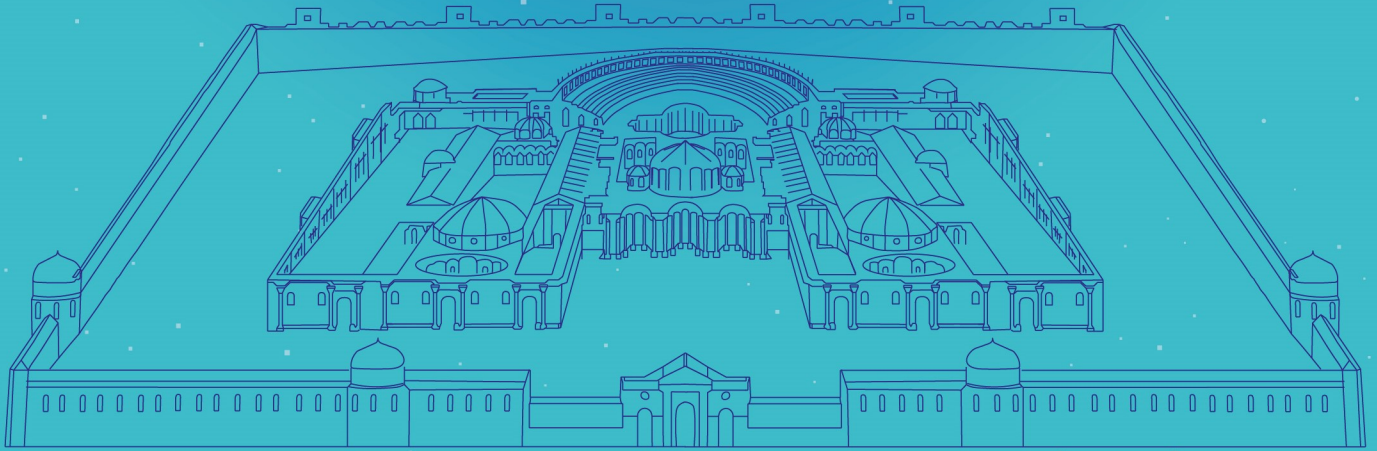




Acta Medica Nicomedia

1996



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



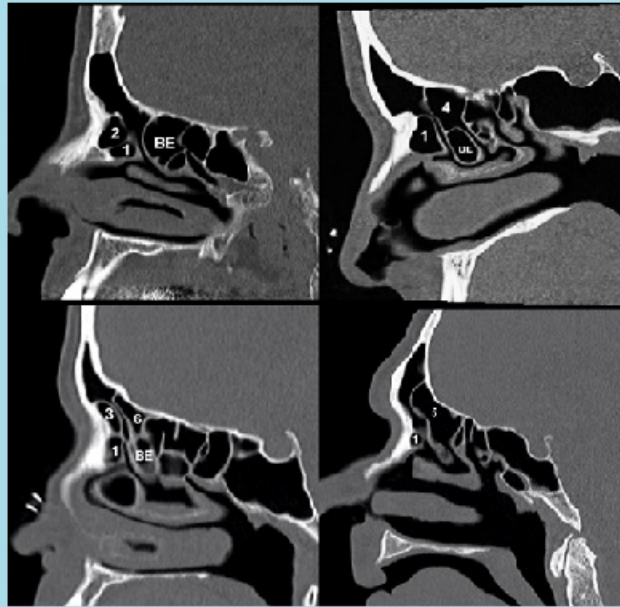


Acta Medica Nicomedia

1996

Cilt: 7 - Sayı: 2 Haziran 2024 / Vol: 7 - Issue: 2 June 2024

Eski adı Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi / Formerly Medical Journal of Kocaeli University
e-ISSN: 2717-8994



Computed tomography of paranasal sinuses showing examples of International Frontal Sinus Anatomy Classification cells. 1: Agger nasi cell, 2: Supra agger cell, 3: Supra agger frontal cell, 4: Supra bulla cell, 5: Supra bulla frontal cell, 6: Supraorbital ethmoidal cell. BE: Bulla ethmoidalis



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



ACTA MEDICA NICOMEDIA

Sayı Künyesi

Eski Adı 'Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi'

Formerly 'Medical Journal of Kocaeli University'

Yılda üç sayı: Şubat, Haziran ve Ekim

Three issues annually: February, June and October

Yayın dili: Türkçe ve İngilizce

Publishing Language: Turkish and English

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

İmtiyaz Sahibi | Privilege Owner

Prof. Dr. Nuh Zafer Cantürk (Rektör), Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü Adına

Baş Editör | Editor-In-Chief

Prof. Dr. N. Zafer Utkan, Kocaeli Üniversitesi

Editörler | Editors

Prof. Dr. Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Murat Öztürk, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Önder Kara, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl Gündoğdu, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa Ümit Uğurlu, Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Aylin Kanlı, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Eviç Zeynep Akgün, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Sibel Balcı, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Büşra Yılmaz Tuğan, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Ömer Kardaş, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin Orha, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Esra Acar, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Öncel Duman, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eda Aktaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Deniz Yener, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Emre Gezer, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Tuğcan Korak, Kocaeli Üniversitesi

