değişkenler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak verilmiştir.

Tablo 4: 28. günde mortalite için lojistik regresyon analizi sonuçları

	28. günde mortalite		Adjusted OR (%95 CI)	p değeri
	Survivor (n=86)	Non-survivor (n= 88)		
SOFA, ortanca (ÇAO)	4 (2-6)	8 (5-9)	1,232 (1,610-9,270)	<0,001
Kültür pozitif n (%)	14 (26,4)	39 (73,6)	3,863 (0,615-7,808)	0,002
DM, n (%)	17 (48,6)	18 (51,4)	0,600 (0,193-1,861)	0,376
Kan glukoz düzeyi, mg/dL (ÇAO)	163 (121-212)	171 (122-208)	0,997 (0,991-1,002)	0,249
Lökosit, x10 ³ (ÇAO)	14,5 (9,1-18,9)	16,0 (10,9-25,8)	1,000 (1,000-1,000)	0,13
Albümin, g/dL (ÇAO)	2,8 (2,3-3,1)	2,3 (2,0-2,9)	0,808 (0,404-1,619)	0,548

CI, Confidence Interval; ÇAO, Çeyrekler Arası Oran; DM, Diabetes Mellitus; OR, Odds Ratio) Kategorik veriler sayı (%) olarak, devamlı değişkenler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak verilmiştir.

Çalışmamızda artmış MPV kan kültürü pozitifliği ile ilişkili bulunurken, MPV ile gram boyama arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda univariate analizde yüksek SOFA skoru, antibiyotik tedavisi ve SVK varlığı kan kültürü pozitifliği ile ilişkili bulundu. Ancak lojistik regresyon analizinde kan kültürü pozitifliği ile ilişkileri tespit edilmediği için bu faktörler kan kültürü pozitifliği için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda bu faktörler kültürü pozitifliği için risk faktörü olarak bulunmuştur (6,29). Antibiyotik tedavisi altında alınan kültürlerde patojen izolasyonu daha zor olmaktadır (29). Bu yüzden sepsis düşünülen hastalarda kültür örneklerinin antibiyotik tedavisi başlamadan alınması önerilmektedir. Ancak birçok hasta yoğun bakıma kabul edildiklerinde antibiyotik tedavisi almaktadır. Çalışmamızda ilginç olarak antibiyotik tedavisi alan hastalarda kültürü pozitifliği daha yüksek bulundu, ancak bu durum lojistik regresyon analizinde doğrulanmadı. SVK varlığı kan dolaşımı enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda SVK olan hastalarda kan kültürü pozitifliği 2,23 kat daha fazla olmakla beraber sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (CI 0,96-5,19, p=0,67).

Çalışmamızda kan kültürü pozitif olan hastalarda 28. günde mortalite oranı daha yüksek bulundu. Kültürü pozitifliği olan hastalar daha yüksek SOFA skoruna sahiptir ve hastalık daha şiddetlidir. Bu durum kan kültürü pozitif olan hastalarda 28. günde mortalitenin daha yüksek çıkmasının temel nedeni olarak düşünülmüştür.

Çalışmamız birçok kısıtlılığa sahiptir. Öncelikle tek merkezli bir çalışma olması ve hastaların daha çok medikal nedenlerle yoğun bakıma kabul edilmiş olmaları yanı sıra cerrahi ve travma hastalarının daha düşük sayıda olması nedeniyle çalışmamızın sonuçları tüm yoğun bakım hastalarına genellenemez. Çalışmaya dahil edilen kültür sonuçlarının bir kısmı

sürveyans için alınmış kültürlerdir. Ateş yüksekliği veya enfeksiyon belirteçlerinde yükselme gibi nedenlerle alınan kültürlerin pozitiflik olasılığı daha yüksek olacaktır, bu durumun sonuçlar üzerine etkisi olabilir. Çalışmamızda sadece kan kültürü sonuçlarına odaklanmıştır, trakeal aspirat veya idrar kültürü sonuçları analize dahil edilmemiştir. DM olan hastalarda kan glukoz düzeyinin kontrol altında olup olmadığının değerlendirilmesi için HbA1c düzeylerine bakılmamıştır. DM hastalarında kan glukoz düzeyinin kontrolsüz olması kan kültürü sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Sonuç: Kan kültürleri düşük sensitivitelere rağmen yoğun bakım üniteleri için önemli tanısal araçlardır. Çalışmamızda kan kültürü pozitif olan hastalardaki yüksek glukoz düzeyi kan kültürü pozitifliği için risk faktörü olarak bulunmadı ve bu hastalarda kan glukoz düzeyinin yüksekliğinin, artmış inflamatuvar sürecin bir sonucu olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda DM varlığı, kan kültürü pozitifliği için bir risk faktörü olarak bulundu. Bu durumun kontrolsüz diyabetten kaynaklanıp kaynaklanmadığının değerlendirilebilmesi için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda olduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2017;43:304-77.
2. Pollack LA, Van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: Findings from the 2014 national healthcare safety network annual hospital survey. *Clin Infect Dis*. 2016;63:443-9.
3. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*. 2016;150:1251-9.
4. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R202.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe in adults incidence, risk factors and outcome sepsis and septic shock. *Jama*. 1995;274:968-74.
6. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J*. 2012;53:30-9.
7. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. *Am J Emerg Med*. 2014;32:448-51.
8. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:326-31.
9. Yoshida T, Tsushima K, Tsuchiya A, Nishikawa N, Shirahata K, Kaneko K, et al. Risk factors for hospital-acquired bacteremia. *Intern Med*. 2005;44:1157-62.
10. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37:3001-9.
11. Van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, Scicluna BP, Ong DSY, et al. Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: association with outcome and host response. *Crit Care Med*. 2016;1;44:1338-46.
12. Chang MW, Huang CY, Liu HT, Chen YC, Hsieh CH. Stress-Induced and diabetic hyperglycemia associated with higher mortality among intensive care unit trauma patients: cross-sectional analysis of the propensity score-matched population. *Int J Environ Res Public Heal*. 2018;15:992.
13. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, et al. Stress hyperglycemia and mortality in subjects with diabetes and sepsis. *Crit Care Explor*. 2020;2:e0152.
14. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-56.
15. Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, Obremsky WT, May AK. Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopaedic surgery. *J Bone Jt Surgery Am*. 2012;94:1181.
16. Järvelä KM, Khan NK, Loisa EL, Sutinen JA, Laurikka JO, Khan JA. Hyperglycemic episodes are associated with postoperative infections after cardiac surgery. *Scand J Surg*. 2018;107:138-44.
17. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48.
18. Vaswani PPM, Bernardo DCC, Quero AKH, Cruz MCA, Bonifacio LB. The association of hyperglycemia with the development of infectious complications in adult Filipino patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;1;45:66-71.
19. Finfer S, Chittock DR, Yu-Shuo Su S, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
20. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Fouka K, Gerolymos M, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci*. 2008;336:467-71.
21. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *J Infect*. 2007;55:340-6.
22. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK, et al. Stress-induced hyperglycemia: consequences and management. *cureus*. 2022;14:e26714.
23. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz a, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:512-9.
24. Geerlings SE, Hoepelman I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26:259-65.
25. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Sep;21:617-38.
26. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from

baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10:1-13.

27.Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med*. 2013;52:1487-93.

28.Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacte. *Mediat Inflamm*. 2018;2018:15.

29.Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1651-5.



Diagnosis, Prevention and Management of Diaper (Napkin) Dermatitis

Bebek Bezi (Napkin) Dermatitinin Teşhis, Önlenme ve Tedavisi

Mehmet Semih Demirtaş¹, Nihal Yaman Artunç², Nurettin Alıcı³, Hüseyfe Kulu⁴

¹Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Aksaray, Turkey

²Ankara Dr. Sami Ulus Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital, Department of Pediatric, Ankara, Turkey

³Ankara Provincial Health Directorate, Ankara Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

⁴Aksaray University Aksaray Training and Research Hospital, Department of Dermatology, Aksaray, Turkey

ABSTRACT

Diaper Dermatitis (DD) is the most common skin disease in infants and children, and may cause problems such as restless, pain and sleep disorders. Stress can also develop on parents and caregivers due to their child's restlessness and illness. It is important to know the clinical findings of DD and to treat the disease before it progresses. In this review, factors, clinical findings, diagnosis, complications, prevention measurement and new treatment methods in DD was evaluated. Alternative treatment methods and treatment strategies are being developed for DD as a result of advances in technology and medicine. Protective and preventive methods are the first approach strategy in DD, and we are of the opinion that providing training to parents before and after birth it will be effective.

Keywords: Diaper dermatitis; napkin dermatitis; barrier creams, neonatal; neonatal skin care

ÖZET

Bebek bezi dermatiti (BBD), infant ve çocuklarda en sık görülen cilt hastalığı olup, çocuklarda huzursuzluk, ağrı ve uyku bozuklukları gibi sorunlara neden olabilir. Çocuğun huzursuzluğu ve hastalığı nedeniyle ebeveynler ve bakıcılar üzerinde stres gelişebilir. Bebek bezi dermatitinin klinik bulgularının bilinmesi ve hastalığın ilerlemeden tedavi edilmesi önemlidir. Bu derlemede BBD'de etki eden faktörler, klinik bulgular, tanı, komplikasyonlar, korunma ölçütleri ve yeni tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir. Teknoloji ve tıptaki gelişmeler sonucunda BBD için alternatif tedavi yöntemleri ve tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Koruyucu ve önleyici yöntemler BBD'de ilk yaklaşım stratejisi olup, ebeveynlere doğum öncesi ve doğum sonrası eğitim verilmesinin etkili olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bebek bezi dermatiti; napkin dermatiti, bariyer kremler, yenidoğan; yenidoğan cilt bakımı

1. Background

Napkin or diaper dermatitis (DD) is the most common skin disease of the infant and neonates which develops in inguinal, genital, gluteal and lower abdominal area under the diaper due to the various factors (1). The global incidence of DD, which is more common in 9-12 month age period, varies between 7-60% (1,2). The prevalence of DD is not known exactly, since not all parents consider DD is a disease and most of patients were treated at home by their parents and caregivers (3).

In addition to pain and restless in infants and children due to DD, it predisposes to seconder infectious by prolonged dermatitis. While the resulting dermatitis causes restless and pain in infants and children, the long-term presence of dermatitis also paves the way for secondary infection. These infections cause prolong the length of hospital stay and increase in health expenditures (4,5). Conditions such as excessive crying attacks, restlessness, irregularity and deterioration of sleep quality due to DD in infants can cause emotional stress in parents and caregivers (6).

In this review, we examined the factors, clinical findings, diagnosis, complications, prevention measurement and new treatment methods in DD. Few studies have been conducted on DD in recent years. Therefore, we aimed to present the current information based on DD by reviewing the literature.

2. Causative Factors

Diaper dermatitis occurs because of the interaction of the many factors. Inflammation and irritation caused by the damage of the Stratum corneum (SC) of the skin because of increase of moisture, pH, temperature, prolonged contact of the feces and urine play role in the development of DD (1,4).

2.1. Inappropriate skin care

Infant/neonate's skin has a quite sensitive than an adult's skin due to the immature structure of the SC, higher absorption of the skin and incomplete development of the barrier function (7,8). Since the care of the newborns is dependent on an adult person, parents/caregivers need to take care of infant's skin properly (1,2,4). The use of irritant substances such as liquid soap, alcohol, perfumed wipes or powder that will disrupt the skin pH, not choosing suitable diapers according to the baby's weight, and not changing the diaper at a certain frequency is among the wrong care mistakes made in skin cleaning (1,4,9).

2.2. Wetness and Moisture

The extremely moist environment caused by insufficient ventilation of the skin in the diaper increases the permeability by affecting the barrier function of the skin in SC. This situation causing erythema and dermatitis on the skin by changing of the protective balance, as well as leading to secondary infections facilitating the penetration of microorganisms into the skin (10).

2.3. Friction

The friction between diaper and skin plays crucial role in the development of the DD in the gluteal, genital and lower abdomen which are the skin areas that come into contact with the diaper the most. When the friction factor and the increase in moisture and temperature are combined, epidermal barrier function of the skin is damaged and skin integrity is impaired (11).

2.4. Urine and Stool

Ammonia which is released after the bacteria in the stool decomposes the urea, increases the pH of the stool. After the activation of the lipase and protease of the stool with this pH increased, erythema occurs, and skin integrity is impaired due to the contact of enzymes mentioned above with SC (1,2,9). Dermatitis in children/infants is increased with acute gastroenteritis (AGE). The moisture of the skin increases in parallel with the increase in stool volume and stool volume in AGE. In addition, the increase in the number of digestive enzymes in the stool together with the change in the permeability of the intestinal lumen is an influencing factor for DD (12,13).

2.5. Microorganisms

Microorganisms are not only effective factor in the development of DD but by facilitating the access of microorganisms from the damaged SC to the epidermis by the interaction of other factors, it causes the formation of secondary infections caused by fungi and bacteria. Candida infection is manifested by red plaques, papules and pustules and usually involves skin fold areas. Candidiasis is one the most common complications in children with DD plays more important role in the development of the DD compared to bacterial infections (14).

2.6. Antibiotic use

The use of broad-spectrum antibiotics in infants is among the factor that increase the risk of development of DD. The developing intestinal flora of neonate is negatively affected by use of these antibiotics and affects SC by causing changes in stool pH (13). As a result of these changes, *C. albicans*, an opportunistic pathogen, paves the way for colonization (15).

2.7. Diet and Allergen

The frequency of DD in breastfed infants was found to be lower than in infants with receiving formula. It reduces the possibility of skin irritation is decreasing due to stool pH and low enzyme activity in breastfeeding infants (16,17). It has been shown in studies that DD was increased in infants with food allergy, especially in those with cow's milk allergy (1,18-20).

3. Clinical Findings

Clinical findings in DD play an important role for diagnosis and treatment of DD at the early stage. DD starts with the skin dryness, erythema, mild maceration, and edema are seen in the early period, and dermatitis develops because of the spread of the lesion on the skin over time.

In severe stages, erosion and ulceration may develop in dermatitis areas and this situation creates a basis for colonisation to opportunistic pathogens. DD is mostly shown in the areas of the skin which are more in contact with urine/stool, lower abdomen, mons pubis, upper thighs and inner parts, labia major, scrotums. (1,2,11). While DD causes a serious increase in crying frequency,

feeding and sleep disorders in infant, it also creates emotional stress for parents and caregivers (21). There are several scales available to determine the degree of DD, and scale of the Stamatas et al. is an easy-to-use that can be used in the diagnosis and grading of DD (Table 1) (21).