Uzm. Dr. Mustafa Çakan, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi

Nihal Zorlu, Acıbadem Hastanesi

Türkçe Dil Editörü | Turkish Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Cem Yılmaz Budan, Kocaeli Üniversitesi

İngilizce Dil Editörü | English Language Editor

Doç. Dr. Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Biyoistatistik Editörü | Editor in Biostatistics

Prof. Dr. Canan Baydemir, Kocaeli Üniversitesi

Etik Editörü | Editor in Publication Ethics

Doç. Dr. Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi

Mizanpaj | Grafik Tasarım

Uğur Nişancı

Hülya Altan

***Editör ve Danışma Kurulu listelerindeki ünvan ve isimler, isimlerin alfabetik sırasına göre yazılmıştır.**

Yayım Tarihi | Publication Date

30.06.2024

Yazışma Adresi | Correspondence

Kocaeli Üniversitesi Batı Kampüsü

Araştırma Merkezi Binası, 1. Kat, 41001, Kocaeli

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

E-posta: actamednicomedia@kou.edu.tr

nicomediamedj@gmail.com

Tel: +90 (262) 303 70 04

ACTA MEDICA NICOMEDIA

KAPAK SAYFASI

SAYI KÜNYESİ

i-iii

İÇİNDEKİLER

iv-v

A. Araştırma Makalesi




- **Kolşisin Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi** 148-153
Betül Öksel, Nihal Şahin, Hafize Emine Sönmez
- **Incidentally Detected Mesenteric Panniculitis in Thorax Ct Scans: Single-Institution Experience** 154-160
Demet Dogan, Kagan Gokce
- **Yoğun Bakım Ünitesi Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enfeksiyon Etkenlerinin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profilleri** 161-168
Hamdullah Suphi Bayraktar
- **Çocuklarda Kronik Non-Bakteriyel Osteomyelit: Tek Merkez Deneyimi** 169-174
Zeynep Özaslan, Nihal Şahin, Yonca Anık, Hafize Emine Sönmez
- **The Utility of Faecal Calprotectin, Ecp, Il-5 and Il-13 in The Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis** 175-181
Sibel Lacinel Gurlevik, Omer Faruk Beser, Nuray Kepil, Dildar Konukoglu, Sibel Erdamar, Tufan Kutlu, Fugen Cullu Cokugras, Tulay Erkan
- **Preterm Bebeği Olan Annelerin Lohusalık Sürecinde Emzirme Öz-Yeterliliğinin Algıladıkları Eş Desteği ile İlişkisi** 182-188
Nazlı Baltacı, Esra Tural Büyük, Şenay Coşğün
- **Comparison of The Effects of Anesthesia Technique and Maternal Warming on Neonatal Body Temperature in Cesarean Section Operations: A Retrospective Study** 189-195
Kamuran Uluc, Ayse Surhan Cinar, Hacer Sebnem Turk, Elif Filiz Gokdemir
- **Çocuklarda Nörojenik Olmayan İşeme Bozuklukları: Üçüncü Basamak Çocuk Nefroloji Merkezinde 10 Yıllık Deneyim** 196-201
Belkis İpekçi, Kenan Bek
- **Çocuğun Ekran Maruziyeti ve Annenin Akıllı Telefon Kullanım Düzeyi Dil Gelişimini Etkiler Mi? Kesitsel Bir Ön Çalışma** 202-207
Burcu Kardeş, Ömer Kardeş

- **Effects of Reversal Agents on Awakening Time and Bispectral Index After Sevoflurane Anesthesia: Sugammadex Versus Neostigmine** 208-213
Yasemin Masatlıoğlu, Pelin Çorman Dinçer, Alper Kararmaz, Didem Dal, İsmail Cinel
 - **Çocukluk Çağı Vaskülitini ile Takipli Hastaların Demografik Verileri ve Klinik İzlemleri** 214-218
Kübra Uçak, Nihal Şahin, Hafize Emine Sönmez
 - **Is Only Resting Blood Pressure Monitoring Sufficient in Obese Hypertensive Individuals?** 219-225
Mahmut Esat Elbistan, Hakan Ozer, İsmail Baloglu, Yasin Ozturk, Mehmet Akif Duzenli, Halil Zeki Tonbul
 - **Computed Tomographic Analysis of Frontal Recess Cell Prevalence According to International Frontal Sinus Anatomy Classification** 226-232
Atılai Yaylacı, Hasan Mervan Değer
 - **Çocukluk Çağı Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Klinik Özellikleri ve Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi** 233-238
Meriban Karadoğan, Nurdan Yıldız, Müferet Ergüven
- B. Derleme**
- **Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: A Concise Review on Different Techniques** 239-244
Ata Baytaroglu, Suzan Dogruya

Araştırma Makalesi | Research Article

KOLŞİSİN DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

COLCHICINE-RESISTANT FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

 Betül Öksel^{1*},  Nihal Şahin¹,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize genetik bir hastalıktır. Bu çalışmada kolşisin direnci olan pediatrik AAA hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile tedavi yanıtlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan 629 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kolşisin direnci olan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların farklı farmasötik kolşisin preparat ve biyolojik ajan kullanım sonrasında atak sıklıkları ve tedavi yanıtları incelendi.

Bulgular: AAA tanılı 629 hastanın 29'unda (%4,6) kolşisin direnci vardı. Hastaların %51,7'si kız, %48,3'ü erkekti, ortanca tanı yaşı 5,5 (1,5-17) yılı. Hastalarımızın %48,3'ünde ailede AAA öyküsü ve %41,2'sinde M694V homozigot mutasyonu mevcuttu. Ataklarında tüm hastalarımızda karın ağrısı şikayeti olup ateş (%89,7) ve artralji (%72,4) sık görülen diğer şikayetlerdi. Öncelikle hastaların 27'sine (%93,1) ithal kolşisin preparatı başlandı. Hastaların ortanca ilaç başlama yaşı 7 (3-18) yılı. Atak sayıları anlamlı olarak azaldı. İthal kolşisin kullanan 27 hastadan; tedaviye yanıt vermeyen 9 hastaya biyolojik ajan tedavisi başlandı. İki hastamızda ise direkt biyolojik ajan tedavisine geçildi. Biyolojik tedavi sonrasında atak sayısında ve atak aralarında bakılan C-reaktif protein düzeyinde anlamlı olarak düşüş saptandı. Anakinra (İnterlökin-1 reseptör antagonisti) tedavisi sonrasında lokal alerjik reaksiyon dışında ciddi yan etki görülen hastamız olmadı.

Sonuç: Kolşisin tedavisi altındayken atakları devam eden hastalarda biyolojik ajana geçilmeden önce kolşisinin ithal formu denenebilir. Dirençli vakalarda biyolojik ajana geçilerek hem atak sıklığı hem de atak aralarında subklinik inflamasyon bulguları azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Kolşisin direnci, İnterlökin 1

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary disease characterized by recurrent attacks of fever and serositis. This study aimed to comprehensively assess the clinical and laboratory data, as well as treatment responses in pediatric FMF patients with colchicine resistance.

Method: A retrospective analysis of 629 outpatient medical records of patients diagnosed with FMF from August 2020 to September 2023 identified 29 colchicine-resistant FMF patients. The study assessed attack frequency and treatment responses to various pharmaceutical colchicine preparations and biological therapies.

Results: Among 629 FMF patients, 29 (4.6%) exhibited colchicine resistance. Gender distribution was 51.7% female and 48.3% male, with a median diagnosis age of 5.5 years (1.5-17 years). Nearly half had a family history of FMF, and 41.2% had the M694V homozygous mutation. All experienced abdominal pain during attacks; common symptoms were fever (89.7%) and arthralgia (72.4%). The median age of medication initiation was 7 (3-18) years. The number of attacks decreased significantly. Among 27 patients using imported colchicine; Biological agent treatment was started in 9 patients who did not respond to treatment. In two of our patients, a biological agent was started directly. After biological treatment, a significant decrease was detected in the number of attacks and the C-reactive protein level measured between attacks. No severe side effects were reported except localized allergic reactions to Anakinra (Interleukin-1 receptor antagonist) treatment.

Conclusion: For patients experiencing persistent attacks under colchicine treatment, the use of imported forms of colchicine can be considered before transitioning to biologic therapies. In cases of resistance, a switch to biological therapies demonstrates efficacy in reducing both the frequency of attacks and subclinical inflammation between episodes.

Keywords: Familial Mediterranean fever, Colchicine resistance, Interleukin-1

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Betül Öksel; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (535) 707 57 45 e-posta/e-mail: betuloksel@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.11.2023

Kabul/Accepted: 08.03.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve serözit (peritonit, plörit, akut sinovit) ataklarıyla karakterize, kendini sınırlayan otoinflamatuvar kalıtsal bir hastalıktır. AAA'nın temel tedavisi kolşisindir. Kolşisin, Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) çiçeğinden elde edilen, bitkisel bir anti inflamatuvar ajandır. Tedavide amaç atak sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini arttırmak, kronik inflamasyonu baskılamak ve en önemlisi sekonder amiloidozu önlemektir.^{1,2} Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisinin hem klinik atakları hem de sekonder amiloidozu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.³