Table 1. Clinical Evaluation Scale for Characterization of the Severity of DD

Score	Degree	Definition
0	None	Skin is clear (may have very mild dryness and/or a single papule but no erythema)
0.5	Slight	Faint to definite pink in a very small area (<2%); may also have a single papule and/or slight dryness
1	Mild	Faint to definite pink in a larger area (10%) or definite redness in a small area (2%–10%) or very intense redness in a very small area (<2%) and/or scattered papules and/or slight dryness/scaling.
1.5	Mild/moderate	Faint to definite pink in a larger area (10%) or definite redness in a small area (2%–10%) or very intense redness in a very small area (<2%) and/or scattered papules (<10% area) and/or moderate dryness/scaling.
2	Moderate	Definite redness in a larger area (10%–50%) or very intense redness in a very small area (<2%) and/or single to several areas of papules (10-50 %) with five or fewer pustules, may have slight desquamation or edema.
2.5	Moderate/severe	Definite redness in a very large area (>50%) or very intense redness in a small area (2%–10%) without edema and/or larger areas (>50%) of multiple papules and/or pustules; may have moderate desquamation and/or edema.
3	Severe	Very intense redness in a larger area (>10%) and/or severe desquamation, severe edema, erosion and ulceration; may have large areas of confluent papules or numerous pustules/vesicles.

3.1. Differential Diagnosis

Differential diagnosis in DD is important in terms of preventing unnecessary and inappropriate treatments. Especially in newborns, infantile seborrheic dermatitis should be differentiated from atopic dermatitis and infantile psoriasis. While the fold regions are also involved in these diseases, the fold regions are not involved in DD. Examination of other body parts also guides in distinguishing the diagnosis. It differs from classical DD by causing satellite pustular lesions when candidal intertrigo involves the gland area. In addition, streptococcal infection, cellulitis, scabies, allergic contact dermatitis should be differentiated from new-onset cases, and diseases such as granuloma gluteale infantum, Langerhans cell histiocytosis, biotinidase deficiency, acrodermatitis enteropathica should also be considered in the differential diagnosis in treatment-resistant cases (9,22).

4. Prevention and Treatment of the Diaper Dermatitis

Protective measures taken for the care and safety of children are valid in DD, prevention and protection is always the main approach strategy in DD (1,23). After it is formed, the aim of the treatment is to accelerate the healing of the damaged area and prevent its spread of the other parts of body (9,21). In this topic, an approach strategy that includes prevention, protection and treatment, which is known as ABCDE, has been determined for DD (1,24).

4.1. Non-pharmacological protection and treatment methods

A. Air

Airing the diaper area is a method that reduces the skin's contact time with irritants such as urine, stool and moisture, helps dry out moist areas of the skin and reduces friction in the skin areas contact with diaper (7,24). The diaper should be removed during the sleeping period in infants and after defecation and urinating in children in the play-age period, to ensure long-term ventilation of the skin areas (2,21,25).

B. Cleaning

The cleaning of the diaper area should be done gently with the help of warm water or wet wipes impregnated with water that do not contain perfume, alcohol and pollutants (26). In studies comparing alcohol-free wet wipes with and cotton in diaper area cleaning, no significant difference was found between the two groups in trans epidermal fluid loss, infection, erythema, skin moisture and pH levels (26,27). The skin in the diaper area should not be left wet after wiping, and the wipes should be dried by touching and pulling with small and gentle touches (2,28).

C. Diaper

The frequency and type of diaper change is a very effective factor on the development of dermatitis. In a study that included infants whose diapers were changed more than six times a day and infants whose diapers were

changed less than six times a day, the incidence of DD was found to be lower in the group with frequent diaper changes (17). The diaper should be tied in such a way that it does not touch the infant's skin too much, allowing the skin to get enough air, and should be chosen according to the weight of the infant if possible. (2,3). As a result of rapid developments in diaper technology in recent years, the frequency and severity of DD has decreased as a result of the production of disposable diapers containing highly absorbent gel materials (7).

D.Education

Educating families about DD about care and findings will increase parents' awareness of DD. The information conveyed to parents in a timely and accurate manner highlights the educational factor in providing hygiene for dermatitis. It should be explained that the cleaning should gently be done from front to back, avoid rubbing and wiping hard to remove barrier cream residues, if any, dry the area after cleaning the diaper area, apply a thick layer of barrier cream and change diapers frequently and wash their hands before and after every diaper change to parents/caregivers (3).

4.2.Pharmacological treatment

A.Barrier cream

Barrier creams widely used in development countries for the protection and primary care treatment of DD. The majority of the barrier creams are the effective compounds containing zinc-oxide and petroleum jelly (Vaseline), and they reduce the skin contact with irritants such as stool and urine and in this case, reduce moisture and form a barrier function (24,29). In a conducted study with Chinese infants, the low ratios of DD have been associated with a high incidence of prophylactic topical barrier cream use (30).

Zinc-oxide creams are the most active ingredient in barrier creams used for protection and treatment of DD. In addition to antioxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial effect of topical zinc-oxide, it has also effective barrier function to irritants and friction of the skin (1,30,31).

Alonso et al. found the prophylactic use of petroleum jelly (Vaseline) creams is effective for prevention in DD (32). Since petroleum jelly (Vaseline) creams decrease the contact of skin with irritants such as stool and urine, and form a limiting lipid barrier, the development of infections and skin damage are prevented (7,30,32). Barrier creams needs to be rubbed the skin in a thick layer every change of diaper. Since it may damage the infant's skin, avoid trying to clean it completely, wipe it gently, and continue to use barrier cream after recovery to prevent dermatitis recurrences (2,7,12).

B.Topical corticosteroid creams

Topical creams containing low and medium potent steroids are effective treatment drugs used in the treatment of DD. In addition to the effectiveness of topical

steroids, taking into account the high percutaneous absorption, it is necessary to plan twice a day, not exceeding the treatment dose for a maximum of 1 week (24, 25).

A.Topical antibiotics creams

The use of topical antibacterial and anti-fungal creams may be required within treatment protocol because of seconder bacterial/candida infections. It is not necessary and not recommended to routinely use antibacterial creams in the treatment of DD before the presence of bacteria is confirmed. In infections with proven bacteria in DD, topical antibiotics such as Mupirocin, Polysporin, Bacitracin can be added to the treatment to be used three times a day until the infected area is cleared (24,25).

Candida infections are one of the most common seconder complications in DD. In the presence of definitive fungal infection and DD that lasts longer than 72 hours, antifungal creams containing Miconazole, Clotrimazole, Ciclopirox, especially Nystatin, can be added to the treatment (22).

D.%2 Magnesium creams

Magnesium creams effective in DD treatments as anti-inflammatory, reducing pain relief and decreasing recovery time. In a study involving bathing with dead sea salts, Proksch et al. concluded that the reduction of skin hydration and redness is due to magnesium in the salty sea (33). In another study, the effect of cream containing 2% magnesium on the treatment of diaper dermatitis was investigated and it was supported by this study that 2% magnesium was effective in the treatment of DD (34).

4.3.Alternative Treatment methods in Diaper Dermatitis

In the literature, there are many studies using non-pharmacological methods in the treatment of DD. Olive oil is an easily available anti-inflammatory and antioxidant agent traditionally used for the topical treatment of diaper dermatitis. In a study, the effect of topical application of olive and calendula extract ointments on DD was compared and it was shown that olive oil can be as effective as calendula extract (35).

In addition to its antibacterial and anti-inflammatory effects, human milk is an effective treatment method used in the treatment of DD, due to its prebiotic, enzyme, hormone and growth factors (36,37). It has been shown that breast milk is as effective as barrier creams (16).

5.Conclusion

Owing to advances in technology and medicine, alternative treatment methods and treatment strategies are being developed for DD as a result of advances in technology and medicine. Protective and preventive methods are the first approach strategy in DD. Therefore, it will be effective to provide training to parents before and after birth.

References

- 1.Celiksoy MH, Topal E, Hazirolu OZ, Alatas C, Demirtas MS. Characteristics of persistent diaper dermatitis in children with food allergy. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:602-6.
- 2.Benitez Ojeda AB, Mendez MD. Diaper dermatitis. in: statpearls [internet]. treasure island (fl): statpearls publishing; 2023 jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559067/>
- 3.Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis.*Clin Dermatol.* 2014;32:477-87.
- 4.Dall'oglio F, Musumeci MI, Puglisi DF, Micali G. A novel Treatment of diaper dermatitis in children and adults.*J Cosmet Dermatol.* 2021;20:1-4.
- 5.Esser M. Diaper dermatitis: what do we do next? *Adv Neonatal Care.* 2016;16 suppl 5s:s21-s5.
- 6.Datta D, Sarkar R, Podder I. Parental stress and quality of life in chronic childhood dermatoses: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14:19-23.
- 7.Blume-Peytavi U, Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2018 mar;35 suppl 1:19-23.
- 8.Demirtaş MS: The pathogenesis of congenital anomalies: roles of teratogens and infections. In: Verma RP, (ed). *Congenital anomalies in newborn infants-clinical and etiopathological perspectives.* First ed. London, intechopen; 2020. p.15-41.
- 9.Sikic Pogacar M, Maver U, Marcun Varda N, Micetic-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol.* 2018;57:265-75.
- 10.Counts J, Weisbrod A, Yin S. Common diaper ingredient questions: modern disposable diaper materials are safe and extensively tested. *Clin Pediatr (Phila).* 2017;56:23-7.
- 11.Atherton DJ. Understanding irritant napkin dermatitis.*Int J Dermatol.* 2016;55:7-9.
- 12.Friedlander S, Eichenfield L, Leyden J, Shu J, Spellman M. Diaper dermatitis: appropriate evaluation and optimal management strategies. *Medisys Health Communications.* 2009;1-16.
- 13.Cohen B. Differential diagnosis of diaper dermatitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2017;56:16-22.
- 14.Folster HR. Differential diagnoses of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:10-8.
- 15.Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):1036-43.
- 16.Demirtas MS, Yalcin SS. The use of human milk for therapeutic purposes other than nutrition. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57:255-66.
- 17.Li CH, Zhu ZH, Dai YH. Diaper dermatitis: a survey of risk factors for children aged 1-24 months in china. *J Int Med Res.* 2012;40:1752-60.
- 18.El-Hodhod MA, Hamdy AM, El-Deeb MT, Elmaraghy MO. Cow's milk allergy is a major contributor in recurrent perianal dermatitis of infants. *ISRN Pediatr.* 2012;2012:408769.
- 19.Topal E, Arga M, Celiksoy MH, Kaynak MS, Duman Y, Demirtas S, et al. Demographics and clinical characteristic of patients diagnosed with hen's egg allergy. *Annals of Medical Research.* 2019;26:1-4.
- 20.Topal E, Celiksoy MH, Arga M, Kaynak MS, Duman Y, Demirtas S, et al. Independent predictive factors for the persistence and tolerance of cow's milk allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:67-71.
- 21.Stamatas GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:1-7.
- 22.Tuzun Y, Wolf R, Baglam S, Engin B. Diaper (napkin) dermatitis: a fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol.* 2015;33:477-82.
- 23.Demirtaş MS. Aksaray ilindeki ebeveynlerin 1-5 yaş arası çocuklarda görülebilen ev kazalarındaki güvenlik önlemleri konusunda bilgi düzeyleri. *Aksaray University Journal of Sport and Health Researches.* 2022;3:1-12.
- 24.Merrill L. Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis. *Nurs Womens Health.* 2015;19:324-36; quiz 37.
- 25.Shin HT. Diagnosis and management of diaper dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61:367-82.
- 26.Coughlin CC, Frieden IJ, Eichenfield LF. Clinical approaches to skin cleansing of the diaper area: practice and challenges. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:1-4.
- 27.Lavender T, Furber C, Campbell M, Victor S, Roberts I, Bedwell C, et al. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr.* 2012;12:59.
- 28.Arkan D, Alemdar DK. Çocuklarda bez dermatiti görülme sıklığının ve yapılandırılmamış uygulamaların incelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2013;12:409-16.
- 29.Heimall LM, Storey B, Stellar JJ, Davis KF. Beginning at the bottom: evidence-based care of diaper dermatitis. *Am J Matern Child Nurs.* 2012;37:10-6.
- 30.Carr AN, Dewitt T, Cork MJ, Eichenfield LF, Folster-Holst R, Hohl D, et al. Diaper dermatitis prevalence and severity: global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:130-6.
- 31.Chaithirayanon S. Comparative study between talcum and zinc oxide cream for the prevention of irritant contact diaper dermatitis in infants. *J Med Assoc Thai.* 2016;99:1-6.
- 32.Alonso C, Larburu I, Bon E, Gonzalez MM, Iglesias MT, Urreta I, et al. Efficacy of petrolatum jelly for the prevention of diaper rash: a randomized clinical trial. *J Spec Pediatr Nurs.* 2013;18:123-32.

33. Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich dead sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005;44:151-7.
34. Nourbakhsh SM, Rouhi-Boroujeni H, Kheiri M, Mobasheri M, Shirani M, Ahrani S, et al. Effect of topical application of the cream containing magnesium 2% on treatment of diaper dermatitis and diaper rash in children a clinical trial study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:wc04-6.
35. Sharifi-Heris Z, Farahani LA, Haghani H, Abdoli-Oskouee S, Hasanpoor-Azghady SB. Comparison the effects of topical application of olive and calendula ointments on children's diaper dermatitis: a triple-blind randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12731.
36. Demirtaş MS, Erdal H. Sources used to obtain information and their impact on the mothers' complementary feeding practices. *Annals Clin Analyt Med.* 2021;1-5.
37. Yalcin SS, Demirtaş MS, Yalcin S. Breastfeeding while pregnant: a country-wide population study. *Breastfeed Med.* 2021;16(10):827-34.

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.



Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme

Nutrition in Chronic Renal Disease

Derya Özmen¹, Betül Pehlivan Zorlu¹, Nida Dinçel^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarının, en az 3 ay boyunca devam etmesi olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalığında çocuklar büyüme geriliği açısından belirgin risk altındadır. Bu nedenle beslenmenin yakın izlemi önemlidir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ve konu ile ilgili makaleler taranarak KBH' da beslenme önerileri derlenmiştir. KDIGO başlıklar altında önerilerde bulunmuştur. Periyodik aralıklarla, evre 2-5 KBH'lı tüm çocuklar beslenme durumu ve büyüme çizelgeleri ile takip edilmelidir. Beslenme durumu üç günlük diyet listesi ya da üç defa 24 saatlik diyet listesi ile değerlendirilmelidir. Büyüme değerlendirmesinde ağırlık ve boy, yaşa göre persentil çizelgeleri ya da standart deviasyon skoru (SDS) ile takip edilmelidir. Tahmini kuru ağırlık ve yaşa göre ağırlık persentilleri değerlendirilmelidir. Yine vücut kitle indeksi (VKİ) ve üç yaş altında baş çevresi takibi yapılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı evre 5 hemodiyaliz hastalarında normalize edilmiş protein katabolizma hızı hesaplanmalıdır. Takip sıklığı hastanın yaşına ve hastalığın evresine, beslenme ve büyüme durumuna göre planlanmalıdır. Fakat genel olarak belirlenen, sağlıklı yaşlılarına göre iki kat sıklıkta izlenmeleridir. Poliüri, büyüme gelişme geriliği, gerileyen veya düşük VKİ, besin alımında yetersizlik ve sık hastalanan çocuk ve infantlarda izlem sıklığı artırılmalıdır. Kişiselleştirilmiş bir beslenme planı çocuk ve bakım veren için planlanmalıdır. Beslenme yönetiminde asıl olarak önerilen planlamanın pediatrik nefroloji ekibi, diyetisten ve çocuğun bakıcısı ile eş zamanlı olarak multidisipliner şekilde yürütülmesidir. Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri, modifiye edilebilir ve edilemez olarak ayrılabilir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, prematürite, azalan böbrek kütlesi ile somatik büyüme, daha önceki akut böbrek hasarı, düşük glomerül filtrasyon hızı (GFR) iken; modifiye edilebilir risk faktörleri; hipertansiyon, proteinüri, obezite, asidoz, anemi, vasküler disfonksiyon ve sigaradır. Bunun dışında bir de ilerlemeyi artıracak faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar ise; artmış ürik asit düzeyi, metabolik sendrom, glomerüler hiperfiltrasyon, hiperfosfatemi, artmış

Çocuklarda KBH ilerledikçe iştah ve besin alımı azalır. Bu nedenle iştahsızlık, besinlerin bağırsaklardan emiliminde azalma, fiziksel ve nörobilişsel gelişimi etkileyen metabolik asidoz nedeniyle malnutrisyon sık görülür. Kilo kaybı özellikle GFR <35 mL/dk/1,73m²ye düştüğünde meydana gelir ve bu da son dönem böbrek yetmezliği için yüksek risk teşkil eder. Belirli büyüme parametrelerine bağlı beslenme tedavisi KBH olan çocuklar için geliştirilmiş olup pediatristler ve beslenme uzmanları ile koordine bir şekilde takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme; kronik böbrek hastalığı; kalori

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined as the persistence of structural or functional kidney damage for at least three months. Children in CKD are at significant risk for growth retardation. Monitoring of nutrition is important.

Nutrition recommendations in CKD were compiled by scanning Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) and related articles.

All children with CKD stages 2-5 should be followed periodically with nutritional status and growth charts. Nutritional status should be evaluated with a diet list. In growth assessment, weight and height should be followed with percentile charts for age or standard deviation. Normalized protein catabolism rate should be calculated in CKD Stage 5 hemodialysis patients. The frequency of follow-up should be planned according to the age of the patient and the stage of the disease, nutrition and growth status. However, what is generally determined is that they are observed twice as often as their healthy agemates. The frequency of follow-up should be increased in children and infants with polyuria, growth retardation, regressing or low body mass index (BMI), inadequate food intake, and frequently sick children. A personalized nutrition plan should be planned for the child and caregiver. In nutritional management, the recommended planning is to be carried out in a multidisciplinary manner simultaneously with the pediatric nephrology team, dietitian and child's caregiver.

Sorumlu Yazar: Derya Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği
İzmir, Türkiye

e-mail: drdozmen@yahoo.com

Risk factors in CKD can be divided into modifiable and non-modifiable. Unmodifiable risk factors; low birth weight, prematurity, somatic growth with decreased kidney mass, previous acute kidney injury, low glomerular filtration rate (GFR). Modifiable risk factors; hypertension, proteinuria, obesity, acidosis, anemia, vascular dysfunction, smoking. In addition, factors that will increase progress are increased uric acid level, metabolic syndrome, glomerular hyperfiltration, hyperphosphatemia, increased plasma FGF23 level.

As CKD progresses in children, appetite and food intake decrease. Therefore, malnutrition is common due to loss of appetite, decreased absorption of nutrients from the intestines, and metabolic acidosis that affects physical and neurocognitive development. Weight loss occurs especially when GFR falls to $<35 \text{ mL/min/1.73m}^2$, which poses a high risk for end stage renal disease. Nutritional therapy based on specific growth parameters has been developed for children with CKD and should be followed in coordination with pediatricians and nutritionists.

Key Words: Nutrition; chronic kidney disease; calorie

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarının en az 3 ay boyunca devam etmesi olarak tanımlanır. Fonksiyonel hasar tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve/veya protein atılımında kalıcı artış ile karakterizedir. Akut ya da kronik böbrek yetmezliğinde tüm hastaların serum kreatinin değerlerinden GFR hesaplanır. Bu ölçüm klinik olarak böbrek yetmezliğinin derecesini anlamak ve hastalığın seyrini, tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır.

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterleri pediatrik kronik böbrek hastalığı tanısı ve evrelemesinde kullanılmaktadır (1). Evre 1'de klinik olarak kanıtlanmış böbrek hasarı vardır fakat GFR normal ölçülür. Evre 2-4'e kadar her bir evrede GFR'de %30 azalma görülür. Evre 5 ise fonksiyonel böbrek kaybının olduğu son dönem böbrek yetmezliğini gösterir. Çocuklarda KBH'nın ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedeni böbrek ve idrar yolunun konjenital anomalilerine bağlı gelişen hastalıklardır, bunu da yine sık olarak glomerüler hastalıklar ve nörojen mesane takip eder (2).

Kronik böbrek hastalığının yönetiminde rutin sağlık bakımı, hasarın ilerlemesini önlemek ya da yavaşlatmak, üremik toksisiteden, metabolik anormallikler ve malnutrisyondan kaçınmak, komplikasyonların tedavisi ve son dönem böbrek yetmezliği yaklaşırken böbrek replasman tedavisi ve böbrek transplantasyonuna hazırlanmak, erişkin dönem morbidite ve mortalite riskinin azaltılması başlıca unsurlardır (2, 3).

Rutin sağlık bakımı içerisinde öncelikle; kronik böbrek hastalığı ilerledikçe ortaya çıkan büyüme geriliği, yüksek kan basıncı, artmış kardiyovasküler risk (dislipidemi, anemi, D vitamini eksikliği ve sıvı - elektrolit anormallikleri) gibi komplikasyonların gelişme riski ile mücadele gerekmektedir. Dolayısıyla komplikasyonların taranması, böbrek fonksiyonlarının yakın takibi ve beslenmenin yoğun şekilde izlemi gereklidir (3-5).

KBH'da çocuklar büyüme geriliği açısından belirgin risk altındadır. Özellikle lineer büyümeyi etkilediğinden ve tam olarak geri dönüşümü sağlanamadığından beslenmenin etkisi infant dönemde daha önemlidir.

KDIGO ve konu ile ilgili makaleler taranarak kronik böbrek hastalığında beslenme önerileri derlenmiştir. KDIGO önerileri öncelikle şu başlıklar altında toplanmıştır;

1. Periyodik aralıklarla evre 2-5 KBH'lı tüm çocuklar beslenme durumu ve büyüme çizelgeleri ile takip edilmelidir. Beslenme durumu 3 günlük diyet listesi ya da 3 defa 24 saatlik diyet listesi ile değerlendirilmelidir. Büyüme değerlendirmesinde ağırlık ve boy, yaşa göre persentil çizelgeleri ya da SDS ile takip edilmelidir. Tahmini kuru ağırlık ve yaşa göre ağırlık persentilleri değerlendirilmelidir. Yine vücut kitle indeksi ve 3 yaş altında baş çevresi takibi yapılmalıdır. KBH Evre 5 hemodiyaliz hastalarında normalize edilmiş protein katabolizma hızı hesaplanmalıdır. Takip sıklığı hastanın yaşına ve hastalığın evresine, beslenme ve büyüme durumuna göre planlanmalıdır. Fakat genel olarak belirlenen, sağlıklı yaşitlarına göre 2 kat sıklıkta izlenmeleridir. Poliüri, büyüme gelişme geriliği, gerileyen veya düşük BMI, besin alımında yetersizlik ve sık hastalanan çocuk ve infantlarda izlem sıklığı artırılmalıdır.

2. Ortaya çıkan beslenme yetersizliklerini ve metabolik bozuklukları saptamak ve saldırgan şekilde tedavi etmek gereklidir. Serum bikarbonat düzeyleri en azından alt limit olan 22 mmol/l olacak şekilde düzeltilmelidir. Boy kısalığı saptanan çocuklarla rekombinant growth hormon tedavisi planlanmalıdır.

3. Kişiselleştirilmiş bir beslenme planı çocuk ve bakım veren için planlanmalıdır. Beslenme planı yapılırken çocuğun yaşı, gelişimi, kültürel tercihleri ve psikososyal durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu plan sık sık değerlendirilip akut hastalık ya da ortaya çıkan yeni durumlara göre tekrar modifiye edilmelidir. Beslenme yönetiminin özellikle çocuk ve renal hastalıklar konusunda uzman bir diyetisyen tarafından yapılması önerilmektedir. Yine asıl olarak önerilen ise bu planlamanın pediatrik nefroloji ekibi, diyetisten ve çocuğun bakıcısı ile eş zamanlı olarak multidisipliner şekilde yürütülmesidir.

KBH'da risk faktörleri modifiye edilebilir ve edilemez olarak ayrılabilir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, prematürite, azalan böbrek kütlesi ile somatik büyüme, daha önceki akut böbrek hasarı, düşük GFR iken; modifiye edilebilir risk faktörleri; hipertansiyon, proteinüri, obezite, asidoz, anemi, vasküler disfonksiyon, sigaradır. Bunun dışında bir de ilerlemeyi artıracak faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar ise; artmış ürik asit düzeyi, metabolik sendrom, glomerüler hiperfiltrasyon, hiperfosfatemi, artmış plazma FGF23 düzeyi (2).

Çocuklarda KBH ilerledikçe iştah ve besin alımı azalır (6, 7). Bu nedenle iştahsızlık, besinlerin bağırsaklardan emiliminde azalma, fiziksel ve nörobilişsel gelişimi etkileyen metabolik asidoz nedeniyle malnutrisyon sık

görülür (8). Kilo kaybı özellikle GFR <35 mL/dk/1,73m²'ye düştüğünde meydana gelir ve bu da SDBY için yüksek risk teşkil eder (9). Beslenmenin düzenlenmesi 2008'de oluşturulan KBH'da beslenme kılavuzuna göre planlanabilir, kılavuza göre küçük yaş ve ileri evre KBH'larda daha sık değerlendirme gerekir. Her değerlendirmede büyüme ölçümleri, diyet listesi gözden geçirilir. Riskli olan çocuklarda gerekirse 3 günlük diyet kaydı tutturularak değerlendirme yapılır (10). Belirli büyüme parametrelerine bağlı beslenme tedavisi KBH olan çocuklar için geliştirilmiş olup pediatrik ve beslenme uzmanları ile koordine bir şekilde takip edilmelidir.

Modifiye edilebilir risk faktörlerinden proteinüri podositopatoloji ile ilişkili oluşu nedeniyle önem taşır. Yine obezite IgA nefropatisinde negatif prognostik faktör olmakla birlikte, KBH'da bağımsız olarak hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır ve kilo verme ile hiperfiltrasyon ve proteinüri azalır (2).

Enerji İhtiyacı

Güncel kılavuzlara göre KBH'lı çocukların kalori alımı; kronolojik yaşlarına, cinsiyetlerine, vücut kitle indekslerine ve fiziksel aktivite düzeylerine göre tahmini enerji gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. Çünkü bu ihtiyacın %80'inden azı alındığında büyüme etkilenmektedir. Genel olarak kalori alımında yağlar, karbonhidratlar ve protein alımının dağılımı genel pediatrik popülasyondan farklı değildir. Fakat bu dağılımın dengesiz olması kardiyovasküler hastalıklar ve obezite açısından risk altında olan KBH'lı çocuklarda daha önemlidir (11). Sıvı kısıtlaması gerekli olan hastalarda formül yoğunlaştırılarak kalori eklenmesi düşünülmelidir. KBH'lı çocuklarda en başta planlanan enerji alımı kronolojik yaşa göre öngörülen enerji ihtiyacı ile hesaplanır, beklenen büyüme gözlenmezse enerji alımı artırılır. Hesaplama formülleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Öncelikli olarak oral alım tercih edilmekle birlikte yeterli enerji alımını sağlamak için bir gastrotomi, nazogastrik (ng) tüp gibi yöntemlere de başvurmaya gerekebilir (10, 12). Bu yöntemler anoreksiyaya bağlı oral kalori ihtiyacını karşılayamayan hastalarda da başarılıdır. İdame hemodiyaliz tedavisi alan ve yetersiz beslenmesi olan ve beslenmeyi oral ya da ng tüp ile sağlayamayan çocuklarda intradiyalitik parenteral beslenme denemesi önerilmektedir. Bununla birlikte obezite açısından riskli hastalarda aşırı kalori alımından kaçınılmalıdır.

Karbonhidratlar kalori için toplam referans diyet alımının %45-65'ini oluşturmalı, kompleks karbonhidratlar tercih edilmeli ve basit şekerlerden kaçınılmalıdır. Diyetteki yağ ise toplam kalorisinin %25-35'i civarında olmalı, doymuş ve trans yağlar yerine doymamış yağlar tercih edilmelidir. 1-3 yaş arası çocuklar için ise yüzdenin bir miktar artırılması önerilir. Geri kalan enerji miktarı da proteinlerden elde edilir (10).

Protein İhtiyacı

Diyetteki protein yükünün ilerleme üzerine etkisi oldukça dikkat çekmektedir. Yapılan son hayvan çalışmalarında protein alımının 0,6/kg/gün'den az olması SDBY'ne gidişi geciktirir. Yapılan çalışmalarda erken sonuçlar bu yönde

olsa da, sonraki analizler daha az olumlu sonuçlanmıştır. Yine aşırı kısıtlı protein diyeti beslenme eksikliği nedeni ile sorun oluşturabilir. Wingen ve arkadaşlarının 1 yıl süreli tedavideki çalışmasında düşük protein diyetinin KBH progresyonuna etkisinin olmadığını göstermiştir (2, 13).