Kolşisin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte biri kısmi remisyona girmekte; hastaların % 5-10'u ise tedaviye yanıt vermemektedir. Ayrıca hastaların % 2-5'i de ishal, bulantı gibi çeşitli gastrointestinal sistem yan etkileri sebebiyle tedaviyi tolere edememektedir.⁴ Kolşisin direncini belirlemek için farklı görüşler vardır. Örneğin; Hentgen ve ark.⁵ kolşisin direncini yılda 6'dan fazla atak veya son 4-6 ayda 3'den fazla atak olması; Özen ve ark.⁶ ise 6 ay boyunca maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen ayda birden fazla atak geçirilmesi olarak tanımlamaktadır. Son yıllarda kolşisin dirençli AAA hastalarında anti-interlökin (IL)-1 ajanlar tedavi alternatifi haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar bu tedavilerin klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığını kanıtlamıştır.^{7,8}

Bu çalışmada yerli kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu kesitsel geriye dönük çalışmaya Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında Kocaeli Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AAA tanısı ile takip edilen, ülkemizdeki kolşisin preparatlarına dirençli olan ve 0-18 yaş arası tanı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/17.11, E-80418770-020-490038 sayılı, 23.10.2023).

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı pediatrik AAA sınıflama kriterlerine göre belirlendi.⁹ Hastaların verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak taranarak kaydedildi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), aile hikayesi (akraba evliliği, ailede AAA, amiloidoz varlığı), klinik bulguları (ateş, karın ağrısı, kabızlık, ishal, göğüs ağrısı, perikardit, artralji, artrit, egzersizle ilişkili bacak ağrısı, miyalji, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, erizipel dışı döküntü, orşit), laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein [CRP] düzeyi) ve *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analiz sonuçları kaydedildi. Ayrıca aldıkları tedaviler, oluşan yan etkiler ve tedavi yanıtları da elektronik kayıtlardan not edildi. Hastaların son vizitte tedavi yanıtları, atak sayıları ve laboratuvar verileri de incelendi. Maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna rağmen son 6 ay içinde ayda bir ya da daha fazla AAA atağı geçiren veya 4-6 aylık bir dönemde ≥ 3 atak

varlığı veya inkomplet ataklarda akut faz reaktanlarından iki veya daha fazlasının yükselmesi veya ataklar arası dönemde subklinik inflamasyon kanıtı olan (atak olmaksızın akut faz yüksekliği) hastalar kolşisin dirençli kabul edildi.^{10,11} İthal (diğer adı ile sıkıştırılmış tablet formu) kolşisin, yerli kolşisin ile benzer dozlarda hastalara verildi.

İstatistiksel Yöntem

Veri tabanı SPSS software kullanılarak oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymadığı için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi ve bağımlı grupların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin analizi için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı 629 hastanın verileri tarandı. Bu hastaların 29'unun (%4,6) kolşisin dirençli olduğu belirlendi. Çalışmaya kolşisin dirençli olan bu 29 hasta dahil edildi. Hastaların 15'i (%51,7) kız, 14'ü (%48,3) erkekti. Hastaların ortanca tanı yaşları 5,5 (1,5-17) yıldır. Son kontroldeki yaşları ortanca 9,7 (4,3-18,7) yıldır.

Aile hikayesi incelendiğinde; akraba evliliği oranı %6,9 (n=2), ailede AAA hikayesi %48,3 (n=14) ve ailede amiloidoz varlığı %3,4 (n=1) idi.

Hastaların atak özellikleri incelendiğinde (Şekil 1); karın ağrısı 29 (%100), ateş 26 (%89,7), artralji 21 (%72,4), göğüs ağrısı 8 (%27,6), artrit 6 (%20,7), ishal 5 (%17,2), egzersiz ilişkili bacak ağrısı 4 (%13,8), miyalji 4 (%13,8), erizipel benzeri döküntü 3 (%10,3), erizipel dışı döküntü 2 (%6,9) hastada mevcuttu. Ataklarında kabızlık, perikardit, uzamış febril miyalji veya orşit şikayeti olan hasta yoktu. Hastaların hiçbirinde amiloidoz saptanmadı.

Hastalarda tespit edilen en sık genetik mutasyon; ekzon 10 homozigot (M694V/M694V) mutasyonuydu (n=12, %41,2). Hastaların 5'inde (%17,2) ekzon 10 heterozigot, 5'inde (%17,2) ekzon 10 birleşik heterozigot, 1'inde (%3,5) ekzon 10/non ekzon 10 birleşik heterozigot, 4'ünde (%13,9) non ekzon 10 heterozigot ve 1'inde (%3,5) önemi bilinmeyen mutasyon mevcuttu. Bir hastanın mutasyon bilgisine ulaşılamadı (Tablo 1).