Evre 3 KBH'lı hastaların protein alımı; yaş ve cinsiyete göre hesaplanan referans diyet alımının %100-140'ı, Evre 3 ve 4 için de %100-120'si kadar olmalıdır (Tablo 2).

Periton diyalizi yapılan hastalar içinse kaybı telafi etmek için günde ortalama 0,15 g/kg – 0,3 g/kg arası olmalıdır. Oral alım yetersizse protein desteği yapılmalıdır (14). KBH'lı çocuklarda böbrek fonksiyonundaki azalmayı etkilemediğinden ve aynı zamanda büyümeyi bozabileceğinden protein kısıtlaması önerilmez (13, 15, 16). Bununla birlikte hiperfiltrasyona potansiyel katkısı ve fazla metabolit oluşumu nedeniyle protein alımı aşırı olmamalıdır (17). Yine 3 yaşından küçük çocuklar ve boyu 3 persentilin altında olanlar daha fazla proteine ihtiyaç duyacağından hesaplamaları boy yaşlarına (şu anki boyunun %50 persentile denk gelen yaşı) bakılarak hesaplanmalıdır. Ek olarak KBH ve büyüme geriliği olan çocukların önemli bir yüzdesinde normal nihai yetişkin boya ulaşmak için büyüme faktörlerinin gerekliliği gösterilmiştir (18).

Vitamin ve Mineraller

KBH'lı çocuklarda vitamin alımı referans diyet miktarının tamamı olmalıdır. Tiamin (B1), Riboflavin (B2), Pridoksin (B6), Vitamin B12, A, C, E, K ve folik asit ile birlikte minerallerden de bakır ve çinko alınmalıdır (Tablo 3-4) (10).

Kemik Mineral Dengesi

Kronik böbrek hastalığında artan fosfor düzeyine karşı PTH artışının kemik metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, bağışıklık ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi mevcuttur (2). Mineral metabolizması ve kemik yapısındaki anormallikler ilerleyici kronik böbrek hastalığının evrensel bulgusudur. Kırıklar, kemik ağrısı, avasküler nekroz, rikets, büyüme geriliği ve iskelet deformiteleri görülebilir. KBH'lı çocuklar tedavi edilmediğinde kemik-mineral bozuklukları ilk olarak evre 2'de tespit edilebilir. Başlangıçta belirti yokken laboratuvarında serum kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH) ve 1,25- dihidroksivitamin D düşüklüğü mevcuttur. Daha ileri evre hastalar semptomatik hale gelir. Evre 3'te 6-12 ayda bir, evre 4'te 3-6 ayda bir, evre 5'de ise 1-3 ayda bir kalsiyum ve fosfat değerleri ve 6 ayda bir PTH değerleri ölçülmelidir. Tedavide hedef dinamik kemik hastalığını ve osteomalazi oluşmasını engellemeye çalışırken ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmi önlemek ve tedavi etmektir. Sekonder hipertiroidizm; fosfat retansiyonu, 1,25- dihidroksi vitamin D eksikliği, hipokalsemi ve parathormona (PTH) karşı iskelet direncinin neden olduğu paratiroid bezi hipertrofisine bağlı oluşur. Fosfat retansiyonunun düzeltilmesi diyetle fosfat kısıtlaması ve bir fosfat bağlayıcının kombinasyonu ile sağlanır. Evre 2 ve evre 4 arası çocuklarda eğer 25 hidroksi vitamin D seviyesi düşükse oral ergokalsiferol veya kolekalsiferol ile desteklemek ve yeterli kalsiyum seviyesini sağlamak gerekir.

25 hidroksi vitamin D seviyesi normale yüksek PTH'lı çocuklara kalsitriol gibi aktif vitamin D kullanılır.

Evre 5 KBH'lı çocuklarda ise diyetle fosfat kısıtlaması, fosfat bağlayıcılar ve aktif D vitamini analogu

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda enerji ihtiyacı hesaplama formülleri (KDIGO Kronik Renal Yetmezlikte Beslenme için Klinik Pratik Kılavuzu 2008 Güncellemesi)

YAŞ	HESAPLANAN ENERJİ İHTİYACI (kcal/gün) = Harcanan enerji+ Biriktirilen enerji
0-3 ay	[89 x ağırlık (kg) - 100] + 175
4-6 ay	[89 x ağırlık (kg) - 100] + 56
7-12 ay	[89 x ağırlık (kg) - 100] + 22
13-35 ay	[89 x ağırlık (kg) - 100] + 20
3-8 yaş	Kızlarda [135.3-30.8 x yaş (yıl) + FA x [10 x ağırlık (kg) +934 x boy (m)] + 20 Erkeklerde [88.5 – 61.9 x yaş (yıl) + FA x [26.7 x ağırlık (kg) +903 x boy (m)] + 20
9-18 yaş	Kızlarda [135.3-30.8 x yaş (yıl) + FA x [10 x ağırlık (kg) +934 x boy (m)] + 25 Erkeklerde [88.5 – 61.9 x yaş (yıl) + FA x [26.7 x ağırlık (kg) +903 x boy (m)] + 25

Tablo 2: KBH' da Proteinler için Referans Diyet Alım Tablosu (10)

Yaş	Referans Diyet Alımı				
	Referans diyet alımı (g/kg/gün)	Evre 3 KBH için önerilen (g/kg/gün)	Evre 4 veya 5 KBH için önerilen (g/kg/gün)	Hemodiyaliz için önerilen (g/kg/gün)	Periton Diyalizi için önerilen (g/kg/gün)
0 – 6 ay	1.5	1.5 - 2.1	1.5 - 1.8	1.6	1.8
7 - 12 ay	1.2	1.2 - 1.7	1.2 – 1.5	1.3	1.5
1 - 3 yaş	1.05	1.05 - 1.5	1.05 – 1.25	1.15	1.3
4 - 13 yaş	0.95	0.95 – 1.35	0.95 – 1.15	1.05	1.1
14 – 18 yaş	0.85	0.85 – 1.2	0.85 – 1.05	0.95	1

Tablo 3: Suda Eriyen Vitaminlerin Diyetle Alımları

	Tiamin (mg/gün)	Riboflavin (mg/gün)	Niyasin (mg/gün)	Pantotenik asit (mg/gün)	Vitamin B6 (mg/gün)	Biotin (mcg/gün)	Vitamin C (mg/gün)
Bebek							
0 – 6 ay	0.2	0.3	2	1.7	0.1	5	40
7 – 12 ay	0.3	0.4	4	1.8	0.3	6	50
Çocuk							
1 – 3 yıl	0.5	0.5	6	2	0.5	8	15
4 – 8 yıl	0.6	0.6	8	3	0.6	12	25
Erkek							
9 - 13 yaş	0.9	0.9	12	4	1	20	45
14 – 18 yaş	1.2	1.3	16	5	1.3	25	75
Kız							
9 - 13 yaş	0.9	0.9	12	4	1	20	45
14 – 18 yaş	1	1	14	5	1.2	25	65

Kombinasyonu uygun fosfat değeri ve normalin 2-3 katından fazla olmayan PTH konsantrasyonunu sağlamak üzere gereklidir.

KBH Evre 2-5 ve evre 5 hastalarda fosfat bağlayıcılardan ve besin kaynaklarından alınan toplam kalsiyum miktarı yaşa göre önerilen referans miktarının %100 ile 200'ü civarında olmalıdır.

Sıvı ve Elektrolit Dengesi

KBH Evre 2-5 ve poliüri olan hastalarda kronik intravasküler deplesyondan kaçınmak ve en uygun büyümeyi teşvik etmek için ek serbest su ve sodyum takviyeleri düşünülmelidir. Yine periton diyalizi

programında olan ve KBH evre 5 olan çocuklarda sodyum takviyeleri düşünülmelidir. Hipertansiyonu olan çocuklarda ise sodyum kısıtlamasına gidilebilir.

Oligoanürik KBH evre 3-5 olan hastalarda sıvı yüklenmesini önlemek için sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Yine hiperkalemi riski olanlarda potasyum alımı kısıtlanmalıdır (10).

KBH'da diyetisyen tarafından gıdaların sodyum içeriği ve işlenmiş gıdalardan uzak durma bilgisi gibi konularda mutlaka eğitim verilmelidir. Su ve sodyum dengesinde tuz kaybı ve idrar konsantrasyonunda artış varsa (ishal gibi hastalık durumlarında) özellikle küçük çocuklarda

bağımsız olarak sıvı erişimi olmadığı ve ihtiyaçlarını anlatamadığı için sıvı konusunda bakım verene bağımlılık vardır, bu hatırlatılmalıdır. Eğer tuz ve sıvı yüklenmesi varsa diyetle sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavi

birlikte verilir. Sodyum kısıtlamasına ihtiyaç duyulan çocuklarda KDOQI önerisine uygun olarak 1500-2400 mg/gün'den

Tablo 4: Yağda eriyen vitaminlerin diyetle alımları

	A vitamini (mcg/gün)	Vitamin D (Kalsiferol) (mcg/gün)	Vitamin E (alfa- tokoferol) (mg/gün)	Vitamin K (mcg/gün)
Bebek				
0 – 6 ay	400 (600)	10 (25)	4 (4)	2 (2)
7 – 12 ay	500 (600)	10 (37,5)	5 (5)	2.5 (2.5)
Çocuk				
1 – 3 yıl	300 (600)	15 (62,5)	6 (200)	30 (30)
4 – 8 yıl	400 (900)	15 (75)	7 (300)	55 (55)
Erkek				
9 - 13 yaş	600 (1700)	15 (100)	11 (600)	60 (60)
14 – 18 yaş	900 (2800)	15 (100)	15 (800)	75 (75)
Kız				
9 - 13 yaş	600 (1700)	15 (100)	11 (600)	60 (60)
14 – 18 yaş	700 (2800)	15 (100)	15 (800)	75 (75)

*Parantez içerisinde maksimum miktarlar gösterilmiştir.

*1 mcg retinol aktivite eşdeğeri= 3.3 Ünite Vitamin A, 1 mcg kalsiferol = 40 İU, 1 mg alfa-tokoferol = 1.47 İU

daha az sodyum alımı önerilir (10). Küçük çocuklarda uygulama zorluğu görülse de 25-75 mg/kg/gün (1-3 mmol/kg/gün) makul değerlerdir (19).

Komplikasyonların yönetimi

Hiperkalemi

Potasyum dengesi GFR 15 ml/dk/1,73m²'nin altına düşene kadar korunur. Hiperkalemide öncelikli neden düşük GFR'ye bağlı yetersiz potasyum atılımıdır. Diğer faktörler ise diyetle yüksek potasyum alımı, artmış doku yıkımı, metabolik asidoz, hipoaldesteronizm veya bozulmuş hücrel potasyum alımı olarak sayılabilir. Bu faktörlerin düzeltilmesinin yanı sıra hiperkalemide yaklaşım potasyum bağlayıcılarla birlikte düşük potasyum içerikli diyetle sağlanır. Bu da mama ya da dışardan takviye besin alan bebeklerde düşük potasyum içeriklilerin seçilmesi ile sağlanabilir. Anne sütünde potasyum düzeyi zaten düşüktür ve KBH'da önerilir. Gıdalardaki potasyum miktarı bilgisi her zaman bulunmadığından diyetisyen tarafından potasyumdan zengin gıdalar (çikolata, patates, yeşil yapraklı sebzeler vb.) açısından bilgi verilmeli ve alternatif tüketim yöntemleri sunulmalıdır. Yine bebeklerde ve küçük çocuklarda formül mamaların potasyum içeriğini azaltmak için düşük solüt yüklü formül mamaları tercih etmek ya da kayekselat kullanımı düşünülmelidir (20).

Artmış Kardiyovasküler risk

KBH'lı çocuklar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, obezite, dislipidemi ve anormal glukoz metabolizması açısından risk altındadır.

Hipertansiyonla mücadele farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler içerir. Obezler için kilo verme, düzenli egzersiz ve diyet önerileri yapılmalıdır. Meyve sebze açısından zengin diyet ve yağ ile tuzun azaltılması önerilir. Aşırı alkol alımı, kafein, sigara ve enerji içeceklerine maruziyetin azaltılması gerekir.

Yine diyabetes mellitusun KBH ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Metabolik sendrom üreminin nedeni ya da sonucu olabilir. DM olmasa bile KBH artmış insülin "enci ile birlikte ve glukoz metabolizmasını bozar (2).

slipidemi ise; KBH'lı çocuklarda kardiyovasküler hastalık riskini artıran en önemli etmenlerdendir. Son yapılan çalışmalarda dislipideminin %45 prevalansı olduğu görülmektedir (21). ApoE-boş farelerde yapılan çalışmada yüksek yağlı diyetin tübülointersitsiyel kollajen birikimini artırdığı gösterilmiştir. İki yaşından büyük çocuklar kılavuza göre yıllık olarak dislipidemi açısından taranmalıdırlar (22). Çocuklarda gözlemsel veriler dislipidemi riskinin KBH'lı çocuklarda yüksek olduğunu göstermektedir. Bu hastalar ayrıntılı lipit profili ile değerlendirilmeli, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri ile birlikte takip edilmelidir. Tablo 5'de dislipidemisi olan evre 5 KBH/böbrek transplantlı hastalarda diyet önerileri lipit değerlerine göre diyet önerileri gösterilmiştir (10).

Diyete rağmen dislipideminin kontrol altına alınamadığı durumlarda (LDL> 130 mg/dl) ise büyük çocuklarda statin kullanımı düşünülebilir (23).

Transplant Hastalarında Beslenme Yaklaşımı

Bağımsızlık sistemini baskılayan ilaçların yan etkilerini en aza indirirken beslenme gereksinimlerini karşılamak için diyet değerlendirilmesi ve danışmanlık gerekir. Kilo alımını yönetmek için enerji gereksinimlerinin yaşına ve boya göre yaşına bakılarak enerji gereksiniminin %100'ü verilmelidir. Kilo alma ya da verme durumuna göre yeniden ayarlama yapılmalıdır (10). Referans diyet alımı değerleri; fizyolojik aralıklarda karbonhidrat, protein ve doymamış yağlardan kalori dengesi, obezite, dislipidemi ve kortikosteroid kaynaklı diyabeti önlemek ve yönetmek için bu hastalarda kullanılabilir. Yine bu hastalarda hipertansiyon, immünsupresif ajanlar ve bozulmuş

böbrek fonksiyonları nedeniyle anormal sıvı elektrolit dengesi varlığında diyet değişikliği planlanmalıdır.