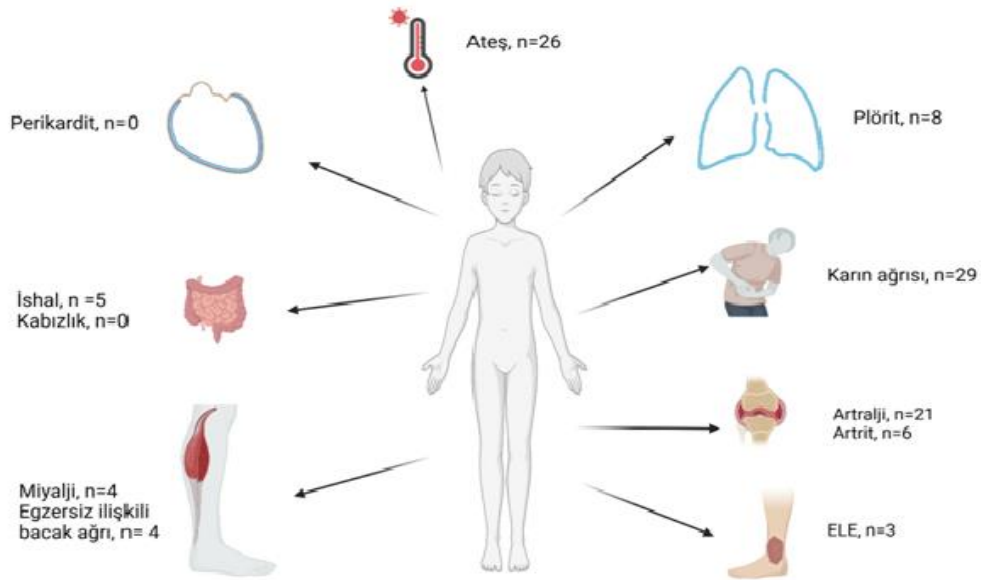
Kolşisin direnci olan 29 hastamızın 27'sine (%93,1) ithal kolşisin (diğer adı ile sıkıştırılmış tablet formunda kolşisin) preparatı (*Colchicine Opocalcium*) başlandı. Hastaların ortanca ilaç başlama yaşı 7 (3-18) yıldır. İthal kolşisin preparatı başlamadan önce geçirilen atak sayısı ortanca 8 (2-15) atak yıldır, beyaz küre sayısı 9350(4050-20000) mm³, hemoglobin değeri 11(9-16) g/dL, ESH 32(2-69) mm/saat ve CRP düzeyi 29,5 (1-170)mg/L olarak saptandı. İthal kolşisin preparatı tedavisi öncesi ve sonrasında geçirilen atak sayısı Tablo 2'de gösterilmiştir. İthal kolşisin kullanan 27 hastanın %66,7'si ithal kolşisin tedavisine yanıt vermiş

olup atak sayıları azaldı, %33,3'ünde ise tedaviye direnç nedeniyle biyolojik ajan tedavisine geçildi.

Tablo 1. Hastaların genetik mutasyon sonuçları

Genetik mutasyon sonuçları	N	%
M694V/M694V	12	41,2
M694V/M680I	2	6,9
M694V/V726A	2	6,9
M680I/V726A	1	3,5
M694V/E148Q	1	3,5
M694V/-	3	10,2
P369S/-	2	6,9
M680I/-	2	6,9
E148Q/-	1	3,5
K695R/-	1	3,5
Önemi bilinmeyen	1	3,5

İthal kolşisin kullanan 27 hastadan; tedaviye yanıt vermeyen 9 hastaya biyolojik ajan tedavisi başlandı. İki hastamızda ise şiddetli atak nedeni ile direkt biyolojik ajan tedavisine geçildi. Biyolojik ajan başlama yaşı ortanca 11 (4-17) yılı. Bu hastalarda biyolojik ajan kullanırken yerli kolşisin tedavisine de devam edildi. Biyolojik ajan başlamadan önce geçirilen atak sayısı ortanca 5 (2-12) yılı, beyaz küre sayısı 9860 (4700-15520) mm³, hemoglobin değeri 11 (9-14) g/dL, ESH 20 (12-68) mm/saat ve CRP düzeyi 29 (4-158) mg/L olarak saptandı. Biyolojik ajan kullanım süresi ortanca 7 (3-37) aydı. Tüm hastalara öncelikle Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi başlandı. Anakinra tedavisi sonrası; 6 hastada lokal alerjik reaksiyon, 4 hastada tedaviye yanıtızsızlık ve 1 hastada enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab (IL-1β monoklonal antikoru) tedavisine geçildi. Anakinra kullanım sırasında sık atak geçirmeye devam eden 4 hasta tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi.