Besin kaynakları ve oral fosfat bağlayıcılardan alınan toplam kalsiyumun referans diyet alımının 2 katını geçmemesi önerilir. Dikkat edilmesi gereken diğer

Tablo 5: KBH'lı çocuklar için önerilen maksimum ve minimum oral/ enteral fosfor alımı (10)

Yaş	Fosfor referans diyet alımı (mg/gün)
6 ay altı	100
6 ay-1 yaş	275
1-3	460
3-8	500
9-18	1250

SONUÇ

Çocuklarda KBH ilerledikçe iştah ve besin alımı azalır. Bu nedenle iştahsızlık, besinlerin bağırsaklardan emiliminde azalma, fiziksel ve nöro bilişsel gelişimi etkileyen metabolik asidoz nedeniyle malnütrisyon sık görülür. Kilo kaybı özellikle GFR 35 mL/dk/1,73m²'ye düştüğünde meydana gelir ve bu da SDBY için yüksek risk teşkil eder. Belirli büyüme parametrelerine bağlı beslenme tedavisi KBH olan çocuklar için geliştirilmiş olup pediatristler ve beslenme uzmanları ile koordine bir şekilde takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney international*. 2013;84:622-3.
- 2.Schnaper HW. Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children. In: Avner ED, editor. *Pediatric nephrology*. Seventh Edition, 2016.
- 3.National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(Suppl 1):S1-266.
- 4.Foster BJ, Leonard MB. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80:801-14.
- 5.Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(Suppl 2):S66-70.
- 6.Ayestaran FW, Schneider MF, Kaskel FJ, Srivaths PR, Seo-Mayer PW, Moxey-Mims M, et al. Perceived appetite and clinical outcomes in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2016;31:1121-7.
- 7.Chen W, Ducharme-Smith K, Davis L, Hui WF, Warady BA, Furth SL, et al. Dietary sources of energy and nutrient intake among children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2017;32:1233-41.
- 8.Sgambat K, Matheson MB, Hooper SR, Warady B, Furth S, Moudgil A. Prevalence and outcomes of fragility: a frailty-inflammation phenotype in children with chronic

önemli konu enfeksiyon riski yüksek gıdalardan kaçınılmasıdır (10).

- kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2019;34:2563-9.
- 9.Ku E, Kopple JD, McCulloch CE, Warady BA, Furth SL, Mak RH, et al. Associations Between Weight Loss, Kidney Function Decline, and Risk of ESRD in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71:648-56.
- 10.Group KW. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(Suppl 2):S11-104.
- 11.Betts PR, Magrath G, White RH. Role of dietary energy supplementation in growth of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J*. 1977;1:416-8.
- 12.Rees L, Shaw V, Qizalbash L, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum L, et al. Delivery of a nutritional prescription by enteral tube feeding in children with chronic kidney disease stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatric nephrology*. 2021;36:187-204.
- 13.Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood*. *Lancet*. 1997;349:1117-23.
- 14.Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:519-31.
- 15.Uauy RD, Hogg RJ, Brewer ED, Reisch JS, Cunningham C, Holliday MA. Dietary protein and growth in infants with chronic renal insufficiency: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group and the University of California, San Francisco. *Pediatric nephrology*. 1994;8:45-50.
- 16.Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD006863.

- 17.Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1:1293-9.
- 18.Mahan JD, Warady BA, Consensus C. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric nephrology*. 2006;21:917-30.
- 19.Rene G. VanDeVoorde CSW, and Bradley A. Warady. Management of Chronic Kidney Disease in Children. In: Avner ED, editor. *Pediatric nephrology*, 2016.
- 20.Bunchman TE, Wood EG, Schenck MH, Weaver KA, Klein BL, Lynch RE. Pretreatment of formula with sodium polystyrene sulfonate to reduce dietary potassium intake. *Pediatric nephrology*. 1991;5:29-32.
- 21.Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010;78:1154-63.
- 22.Baek HS, Kim SH, Kang HG, Choi HJ, Cheong HI, Ha IS, et al. Dyslipidemia in pediatric CKD patients: results from KNOW-PedCKD (KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Pediatric CKD). *Pediatric nephrology*. 2020;35:1455-61.
- 23.Palmer SC, Strippoli GF, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrology*. 2014;19:663-6.

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
 Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.
 Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.
 Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.



***Helicobacter pylori*'nin Gastrik Karsinogenezde Etkili Virülans Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme ve Metaanaliz**

Evaluation of Virulence Factors of *Helicobacter pylori* of Effective in Gastric Carcinogenesis: Systematic Review and Metaanalysis

Yüksel Yaşin¹, Gülden Diniz², Şevval Evcimen¹, Emine Müge Karakayalı¹

¹Beslenme Danışmanlığı Merkezi, Ali Çetinkaya Mah. Muammer Aksoy Cad. No:6/5, Balıkesir, Ayvalık, Türkiye

²Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada; *Helicobacter pylori*'nin gastrik kanser gelişiminde etkili olduğu düşünülen virülans faktörlerini araştıran çalışmaların sistematik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın evrenini, Ocak- Aralık 2022 tarihleri arasında "Pubmed", "Medline", "Dergipark", "Elsevier" ve "Google Scholar" veri tabanları ile "Networked Digital Library of Theses and Dissertations" kaynakları taranarak ulaşılan 48 makale oluşturmaktadır. Bu derlemede, son 25 yılda İngilizce ve Türkçe dillerinde yayınlanan makaleler arasından "gastrik karsinogenez", "*Helicobacter pylori*", "*Helicobacter pylori* virülans faktörleri" anahtar kelimeleri ile arama yapılarak tam metin makaleler seçilmiştir. Dahil edilme kriterlerine uygun toplam 14 araştırma makalesi bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Bu sistematik derleme ve metaanaliz kapsamındaki bu 14 çalışma, *Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinogenezi etkileyebilecek virülans faktörlerini değerlendirmektedir. Sitotoksin ilişkili gen A (CagA), vakuolatör sitotoksin A (VacA), dış zar enflamatuvar proteini (OipA), siyalik asit bağlayıcı adezin (SabA), DNA metilasyonu, üreaz, epitel ile temas yoluyla indüklenen gen (IceA), interlökin-8 ve E-cadherin'in mide karsinogenezi üzerine olan etkilerini irdelemektedir. Literatürde gastrik karsinogenezde önemli rol oynadığı öne sürülen tüm bu virülans faktörlerini birlikte irdeleyen bir çalışma yoktur.

Sonuç: Bu sistematik derleme ve meta-analizde CagA, VacA, OipA, SabA ve üreazın *Helicobacter pylori*'nin mide karsinogenezinde en etkili virülans faktörleri olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik karsinogenez; *Helicobacter pylori*; virülans faktörleri.

ABSTRACT

Aim: In this study; it was aimed to systematically evaluate the studies investigating the virulence factors of *Helicobacter pylori*, which is thought to be effective in the development of gastric cancer.

Material and Methods: The population of this study consisted of 48 articles accessed by searching "Pubmed", "Medline", "Dergipark", "Elsevier" and "Google Scholar" databases and "Networked Digital Library of Theses and Dissertations" sources in dates between January and December 2022. In this review and meta analysis, the full-text articles were selected by searching with keywords "gastric carcinogenesis", "*Helicobacter pylori*", "H. pylori virulence factors" among the articles published in English and Turkish languages in the last twenty-five years. A total of 14 works that meet the research criteria were included in this study.

Results: These 14 studies within the scope of this systematic review evaluate the virulence factors of *Helicobacter pylori* that may affect gastric carcinogenesis (cytotoxin-associated gene A (CagA), vacuolizing cytotoxin A (VacA), outer membrane inflammatory protein (OipA), sialic acid-binding adhesion (SabA)), DNA methylation, urease, contact-induced epithelial gene, and e-cadherin. There was no study to evaluate all these virulence factors that are claimed to play important roles in gastric carcinogenesis in the literature.

Conclusion: In this systematic review and meta-analysis, it has been determined that CagA, VacA, OipA, SabA, and urease are the most effective virulence factors of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis.

Keywords: Gastric carcinogenesis; *Helicobacter pylori*; virulence factors.

Giriş

Helicobacter pylori dünya popülasyonunun yarısını enfekte eden, insan midesinde kolonize olan ve karsinogenezde etkinliği saptanmış üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif, 2-4 µm uzunluğunda, kamçı, hafif kıvrık, gram negatif bir bakteridir (1,2). Tek rezervuarı insandır, insandan insana bulaş fekal-oral, oral-oral veya iatrojenik yolla olmaktadır (1). Önce gastrite neden olan bakteri tedavi edilmeme sonucunda peptik ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve hatta gastrik kansere varan patolojilere yol açar. Enfekte bireylerin yaklaşık %10'u peptik ülser hastalığı, %1-3'ü gastrik adenokarsinom ve <%0,1'inde mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması gelişir (1,2). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu duodenum ülserlerinin yaklaşık %95'i ve mide ülserlerinin %85'inden sorumludur. Enfekte bireylerin %80'i ise gastrik mukozada kronik inflamatuvar yanıt oluşturmada ve klinik semptomlar göstermemektedir (3).

Mide kanseri dünyanın en yaygın 5. kanser türüdür, kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (2). Mide kanseri riskini 2,2-21 kat arttırabilmektedir (4). *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrik kanser pariyetal hücre kaybı, hücre farklılaşması, kimyasal mediatörler, serbest radikaller, prostaglandinler, büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazların yer aldığı genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu meydana gelmektedir (5,6). Proinflamatuvar sitokinler nötrofiller için güçlü kemotaktik etkiyle nötrofillerin de granülasyonunu uyarır ve *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu doku hasarının artmasına yol açar. İnterlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) da inflamasyonda rol alır. T hücreleri genellikle *Helicobacter pylori*'nin başlattığı aktif gastriti iletirken, T-regülatör (Treg) hücrelerinin T hücre yanıtını kontrol ederek, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (7).

Günümüze dek bakteriye ilişkin birçok virülans faktörü tanımlanmıştır ve bulundurduğu virülans faktörüne göre suşların hastalık yapabilme potansiyelleri değişmektedir (1,6). Sitotoksin ilişkili gen A (CagA), *Helicobacter pylori* suşlarının %50-70'inde bulunur ve bakteri virülansının en önemli ögesidir (3). CagA proteini, virülans belirleyicisi Tip IV sekresyon sistemi (T4SS) ile bakterilerden konakçı hücrelerinin sitoplazmasına yer değiştirebilir. Şırınga benzeri bir yapı oluşturan T4SS, epitel hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını indükleyebilir. Tirozin fosforilasyonuna uğramış CagA suşları mukoza hücrelerinde büyüme faktörü benzeri etkiyle proliferasyona yol açabilir (8). Ayrıca *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında yer değiştiren CagA, fosforilasyondan bağımsız bir şekilde E-cadherin/β-katenin kompleksini destabilize eder ve epitel hücrelerinin polaritesini koruyan PAR1/MARK kinaz etkileşim yoluyla polarite kusurlarına neden olur (9). Tüm bu değişiklikler *Helicobacter pylori*'nin kolonizasyonunu da kolaylaştırır (3). Bakterinin epitel hücrelerini etkilemesi için Cag patojenite adası (Cag PAI) şarttır. Çünkü bu yapı T4SS'i kodlayarak efektör moleküllerin konakçı hücrelere iletilmesini sağlar (10). Ayrıca T4SS, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon

alanı içeren protein 1 (NOD1) aktivasyonu ve proinflamatuvar gen ekspresyonuna yol açar. *Helicobacter pylori*'nin nükleer faktör-kappa B (NF-κB)'yi aktive ederek kimyasal mediatörlerin salgılanmasını tetikleyen ve T hücrelerinin apoptozunu indükleyen Cag PAI pozitif suşları peptik ülser ve mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (11-14).

Helicobacter pylori suşlarının yarısında, bakteri hücre içine girdiğinde endojen yolakla apoptozu indükleyen, asit sekresyonunun azalmasına ve böylece mide kanseri gelişimine zemin hazırlayabilen "Vakuolatör sitotoksin A (VacA)" bulunmaktadır (15,16). VacA granülosit, monosit, B ve T hücreleri gibi birçok inflamatuvar hücreyle etkileşime girebilir (17). Kan grubu antijen bağlayıcı adezin (BabA) aynı zamanda dış membran proteini (OMP) üyesidir (18). Bakterilerin mide mukozasında eksprese edilen Lewisb (Leb) ve kan grubu O, A ve B antijenlerine bağlanmasına aracılık eden BabA peptik ülser ve mide adenokarsinomu ile ilişkilidir (6,19,20). Sialik asit bağlayıcı adezin (SabA) eritrosit yüzeyinde bulunan sialillenmiş yapılara bağlanan bir hemaglutindir. *Helicobacter pylori*'nin mide epitel hücrelerindeki sialiyeye olan Lex'e tutunmasında görevlidir. Gastrik karsinom oluşumunda kronik inflamasyondaki bu sialillenmenin önemli olabileceği düşünülmektedir (14,15). SabA üreten suşlar kolonizasyon, artan mide kanseri, atrofi ve bağırsak metaplazisi riskini artırırken duodenal ülserasyon riskini azaltır (19). Dış zar inflamatuvar proteini (OipA), Hop H geni tarafından kodlanan bir hücre yüzeyi proteindir ve yapışma işlevi görür. OipA ekspresyonu duodenum ülseri ve mide kanseri ile bağlantılıdır (12). Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8'i uyararak inflamatuvar yanıtta rol alır (21). Konak kolonizasyonunda yer alsada inflamasyon üzerindeki rolü belirsizdir (13). Adezyon ilişkili lipoprotein (AlpA/AlpB), *Helicobacter pylori* adezyonunda yer alan OMP kodlayan iki güçlü homolog gendir. Hücresel adhezyonda, konakçı hücre sinyalleşmesinde ve sitokin üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fonksiyonu tam belirlenememiş *Helicobacter* dış membran proteini (HopZ) de bir adezyon proteindir (6,14).