Şekil 1. Hastaların ataklarının klinik özellikleri

Tablo 2. Tedavi (İthal kolşisin ve biyolojik ilaç) öncesi ve sonrası atak sıklığı ve laboratuvar verileri

	İthal kolşisin preparatı öncesi (n=27)	İthal kolşisin preparatı sonrası (n=27)	p değeri
Atak sayısı, yıl*	8 (2-15)	5 (2-12)	0,01
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9350 (4050-20000),	9860 (4700-15520)	0,008
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-16)	11 (9-14)	0,317
ESH, mm/saat*	32 (2-69)	20 (12-68)	0,953
CRP, mg/L*	29,5 (1-170)	29 (4-158)	0,515
	Biyolojik tedavi öncesi (n=11)	Biyolojik tedavi sonrası (n=11)	p değeri
Atak sayısı, yıl*	5 (2-12)	2 (0-3)	0,006
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9860 (4700-15520)	7590 (4640-17770)	0,038
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-14)	12 (9-16)	0,053
ESH, mm/saat*	20 (12-68)	12 (2-52)	0,075
CRP, mg/L*	29 (4-158)	2 (0,4-46)	0,036

ESH; eritrosit sedimantasyon hızı, CRP; C-reaktif protein * Ortanca (minimum-maksimum)

Hastaların son kontrol yaşı ortanca 9 (4-19) yıldır. Son kontrolde aylık geçirilen atak sayısı ortanca 0 (0-1) idi. En son kontrollerinde bakılan beyaz küre sayısı 7590 (4640-17770) mm³, hemogloblin değeri 12 (9-16) g/dL, ESH 12 (2-52) mm/saat ve CRP düzeyi 2 (0,4-46) mg/L olarak tespit edildi. Hastaların ortanca takip süresi 4,5 (0,9-16) yıldır.

Tartışma

Çalışmamızda kolşisin tedavisine dirençli pediatrik 29 AAA hastalarında; ithal tablete geçilmesinin atak sıklığını azalttığını ancak atak aralarında bakılan akut faz reaktanlarında (ESH, CRP) anlamlı düşüşe neden olmadığını bulduk. Biyolojik ajana geçilen hastalarımızın ise hem atak sayısı hem de ataksız dönemde bakılan CRP düzeyinde anlamlı ölçüde azalma mevcuttu.

Ülkemizde film ve şeker kaplı tablet formunda, sigorta kapsamında ödenen iki tane kolşisin preparatı bulunmaktadır (Colchicum-Dispert®, Recordati, Turkey&Kolsin®, İbrahim Etem Ulagay, Turkey). Ancak kolşisine direnç veya yan etki gelişmesi durumunda ithal tablet olan Colchicineopocalcium® (MayolySpindler, France) isimli ilaç kullanılabilir. Türk Eczacılar Birliği tarafından bu ilacın temin edilmesi sağlanmaktadır.⁶⁻⁸Farklı farmasötik kolşisin preparatlarına geçilmesinin atak sıklığını azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bu durum Türkiye’de uygulanan yaygın bir uygulamadır.¹²Kolşisin preparatlarının farklı biyofarmasötik ve farmakokinetik özelliklerinin olması klinik yanıtlardaki değişikliği açıklayabilir. Emmungil ve ark.¹², kolşisin tedavisine dirençli 50 erişkin hastayı değerlendirmiş ve ithal kolşisin preparatına geçildiğinde atak sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Bağlan ve ark.¹³ise AAA tanılı 35 çocuğu incelemişlerdir. Bu hastalarda ithal kolşisin preparatı ile atak sıklığının azaldığını ve atak arası dönemde akut faz reaktanlarının gerilediğini ortaya koymuşlardır. Türkuçar ve ark.’nın¹⁴ 29 AAA tanılı hastada farklı farmasötik etkili kolşisin preparatlarını karşılaştırdıkları çalışmasında da ithal kolşisin ile atak sayısı ve süresi belirgin azalmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ithal kolşisin tedavisine geçildiğinde hastaların yıllık geçirdikleri atak sayısı belirgin olarak düşmüştür. Ancak atak arası dönemde bakılan akut faz reaktanları açısından bir fark bulunamamıştır.

Kolşisin; jejunum ve ileumdan emilir. Oral biyoyararlanımı hastadan hastaya değişmektedir. Kolşisinin taşınmasında P-glikoprotein çoklu ilaç taşıyıcısı (ABCB1), metabolize edilmesinde de Sitokrom p450 (CYP3A4) enzimi kritik rol oynamaktadır. Bu enzimdeki polimorfizmler de enzim ekspresyonu veya aktivitesinde değişikliklere yol açarak kolşisin etkinliğinde değişikliğe neden olabilir.¹⁵Ayrıca, ABCB1 ve CYP3A4 ile etkileşime giren ilaçlar da kolşisin konsantrasyonunu değiştirip etkinliğini ve toksisitesini etkileyebilir.¹⁶ Oral biyoyararlanımı etkileyen bu faktörler farklı kolşisin preparatları arasındaki etki farkını açıklayabilir.

Öztürk ve ark.’nın¹⁷ çalışmasında 3454 AAA tanılı çocuk hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların %4,3’ünde kolşisin direnci saptanmıştır. Kolşisin dirençli bu hastaların %61,7’sinin kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir.

Yine başka bir çalışmada geç başlangıçlı AAA’nın kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü bulunmuştur.¹⁸ Çalışmamızda 629 AAA tanılı hastamızın %4,6’sında kolşisin direnci vardı ve bu oran literatür ile uyumluydu. Hastalarımızın %51,7’si kız, %48,3’ü erkekti, yaş ortancası 9,7 (4,3-18,7), ortanca tanı yaşı ise 5,5 (1,5-17) yıldır. Ailevi Akdeniz ateşi genetik geçişli bir hastalık olup ülkemizde yapılan büyük serili bir kohort çalışmasında; pediatrik AAA hastalarının %55,2’sinde ailede AAA öyküsü olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastalarımızın %48,3’ünde aile öyküsü mevcuttu. Kolşisin direnci olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %74,2’sinde ateş ve karın ağrısı, %28,5’inde göğüs ağrısı ve %20’sinde artrit olduğu bildirilmiştir.¹³ Eroğlu ve ark.’nın⁴ çalışmasında ise kolşisin dirençli çocuklarda en sık gözlenen semptomun ateş ve karın ağrısı olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda en sık bulgu karın ağrısı olup tüm hastalarda mevcuttu. Karın ağrısından sonra en sık görülen şikayetler sırasıyla ateş (%89,7) ve artralji (%72,4) idi. Bayram ve ark.¹⁹ subklinik inflamasyonu olan ve olmayan AAA hastalarını karşılaştırmışlar ve artrit/artralji, miyalji, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve M694V mutasyonunun subklinik inflamasyonu olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ülkemizde kolşisin direncini öngörmek amacı ile yapılan bir çalışmada, tekrarlayan artrit, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, egzersizle ilişkili bacak ağrısı ve M694V homozigot mutasyon varlığı kolşisin direnci için risk faktörleri olarak belirlenmiştir.²⁰ Çalışma grubumuzda da artralji şikayeti sık olarak görülmekte olup AAA’nın tanı kriterlerinde yer almayan bu şikayet, kolşisin direncini göstermede uyarıcı bir semptom olabilir, hastaların yakından takip edilmesi önemlidir.

Kolşisin direnci olan 14 çocuk ve adolesanda yapılan çalışmada bir hasta dışında bütün hastalarda ekzon 10 homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.⁴ Başka bir çalışmada da kolşisin direnci olan hastaların %66’sında M694V/M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır.²¹ Şahin ve ark.’nın²² kolşisin direncini tahmin etmeye yönelik yardımcı faktörleri belirlemek için yaptıkları çalışmada; kolşisin direnci olan grupta ekzon 10 homozigot mutasyonu (%97) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda en sık saptanan mutasyon ekzon 10 homozigot (M694V/M694V) mutasyonu (n=12, %41,2) idi. Homozigot M694V mutasyonunun varlığının kolşisin tedavisine daha az yanıt verilmesi ve ciddi hastalık seyri ile yakından ilişkili bir faktör olduğu kabul edilmektedir.²³Omenttei ve ark.²⁴MEFV mutasyonlarının sayısı ve penetrasyonunun artmasını daha yüksek IL-1 düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu da homozigot M694V hastalarında kolşisin doz gereksiniminin artmasına ve kolşisin tedavisine yanıtınlığı açıklayabilmektedir. Bu hastalarda anti IL-1 tedavi etkili bir alternatiftir.

Yeterli dozda kolşisin tedavisine rağmen atakları devam eden veya ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonu olan hastalarda anti-IL-1 tedavisi uygulanmaktadır. İkinci ve ark.’nın²⁵ çalışmasında Kanakinumab verilen AAA hastalarının atak sıklıklarının ve akut faz reaktanlarının (ESH, CRP) azaldığı gösterilmiştir. Ülkemizde erişkin ve

pediatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada biyolojik ajan tedavisine geçildikten sonra aylık ve yıllık atak sayısının azaldığı ve akut faz reaktanların tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde biyolojik ajan sonrası hastaların atak sayısında anlamlı bir düşüş ve CRP düzeyinde anlamlı düzelme saptandı.

Her ne kadar IL-1 antagonistleri kolşisin dirençli AAA olgularında oldukça etkili olsa da bazı yan etkileri vardır. Örneğin Eroğlu ve ark.⁴ kolşisin direnci nedeniyle Anakinra verilen 14 hastanın 3'ünde ürtiker ve enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab'a geçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Lokal alerjik reaksiyonlar dışında IL-1 antagonistlerinin enfeksiyonlara da yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Çetin ve ark.'nın²⁶ kolşisin dirençli çocuk ve erişkin hastaları inceledikleri çalışmasında Anakinra tedavisi alan bir hastada ciddi Klebsiella pnömonisi görülmüş, ancak herhangi bir alerjik reaksiyon gözlenmemiştir. Kolşisine dirençli AAA hastalarında Kanakinumab'ın uzun vadeli etkinlik ve güvenliğini inceleyen uluslararası bir çalışmada; tedavi ilişkili genelde hafif ve orta şiddette yan etkiler bildirilmiş olup üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış saptanmıştır. Altı hastada akut sinüzit, selülit, gastroenterit, enfeksiyöz kolit, peritonit ve üriner sistem enfeksiyonu gibi ciddi yan etki bildirilmiştir.²⁷ Çalışmamızda; Anakinra tedavisi alan 6 hastamızda lokal alerjik reaksiyon, bir hastamızda enjeksiyon bölgesinde ağrı yan etkisi gözlemlendi ve Kanakinumab tedavisine geçildi. Biyolojik tedavi alan hastalarımızda tüberküloz dahil herhangi bir enfeksiyon sıklığında artış görülmedi, hastalarımız tedavilerine devam etmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları küçük bir hasta popülasyonunda yapılan geriye dönük özellikte olmasıdır.