Duodenal ülser destekleyen gen A (DupA), VirB4 faktörü ile yüksek homolojisinden dolayı muhtemelen vir genleriyle birlikte bir T4SS oluşturur ve epitel hücrelerinden artan IL-8 üretimi ile ilişkilendirilmiştir (12,15). *Helicobacter pylori* nötrofil aktive edici protein (HP-NAP), nötrofilleri uyararak reaktif oksijen ara ürünlerini üretmesine, Ca²⁺ ve sitozolik sinyal moleküllerini serbest bırakmasına ve nötrofillerin yüzeyindeki β2 integrinler'in eksprese edilmesine neden olur. Nötrofilleri aktive eder, ROS'u indükler, IL-6, IL-12 ve IL-23 üretimi için makrofajları uyarır. Kolonizasyondaki rolü bilinmemektedir (12). High temperature requirement A (HtrA); serin proteaz aktivitesi olan, *Helicobacter pylori*'nin oldukça yakın zamanda tanımlanmış virülans faktörlerinden biridir. HtrA'nın substratlardan biri de bir adezyon molekülü olan E-cadherin'dir. High temperature requirement A, epitel hücre bağlantılarını keser ve *Helicobacter pylori*'nin hücreler arası alana girmesine izin verir. Salınan E-cadherin ektodomainsi

gastrik kanserde anahtar bir prognostik indikatördür (6). Üreaz enzimi, ürenin amonyak ve bikarbonata hidrolizine yol açarak midenin asidik pH'ını tamponlar ve bu yolla bakteri kolonizasyonuna yardımcı olur (6). İki ana allelik varyantı olduğu bilinen "epitel ile temas yoluyla indüklenen gen (İceA)" genotipi, artırılmış IL-8 ekspresyonu ve akut antral inflamasyon ile bağlantılı bulunmuştur. İceA2 varyantının işlevi belirsizliğini korumaktadır (22). *Helicobacter pylori* flagellasının ucunda bulunan flaA ve flaB yapıları bakteri adezyonu veya viskoz mukus tabakasında ilerlemesine yardımcı olabilir, kolonizasyonda yer almaz (10).

Bu çalışmada, dahil edilme kriterlerini karşılayan 14 çalışma irdelenerek, *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörlerinin karsinogenezdeki etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu yolla, *Helicobacter pylori* pozitif bulunan hastalarda özellikle hangi virülans faktörlerinin daha fazla kanser gelişim riski taşıdığı belirlenmeye ve bu hastaların saptanıp *Helicobacter pylori* eradikasyonu açısından tedavi edilmelerinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın evrenini Ocak-Aralık 2022 tarihinde "Pubmed", "Medline", "Dergipark" veri tabanları ile "Google Scholar" ve "Networked Digital Library of Theses and Dissertations" tez kaynaklarından taranarak ulaşılan 48 makale oluşturmuştur. İncelemede "*Helicobacter pylori*", "gastrik karsinogenez" ve "virülans faktörler" anahtar kelimeleri kullanılarak veri tabanları taranmıştır.

Elektronik tarama ile saptanan tüm makalelerin başlık ve özetleri araştırmacı tarafından incelenmiştir. Çalışmaların yazarları, yıl, başlık, özet, gereç yöntem ve örnekleme çalışmanın dahil olma kriterlerine uyup uymadığının araştırılması için tam metinleri incelenmiştir.

Çalışmalarda ortak kriterler bulunmadığından virülans faktörlerinin etkisine örnek gösterilebilecek 14 ayrı çalışma incelenmiştir.

Makalelerin seçiminde kullanılan kriterler ve işlem basamakları şöyle özetlenebilir:

Araştırma Dahil Edilme Kriterleri:

- Helicobacter pylori* için karsinogenezde etkili faktörlere ilişkin randomize kontrollü orijinal araştırmalar.
- Çalışmanın tam metnine ulaşılabilmesi.
- Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması.
- 1997- 2022 tarihleri arasında yayınlamış olması.

Araştırma Dışlama Kriterleri:

- Olgu sunumları.
- Karsinogenezde etkili virülans faktörlerini kapsamayan araştırmalar.
- Sistemik derlemeler içerisinde incelenen çalışmalar kapsam dışı bırakılmıştır.

İşlem Basamakları:

"*Helicobacter pylori*", "gastrik karsinogenez" ve "virülans faktörler" anahtar kelimeler ile "Pubmed", "EBSCO", "Med-LINE" ve "SCOPUS" elektronik veri tabanları tarandı.

Çalışmalar listelendi ve dahil edilme kriterlerine göre incelendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 14 makale sınırlılık ve sonuçlar açısından değerlendirildi.

Bulgular

Helicobacter pylori'nin gastrik karsinogenezde etkili olduğu düşünülen virülans faktörlerinin değerlendirilmesine ilişkin literatürde kriterleri karşılayan 14 makale incelenmiştir. Ancak literatürde karsinogenezde etkili *Helicobacter pylori* virülans faktörlerinden tümünü irdeleyen makale yoktur. Bu nedenle seçilen 14 makalenin ortak paydası "karsinogenezde etkili virülans faktörleri" genel başlığı altında irdelenmiştir. Çalışmalarda incelenen karsinogenezde etkili virülans faktörleri ve etkileri, sorumlu yazar, basım yılı ve çalışma başlığı ile birlikte Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 1997- 2022 yılları arasında yayınlanan sistematik derleme kapsamındaki çalışmaların yazarları, başlığı, basım yılı, yöntemleri ve sonuçları

	ÇALIŞMANIN YAZARLARI/ YILI/ BAŞLIĞI	YÖNTEM	SONUÇLAR
1	Rudi et al. (1998) Diversity of <i>Helicobacter pylori</i> VacA and CagA genes and relationship to VacA and CagA protein expression, cytotoxin production and associated diseases.	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif 65 hastadan izole edilen bakteriler ve CagA pozitif ve negatif iki referans <i>Helicobacter pylori</i> suşu CagA ve vacA gen farklılıkları ve sitotoksin ile ilişkileri açısından araştırıldı.	Bu çalışmada sitotoksin üretiminin temel olarak CagA geninden değil VacA geninden kaynaklandığına dair kanıtlar desteklenmiştir.
2	Yamaoka et al. (2000) A Mr 34,000 proinflammatory outer membrane protein (OipA) of <i>Helicobacter pylori</i> .	Bu çalışmada 80 Japon hastadan elde edilen OipA, 160 klinik izolat mide kanseri hücre hattı ile kültürlendi. IL-8 üretimi ELISA ile test edildi.	OipA geni içeren Cag negatif suşlar, Cag pozitif suşlardan 3 kat daha fazla IL-8 üretmiştir ve IL-8 seviyeleri ve karsinogenez arasında ilişki saptanmıştır.
3	Takashima et al. (2001) Effects of <i>Helicobacter pylori</i> infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils.	Altı haftalık erkek Moğol gerbilleri ağızdan <i>Helicobacter pylori</i> ile aşılandı. İnokülasyondan önce ve 6, 12 hafta sonra serum gastrin seviyeleri, gastrik asit çıkışı ve IL-1 β mRNA seviyelerine bakıldı.	<i>Helicobacter pylori</i> 'nin serum gastrin düzeylerini ve inflamasyon skorlarını önemli ölçüde arttırdığı, gastrik asit salınımını azalttığı görülmüştür. Ayrıca mide mukozasındaki IL-1 β mRNA seviyesini yükseltmiştir.
4	Kimm et al. (2002) <i>Helicobacter pylori</i> impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells.	Mide kanseri hücre hatları, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> veya <i>Escherichia coli</i> ile birlikte kültürlendi. MutS ve MutL MMR protein ve RNA seviyeleri incelendi.	<i>Helicobacter pylori</i> ile uyarılan bu genlerin haberci RNA seviyelerinde azalma görülmüştür. Kronik enfeksiyon, mutasyon birikimine ve kanser riskini artıran MMR kaybına yol açmıştır.
5	Chan et al. (2003) Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with infection and in gastric cancer.	Dispeptik hastaların 35 mide biyopsisi <i>Helicobacter pylori</i> açısından histoloji ve üreaz nefes testi ile tarandı. Rezeksiyon uygulanan kanserli hastaların normal ve tümörlü dokularında E-cadherin araştırıldı.	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif hastalarda artmış E-cadherin metilasyon oranı saptanmıştır. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin E-cadherin metilasyonu için önemli bir faktör olduğu iddia edilmiştir.
6	Crabtree et al. (2004) <i>Helicobacter pylori</i> induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype.	Çalışmada <i>Helicobacter pylori</i> 'nin NCTC 11637, G50, BA142, D931, ve G104 suşları kullanıldı. Bu suşlarda PCR ile CagA geninin varlığı ve western blotlama ile VacA proteini belirlendi.	CagA pozitif D931 suşu sitotoksik bulunmamışken vacA ve IL-8 varlığı sitotoksik bulunmuştur. Artmış IL-8 ekspresyonunun ülsere neden olabileceği ileri sürülmüştür.

7	Ushijima et al. (2006) DNA methylation as a marker for the past and future.	Toplam 22 <i>H. pylori</i> pozitif hasta ve sağlıklı bireyden alınan biyopsi örneklerinden elde edilen 48 gendeki CpG adalarının promotör bölgelerindeki metilasyon incelendi.	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif grupta yaygın metilasyon saptanmıştır. <i>H. pylori</i> enfeksiyonu olmayan mide kanserli bireylerde mide mukozasındaki metilasyon oranı, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.
8	Yamaoka et al. (2006) <i>Helicobacter pylori</i> outer membrane proteins and gastroduodenal disease.	200 hastadan alınan örnekle <i>Helicobacter pylori</i> kültürü yapıldı. Sonuçlar düşük geçiş sayılı tek kolonilerden alınan kültürler kullanılarak elde edildi.	OipA pozitifliği duodenal ülser, mide kanseri, bakteri ve nötrofil yoğunluğu ile; SabA pozitifliği ise mide kanseri, bağırsak metaplazisi ve korpus atrofisi ile pozitif ilişkilidir. Mide asiditesi, duodenal ülser ve nötrofil infiltrasyonu SabA pozitif olanlarda azalmaktadır.
9	Beswick et al. (2006) The <i>Helicobacter pylori</i> urease B subunit binds to CD74 on gastric epithelial cells and induces NF-kappa B activation and IL-8 production.	N87 insan mide kanseri hücreleri, Hs738.st/int insan fetal epitel hücreleri ve P3HR1, RPMI 1640'ta tutuldu. Üreazın CD74'e nasıl bağlandığını belirlemek için rekombinant üreaz A ve B alt birimleri kullanıldı.	Üreazın mide epitel hücreleri tarafından IL-6 ve TNF- α üretimini indüklediği, Cag PAI ve OipA'nın IL-6 seviyelerini arttırdığı saptanmıştır. Tek başına üreaz B alt biriminin mide epitel hücrelerinde NF-KB ve IL-8 üretiminin aktivasyonunu indüklediği görülmüştür.
10	Rhead et al. (2007) A new <i>Helicobacter pylori</i> vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer.	Rutin endoskopi yapılan 73 İran'lı hastadan alınan <i>Helicobacter H. pylori</i> izolatlarının VacA i bölgesi tipleri, nükleotid dizilimi PCR ile belirlendi.	<i>Helicobacter pylori</i> 'nin VacA i1 tipi suşlarının mide adenokarsinomuyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür.
11	Malfertheiner et al. (2018) Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against <i>H. pylori</i> in healthy volunteers challenged with a Cag (+) strain: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 study.	Randomize faz 1/2, tek merkezli çalışmada, 18-40 yaşları arasında, <i>Helicobacter pylori</i> negatif sağlıklı bireylerle yapıldı. 0, 1 ve 2 ayda üç intramüsküler aşıdan 1 ay sonra CagA pozitif <i>Helicobacter pylori</i> suşu verildi ve 12 hafta sonra aşının etkinliği ölçüldü.	Bu çalışmada Cag pozitif virülans faktörü üzerine etkinliği araştırılan bir aşının <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonuna karşı korumadığı görülmüştür.
12	Jeyamani et al. (2018) CagA and VacA genes of <i>Helicobacter pylori</i> and their clinical relevance.	165 hastadan alınan mide biyopsisinde <i>Helicobacter pylori</i> 'nin CagA ve VacA (s1, s2, m1, m2) genleri araştırıldı.	VacA s1 ve CagA pozitif suş baskın genotip olup, VacA s1 suşlarıyla enfekte hastalar ülser geliştirmeye daha yatkındır.
13	Soudi et al. (2021) Evaluation of <i>Helicobacter pylori</i> OipA protein as a vaccine candidate and propolis as an adjuvant in C57BL/6 mice.	Rekombinant saflaştırılmış oipA ve propolis aşılı C57BL/6 farelerine uygulandı. Sonrasında PCR ile IFN- γ ve IL-4 genleri araştırıldı.	OipA proteininin IFN- γ üretimini artırdığı doğrulanmıştır.
14	Xue et al. (2021) Geographic distribution of the CagA, VacA, IceA, OipA and DupA genes of <i>Helicobacter pylori</i> strains isolated in China.	Çin'in 5 bölgesinde farklı yakınmaları olan 348 hastadan mide biyopsi örnekleri alınıp, PCR ile CagA, VacA, IceA, OipA ve DupA genotipleri araştırıldı.	İncelenen virülans faktörlerinde CagA pozitifliği baskındır. VacA, OipA ve DupA tipleri bölgeler arasında farklılık göstermiştir. Ancak genotip ve klinik seyir arasında ilişki bulunamamıştır.

Tartışma

Dünya genelinde en yaygın enfeksiyon hastalıklarından biri olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, aynı zamanda insan kanserleriyle ilişkisi saptanan ilk bakteridir. Dünya nüfusunun neredeyse yarısını enfekte eden ve insan midesine yerleşen bu bakteri, mide bulantısı, ağız kokusu ve dispepsi gibi semptomlara yol açabileceği gibi semptom göstermeden de kolonize olabilir (1,12). *Helicobacter pylori* ile ilişkili hastalıklar arasında gastrit, duodenal ve gastrik ülser, distal gastrik adenokarsinom ve primer gastrik lenfoma yer almaktadır. *Helicobacter pylori*'nin gastrit ile ilişkisi ilk kez 1982'de tanımlanmıştır (1). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan bireylerde mide kanseri gelişme riskinin %1-2 olduğu bildirilmiştir (3). Sadece antrumda kolonize olabildiği saptanan *Helicobacter pylori* midenin asidik ortamına karşı üreaz enzimi yardımıyla amonyak üreterek mide pH'ını artırıp, aside karşı koruma mekanizması oluşturarak karsinogenezde etkili olabilmektedir. Üreaz sadece mide pH'ının bakterinin yaşayabileceği kadar yükseltilmesi ile değil aynı zaman da bir transkripsiyon faktörü olan NF-KB'nin aktivasyonu ve IL-8 salınımının uyarımıyla da karsinogenezde de etkilidir (3,10,16). Ancak üreaz aktivitesi de dahil pek çok virülans faktörü suşlar arasında farklılık göstermektedir (21, 22). Beswick ve ark.

üreazın mide epitel hücreleri tarafından IL-6 ve TNF- α üretimini indüklediğini bildirmişlerdir (23). Tek başına üreaz B alt birimi, mide epitel hücrelerinde CD74'e bağlanmanın ardından NF-KB ve IL-8 üretimini indüklemektedir. Cag PAI ve OipA, gastrik epitel hücreleri tarafından IL-6 salgılanmasındaki rolleri açısından incelendiğinde, her iki virülans faktörünün, MKN-28 gastrik epitel hücreleri tarafından farklı yollardan IL-6 üretim seviyelerini arttırdığı görülmüştür (23).

Crabtree ve ark. mide epitel hücrelerinde *Helicobacter pylori* kaynaklı IL-8 ekspresyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada interlökin-8 ekspresyonunun artışı CagA pozitif fenotip ile ilişkilendirmişlerdir (24). Ayrıca VacA ve IL-8 ekspresyonu sitotoksik bulunmuştur. Artmış IL-8 ekspresyonunun *Helicobacter pylori* kaynaklı ülsere neden olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Soudi ve ark. yaptıkları çalışmada OipA'nın IFN-y üretimini arttırdığını bildirmişlerdir (25). Yamaoka ve ark. OipA pozitifliğinin yüksek oranda duodenal ülser ve mide kanseri riskiyle, şiddetli nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (26). OipA, mide kanseri riskini de arttıran bir faktördür. Aynı çalışmada *Helicobacter pylori* virülans faktörü SabA, mide kanseri, bağırsak metaplazisi ve korpus atrofi ile ilişkili bulunmuştur ve karsinogenezde etkili risk faktörü sayılmıştır. SabA duodenal ülser ve nötrofil infiltrasyonu ile negatif olarak ilişkilidir. SabA pozitifliğinin ayrıca midenin asit salgılama yeteneğini azalttığı görülmüştür. BabA2 geninin ise IL-8 üretimi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Yapılan bu çalışmada Japon ve ABD suşları karşılaştırılmıştır ve Japon OipA

göre daha karsinojenik etkili olduğu görülmüştür. *Helicobacter pylori* virülans faktörü olan Cag negatif suşlarının, Cag'dan 3 kat daha fazla IL-8 ürettiği görülmüştür. OipA geninin, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun önemli bir virülans faktörü olabileceği anlaşılmıştır. IL-8 salgılanması kullanılan hücre hatlarına göre farklılık gösterse de, IL-8 seviyeleri ile karsinogenez arasında önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (27).

Jeyamani ve ark. *Helicobacter pylori* enfeksiyon prevalansını %37 bulmuşlar ve VacA s1, CagA pozitif suşun baskın genotip olduğunu bildirmişlerdir (28). VacA s1'in önemli bir virülans belirteci olduğunu ve s1 suşlarını barındıran hastaların ülser geliştirmeye daha yatkın olduğu görülmüştür. CagA için s2 suşu, s1 suşuna göre daha sitotoksik bulunmuştur. Benzer bir şekilde Rudi ve ark. çalışmalarında vacA s1 suşunun s2 suşuna göre daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (29). VacA tip s1, peptik ülserasyon oluşumu ve CagA, sitotoksin aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Tüm izolatların yaklaşık %74'ü CagA pozitifdir. Peptik ülser hastalarının, *Helicobacter pylori* suşlarının çoğu CagA pozitif bulunmuştur. Çalışmada ayrıca sitotoksin üretiminin VacA geniyle ilişkili olduğu, CagA geninden kaynaklanmadığına dair önceki kanıtlar desteklenmiştir (29). Rhead ve ark. VacA i bölgesi üzerine yaptıkları çalışmada VacA i bölgesi, i1 tipi suşların mide adenokarsinomuyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (30). Malfertheiner ve ark.

Cag pozitif suşla enfekte edilen sağlıklı gönüllüler üzerine yaptıkları çalışmada, *Helicobacter pylori*'ye karşı parenteral bir aşının etkinliğini araştırmışlar ve bu aşının *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna karşı korumadığını saptamışlardır (31).

Helicobacter pylori enfeksiyon oluşturduğu zaman konakçıda DNA hasarına ve çeşitli mutasyonlara yol açabilmektedir (32). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun mide epitel hücrelerinde, mutasyon birikimi riskini ve kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında mide kanseri riskini arttırabilecek DNA yanlış eşleşme tamiri (MMR) genleri fonksiyonlarında eksikliğe yol açabilecek potansiyeli olduğu görülmüştür. Ayrıca DNA metilasyonu üzerine yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* pozitif olan grupta yaygın olarak metilasyon meydana geldiği belirlenmiştir (33). Aktif *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olmayan bireyler arasında, mide kanserli bireylerde mide mukozasındaki metilasyon seviyeleri, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde E-cadherin metilasyonunun *Helicobacter pylori* için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Chan ve ark. çalışmalarında *Helicobacter pylori* pozitif hastaların %53'ünde E-cadherin metilasyonu saptamışlardır (32). *Helicobacter pylori* negatif olan hastaların %94'ünde E-cadherin metilasyonu negatiftir. Bu bulgu, *Helicobacter pylori*'nin E-cadherin metilasyonu için önemli olduğunu doğrulamıştır.

Takashima ve ark. çalışmalarında, *Helicobacter pylori* ile aşılamadan altı ve 12 hafta sonra serum gastrin

düzeyler ve inflamasyon skorlarının önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Mide mukozasındaki IL-1beta mRNA seviyesinin de yükseldiği görülmüştür (34). Xue ve ark. Çin'de izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının CagA, VacA, OipA, DupA, IceA genlerinin coğrafi dağılımlarıyla ilgili yaptıkları araştırmada *Helicobacter pylori* virülans faktörlerinin araştırıldığı her 5 coğrafik bölge içinde CagA pozitifliğini baskın bulmuşlardır (35). Diğer bölgeler arasında baskın suşlar değişiklik göstermiştir. Sonuç olarak *Helicobacter pylori* virülans faktörlerinden üreaz'ın midedeki asidik ortama karşı direnç sağlayarak, CagA ve CagPAI'nın, T4SS molekülü ile hücreye taşınarak, VacA'nın T hücre proliferasyonunu ve efektör fonksiyonları baskılayarak, OipA'nın proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu uyararak, SabA'nın nötrofillerin aktive ederek karsinogenezde etkili virülans faktörleri oldukları saptanmıştır (23-35).

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır. Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Kipritçi Z. *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörleri ve ilaç dirençlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması. İstanbul; Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
2. Oral D, Yirün A, Erkekoğlu P. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu epigenetik ve genetik değişiklikler ve gastrik karsinogenez gelişiminde roller. J Fac Pharm. 2019;43: 285-308.
3. Kusters JG, Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19:449-90.
4. Ushijima T, Nakajima T, Maekita T. DNA methylation as a marker for the past and future. J Gastroenterol. 2006;41:401-7.
5. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, et al. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. Clin Cancer Res. 2006;12:989-95.
6. Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. World J Gastroenterol. 2014;20:12767-80.
7. Pinto-Santini D, Salama NR. The biology of *Helicobacter pylori* infection, a major risk factor for gastric adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1853-8.
8. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. Science. 2002;29:683-6.
9. Horridge DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MN. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. PathogDis. 2017;75:113.
10. Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics. 30 Ocak 2022 tarihinde, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21290711/> adresinden erişildi.
11. Backert S, Clyne M, Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of cagA by *Helicobacter pylori*. Cell Commun Signal. 2011;9:1-11.
12. White JR, Winter JA, Robinson K. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: etiology and clinical outcomes. J Inflamm Res. 2015;13:137-47.
13. Güvenir M, Yılmaz Ö. *Helicobacter pylori* sinyal yollarının dünyası. Türk Mikrobiol Cem Derg. 2009;39:115-21.
14. Kuck D, Kolmerer B, Konert CI, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. Infect Immun. 2001;69:5080-7.
15. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:14648-53.
16. Furuta Y, Yahara K, Hatakeyama M, Kobayashi I. Evolution of cagA oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. Plos One. 2011;6:e23499.
17. Fitchen N, Letley DP, O'Shea P, Atherton JT, Williams P, Hardie KR. All subtypes of the cytotoxin VacA adsorb to the surface of *Helicobacter pylori* post-secretion. J Med Microbiol. 2005;54:621-30.
18. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* oipA protein expression and oipA gene switch status. J Clin Microbiol. 2004;42:2279-81.
19. Wroblewski LE, Peek JRM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010; 23:713-9.
20. Nardone G, Compare D, Colibus P, Nucci G, Rocco A. *Helicobacter pylori* and epigenetic mechanisms underlying gastric carcinogenesis. Dig Dis. 2007;25:225-9.

- 21.Hoy B, Löwer M, Weydig C, Carra G, Tegtmeyer N, Geppert T, et al. *Helicobacter pylori* HtrA is a new secreted virulence factor that cleaves E-cadherin into disrupt intercellular adhesion. *Empo Reb.* 2010;11:798-804.
- 22.Oleastro M, Ménard A. The Role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in adherence and pathogenesis. *Biology.* 2013;2:1110-34.
- 23.Beswick EJ, Pinchuk IV, Minch K, Suarez G, Sierra JC, Yamaoka Y, et al. The *Helicobacter pylori* urease B subunit binds to CD74 on gastric epithelial cells and induces NF-kappa B activation and interleukin-8 production. *Infect Immun.* 2006;74: 1148-55.
- 24.Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, Peichl P, Nichols PH, Ramsay N, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol.* 1994;47:61-6.
- 25.Soudi H, Falsafi T, Mahboubi M, Gharavi S. Evaluation of *Helicobacter pylori* oipA protein as a vaccine candidate and propolis as an adjuvant in C57BL/6 mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24:1220-30.
- 26.Yamaoka K, Kwon DK, Graham DH. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:7533-8.
- 27.Baldwin DN, Shepherd B, Kraemer P, Hall MK, Sycuro LK, Pinto-Santini DM, et al. Identification of *Helicobacter pylori* genes that contribute to stomach colonization. *Infect Immun.* 2007;75:1005-16.
- 28.Jeyamani L, Jayarajan J, Leelakrishnan V, Swaminathan M. CagA and VacA genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61: 66-9.
- 29.Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Galle PR, et al. Diversity of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes and relationship to vacA and cagA protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. *J Clin Microbiol.* 1998;36:944-8.
- 30.Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Hosseini ME, et al. New *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology.* 2007;133:926-36.
- 31.Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T, Romi B, Borgogni E, Spensieri F, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Clinical Trial.* 2018;3:698-707.
- 32.Chan AO, Lam SK, Wong BC, Wong WM, Yuen MF, Yeung YH, et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in gastric cancer. *Gut.* 2003;52:502-6.
- 33.Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology.* 2002; 123:542-53.
- 34.Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut.* 2001;48:765-73.
- 35.Xue Z, Yang H, Su D, Song X, Deng X, Yu C, et al. Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in China. *Gut Pathog.* 2021;13:39.



Buccal Osteochondroid Lipoma: A Case Report

Bukkal Osteokondroid Lipom: Olgu Sunumu

Fatih Yılmaz¹, Yusuf Hıdır¹, Canberk Kertmen¹, Tulu Kebat²

¹University of Health Sciences, Turkey İzmir Bozyaka Research and Training Hospital, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, İzmir, Türkiye

²University of Health Sciences, Turkey, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Pathology, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: Lipomas are the most common benign soft tissue neoplasms that rarely contain osseous and chondroid tissues. Lipoma with osteochondral tissue is usually named osteolipoma or chondrolipoma. In this article, we aimed to discuss the differential diagnosis and clinical features of osteochondroid lipomas.

Case: We present a case of osteochondroid lipoma of the buccal region. Radiologic examination revealed a well-defined, lipomatous lesion that contained rough calcified areas. Intraoral excision was applied for the surgical treatment. There was no local recurrence in the follow up.

Conclusions: Lipomas with osteochondroid metaplasia are rare lesions in the head and neck region. Osteochondroid lipomas should be considered in lipomatous lesions containing calcified areas that are well-defined, and they do not show erosion and destruction in the surrounding tissues in radiological imaging.

Keywords: Lipoma; metaplasia; neoplasms.

ÖZ

Amaç: Lipomlar, en sık görülen benign yumuşak doku neoplazmları olup nadiren osseöz ve kondroid doku içerir. Osteokondral doku içeren lipomlar genellikle osteolipoma veya kondrolipom olarak adlandırılır. Bu yazıda osteokondroid lipomların ayırcı tanısını ve klinik özelliklerini tartışmayı amaçladık.

Olgu: Bu çalışmada, bukkal bölge bir osteokondroid lipom olgusunu sunmaktayız. Radyolojik incelemede kaba kalsifiye alanlar içeren, iyi sınırlı, lipomatöz lezyon görülmüştür. Cerrahi tedavide ağız içi eksizyon uygulanmış, izlemde lokal nüks görülmemiştir.

Sonuç: Osteokondroid metaplazi içeren lipomlar baş boyun bölgesinde nadir görülen lezyonlardır. Radyolojik görüntülemelerde çevre dokularda erozyon ve destrüksiyon göstermeyen, iyi sınırlı, kalsifiye alanlar içeren lipomatöz lezyonlarda osteokondroid lipomlar düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Lipom; metaplazi; neoplazmlar.

Introduction:

Lipomas are the most common benign mesenchymal soft tissue neoplasms (1-4). They may be located anywhere in the body and are usually slow-growing, solitary, and superficial lesions (2). Histopathologically, lipomas are composed of mature similar adipocytes (1,2). They rarely contain other mesenchymal elements, such as fibrous tissue, blood vessels, bone or cartilage (5,6). The terminologies used for lipoadipocytic tumors with an osseous/cartilaginous component are confusing. For example, some of these terms include ossifying fibroma, osseous lipoma, and lipoma with osseous metaplasia (7). Benign adipocytic tumors are classified in the World Health Organization list as follows: lipoma, lipomatosis, lipomatosis of nerve, lipoblastoma/lipoblastomatosis, angioliipoma, myoliipoma, chondroid lipoma, extrarenal angiomyoliipoma, extra-adrenal myeliipoma, spindle cell/pleomorphic lipoma, and hibernoma (8). Chondrolipomas are common in proximal extremities and limb-girdles. They are rare in the head and neck region and trunk (9). In most cases, lipoma with osseous/cartilaginous metaplasia is often referred to as osteoliipoma and chondrolipoma in the literature (10). Radiologically, a calcified mass accompanying the lipoma is seen depending on osseous/cartilaginous areas (11,12). It may be difficult to distinguish them from other benign and malignant neoplasms clinically and histopathologically. They do not show local recurrence and do not metastasize after surgical resection (9). In this study, we present a case of lipoma with osteochondroid metaplasia located on the left buccal region, and discuss differential diagnoses and treatment methods in light of the literature.

Case

A 65-year-old male patient was admitted to our department of otorhinolaryngology with a left cheek mass that had been present for seven years. The patient said that the mass had enlarged within the last two months. In the physical examination, an almost 3 cm in diameter subcutaneous soft tissue mass located on the left buccal region lateral to the corpus of the mandible was palpated. Ultrasonographic examination revealed a 20x11 mm diameter solid hypoechoic mass lesion located in the anterior mandibular region. The mass contained rough calcification areas. Fine needle aspiration biopsy reported an undiagnostic result. In the contrast-enhanced computerized tomography (CT); a 33x22 mm diameter lipomatous mass with rough calcifications was located near the lateral surface of the anterior left ramus mandible in the subcutaneous tissue (Figure 1)

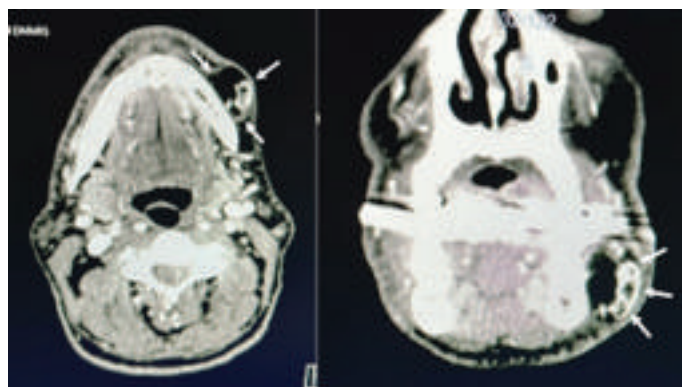


Figure 1: Arrows indicate lipomatous mass that contain rough calcified areas lateral to the left corpus mandible with smooth margins on axial and coronal CT sections

There was no invasion, erosion, or destruction of the mandible. The mass showed smooth contours. Lipoma or differentiated liposarcomas can be considered in the differential diagnosis.

Magnetic resonance imaging (MRI) was planned as further radiologic imaging to better evaluate whether this lesion had spread to the surrounding soft tissues. In the fat-suppressed magnetic resonance imaging sections, lipomatous lesions with thin capsules were observed in the left mental region (Figure 2).

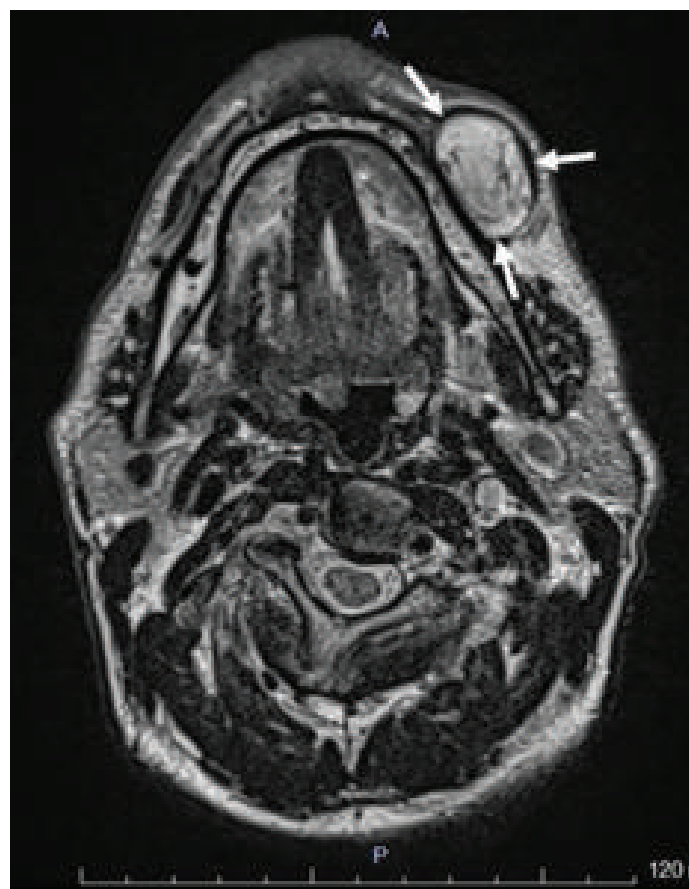


Figure 2: Lipomatous mass (between the arrows) lateral to the left corpus mandible has smooth margins on T2-weighted MRI. The mass contains rough calcified areas.

The mass was excised completely via a transoral approach with a buccal mucosal incision. A 4x2 cm in diameter lipomatous mass that was contained in the solid areas was removed with blunt dissections (Figure 3).

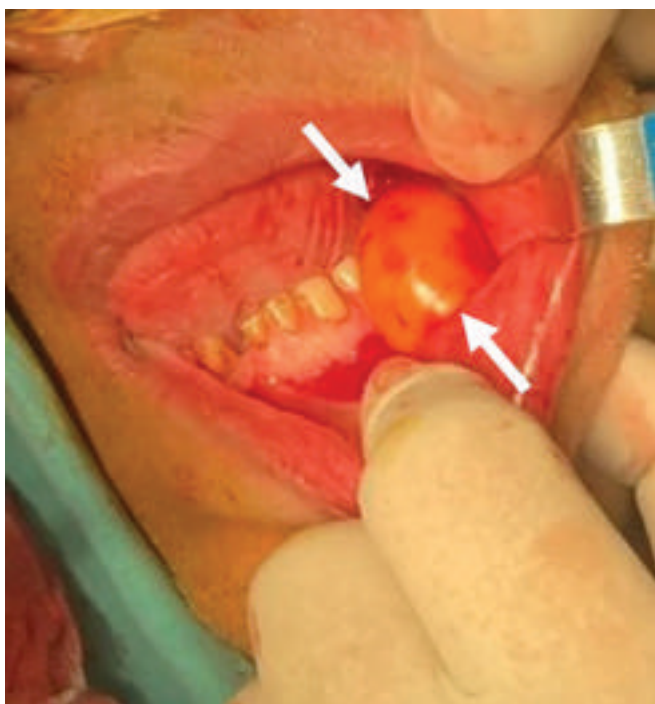


Figure 3: Intraoperative view of the lipomatous mass (between the arrows).

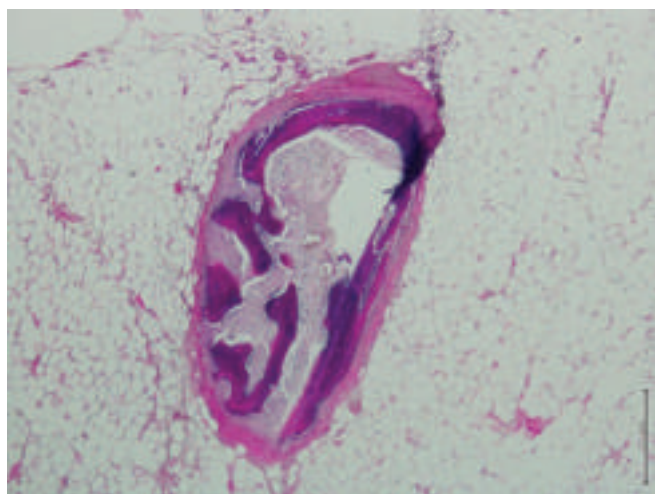


Figure 4: Nodular development of the osteochondroid metaplasia area is observed in adipose tissue. Mature fat cells are similar in shape and size (HEx40).

The incision was closed with primary sutures. The postoperative period was uneventful. In the histopathologic examination, multiple osteochondroid metaplasia areas in the lesion were detected. These areas were composed of mature fat cells with no different size and shape (Figure 4). A written consent form was obtained from the patient.

Discussion

Lipomas are the most common benign neoplasms of adipose tissue; however, their head and neck localization is rare. The study by Furlong et al. examined 125 lipomatous cases located in the oral and maxillofacial regions (3). The localization of the lesions was found in the parotid region, buccal mucosa, lip, submandibular region, tongue, palate, floor of the mouth, and vestibule. Of these, 62 were lipomas, 59 were spindle cell/pleomorphic lipomas, two were fibrolipomas, and two were chondrolipomas. Cartilaginous or osseous metaplasia in lipomas is extremely rare. One of the chondroid lipomas was found on the lip, while the other was found in the submandibular region. Lipomatous lesions are generally observed to be located in the maxillofacial region, often in the parotid and buccal regions (3).

Lipoma variants are characterized by additional components, for example, capillary structures in angioliipoma. In lipomas, cartilaginous and/or osseous metaplasia are very rare. Adipose tissue is more dominant in osteochondroid lipomas (6). Most cases with osseous/cartilaginous metaplasia are often named osteoliipoma and chondrolipoma (10). Osteochondroid lipomas can manifest in different regions of the head and neck, such as the buccal, submandibular region, tongue, soft and hard palate, mental region, nasopharyngeal region and floor of the mouth (2-5, 13-16). They can be soft, fluctuant, or hard, depending on the component and their location on the examination. Their surface is typically smooth (7,13,14). However, they are usually soft in the physical examination because of the predominance of adipose tissue (6). It is noteworthy that other malignancies are usually firm and grow rapidly (17). In our case, the lesion was soft similar to a lipoma, and the case had a mass for seven years.

In the CT scan of the mass, it is possible to observe a well-defined, heterogeneous density and hyperattenuation (due to calcification). Lesions do not erode the underlying tissues (7,13,15). The T1-weighted MRI images have high signal intensity with well-defined borders. They appear as hyperintense or hypointense on T2-weighted sections, depending on the tissues they contain (7). Radiologically, a calcified mass accompanying the lipoma is also seen in chondroma, enchondroma, chondrosarcoma, and liposarcomas (11).

Therefore, the absence of erosion and/or destruction in the surrounding tissues is important in the differential diagnosis. In our case, the lesion was well-defined and contained rough calcified areas, radiologically. There was no erosion or destruction of the mandible.

The histopathological differentiation of lipomas containing osteocartilaginous metaplasia from other benign and malignant lesions is problematic (1). Chondroid lipomas are benign adipose tissue tumors containing lipoblasts,

mature fat, and chondroid matrix (9). Mature adipocytes are similar in shape and size. There are mesenchymal lesions in the differential diagnosis of osteochondrolipomas (17). In these cases, mesenchymal hamartomas are typically observed in neonates and children, and may be quite large and partially cystic. In osteochondrolipomas, fat, cartilage, and bone tissues usually create smooth and well-defined foci, with the main tumoral content being adipose tissue. In the differential diagnosis of teratoma, ossifying fibroma, myositis ossificans and extraskeletal osteochondromas, the main tumoral content is not adipose tissue. A wide excision is always important for the differential diagnosis from low-grade fibromyxoid sarcoma, liposarcoma, and myxofibroma (12, 17). It can be challenging to evaluate true-cut or small biopsies (17).

Surgical excision is curative in the treatment of osteochondrolipomatous lesions (7,9,14,15). They do not show local recurrence and do not metastasize (9). Lipomas located in the oral area may cause nutritional problems especially in geriatric patients, it is recommended that they should be excised without delay (18). Depending on the location, various surgical approaches can be applied including transoral, transpalatal, transnasal endoscopic, and parotidectomy approaches (7,15,16).

In conclusion, lipomas with osteochondroid metaplasia are rare lesions in the head and neck region. While they are usually softly palpable on physical examination, they may sometimes contain hard areas depending on the osteochondral tissue. Osteochondrolipomas should be considered in lipomatous lesions containing well-defined calcified areas that do not show erosion and destruction in the surrounding tissues in radiological imaging. Surgical excision is required for a definitive diagnosis. Moreover, buccal osteochondroidlipomas should be surgically excised as they may cause nutritional and aesthetic problems.

Statements and Declarations

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

References

1.Nielsen G.P., Mandahl N. Adipocytic tumours, Lipoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology&genetics tumors of soft tissue and bone. Lyon: WHO Press, 2002: 20-22.

2.Tasić D, Pavlović M, Stanković D, Dimov I, Stanojević G, Dimov D. Ossifying chondrolipoma of the tongue. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:1009-12.

3.Furlong MA, Fanburg-Smith JC, Childers EL. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:441-50.

4.Raghunath V, Manjunatha BS. Osteolipoma of floor of the mouth. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209883.

5.Kitazawa T, Shiba M. Osteochondrolipoma of the mandible. *eplasty.* 2017;17:e35.

6.Katzer B. Histopathology of rare chondroosteoblastic metaplasia in benign lipomas. *Pathol Res Pract.* 1989;184:437-45.

7.Wong BLK, Hogan C. Osteolipoma of head and neck - a review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88:S177-87.

8.WHO Classification of Soft Tissue Tumor. Adipocytic tumours, In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology&genetics tumors of soft tissue and bone. Lyon: WHO Press, 2002: 10.

9.Kindblom L.G., Meis-Kindblom J.M., Mandahl N. Adipocytic tumours, Chondroid Lipoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology&genetics tumors of soft tissue and bone. Lyon: WHO Press, 2002: 30.

10.Vecchio GM, Caltabiano R, Gurrera A, Lanzafame S. Lipoma with osteocartilaginous metaplasia: case report and literature review. *Pathologica.* 2010;102:28-9.

11.Kim S, Ha C, Kwon AY, Choi W. Lipoma with osteocartilaginous metaplasia in infrapatellar fat pad: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2022;101:e31303.

12.Hoch B, Hermann G, Klein MJ, Abdelwahab IF. Ossifying chondroid lipoma. *Skeletal Radiol.* 2008;37:475-80.

13.Anbinder AL, Vicensoto N, Milhan NVM, Taylor AM. Osteolipoma in posterior maxilla: A case report. *J.Oral Diag.* 2017;02:1-5.

14.Omonte SV, de Andrade BA, Leal RM, Capistrano HM, Souza PE, Horta MC. Osteolipoma: a rare tumor in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:e8-e13.

15.Hong KH, Seo SY, Lee DG. Chondrolipoma of the nasopharynx. *J Laryngol Otol.* 1998;112:75-6.

16.Durmaz A, Tosun F, Kurt B, Gerek M, Birkent H. Osteolipoma of the nasopharynx. *J Craniofac Surg.* 2007;18:1176-9.

17.Ceyran AB, Demiroglu M, Senol S, Özkan K. A rarely seen lipoma variant: Osteochondrolipoma: Case report. *Medeniyet Med J.* 2016;31:232-6.

18.Akın V, Okur E, Kumbul YC, Okur N, Kum R. Oral lipoma resembling popeye's pipe: a case report. *Cureus.* 2022;14:e22350.