Sonuç

Kolşisin temel tedavi ajanı olsa da atakların kontrol edilemediği hastalarda alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Özellikle tedaviye dirençli hastalarda biyolojik ajan kullanılmadan önce farklı farmasötik preparatlara geçilip tedavi yanıtı değerlendirilebilir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/17.11, E-80418770-020-490038 sayılı, 23.10.2023).

Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

BÖ, NŞ, HES: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı esnasında ortak çalışmıştır.

Kaynaklar

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of autoinflammation*. 2019;Vol 10: Springer.
2. Ben-Chetrit E, Levy MJTL. Familial mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-664. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
3. Ozkan E OO, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972.
4. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen SJRI. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35:1733-1737. doi:10.1007/s00296-015-3293-2.
5. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-391. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
6. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):897-901. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204719.
7. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e483. doi:10.1542/peds.2006-1434.
8. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami AJMR. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(4):797-802. doi: 10.1093/mr/roab048.
9. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509.
10. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
11. Kavrul Kayaalp G, Sozeri B, Sonmez HE, et al. Adherence to best practice consensus guidelines for familial Mediterranean fever: a modified Delphi study among paediatric rheumatologists in Turkey. *Rheumatol Int*. Jan 2022;42(1):87-94. doi: 10.1007/s00296-020-04776-1
12. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin OJRI. Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int*. 2020;40(1):129-135. doi:10.1007/s00296-019-04432-3.
13. Bağlan E, Ozdel S, Bulbul MJMr. Do all colchicine preparations have the same effectiveness in patients with familial Mediterranean fever? *Mod Rheumatol*. 2021;31(2):481-484. doi:10.1080/14397595.2020.1790139.
14. Türkuçar S, Yener GO, Dundar HA, et al. Comparison of Different Pharmaceutical Preparations of Colchicine in Children with Familial Mediterranean Fever: Is Colchicine Opocalcium a Good Alternative? *Balkan Med J*. 2021;38(1):29. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.5.2205.220.
15. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1540-1544.
16. Gül AJBP, Rheumatology RC. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial

- Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):296-303. doi:10.1016/j.berh.2016.09.001.
17. Öztürk K, Coşkun T, Bağlan E, et al. Real-life data from the largest pediatric familial mediterranean fever cohort. *Front Pediatr*. 2022;9:805919. doi:10.3389/fped.2021.805919.
 18. Gursoy D, GEZER H, ÖZ N, Ozer A, Kasman S, DURUÖZ MJNCol. Clinical features, functional status, and quality of life in patients with late-onset familial Mediterranean fever. *North Clin Istanb*. 2023;10(4). doi:10.14744/nci.2022.76736.
 19. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35:1393-1398. doi:10.1007/s00296-015-3227-z.
 20. Aktay Ayaz N, Demirkan FG, Coşkun T, et al. PREDICT-crFMF score: A novel model for predicting colchicine resistance in children with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2023:road008. doi:10.1093/mr/road008.
 21. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HEJRI. Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):113-120. doi:10.1007/s00296-020-04592-7.
 22. Sahin N, Ozdemir Cicek S, Pac Kisaarslan A, Poyrazoglu MH, Gunduz Z, Dusunsel RJMr. The remarkable characteristics of the children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever in Turkey. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):177-185. doi:10.1080/14397595.2021.1908502.
 23. Lidar M, Yonath H, Shechter N, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):72-76. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.025.
 24. Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli AJAotrd. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):462-469. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202774.
 25. Kislak Ekinci RM, Balci S, Dogruel D, Altintas DU, Yilmaz MJPD. Canakinumab in children with familial Mediterranean fever: a single-center, retrospective analysis. *Paediatr Drugs*. 2019;21:389-395. doi:10.1007/s40272-019-00354-6.
 26. Cetin P, Sari I, Sozeri B, et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation*. 2015;38:27-31. doi:10.1007/s10753-014-0004-1.
 27. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1362-1369. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217419.



Research Article | Araştırma Makalesi

INCIDENTALLY DETECTED MESENTERIC PANNICULITIS IN THORAX CT SCANS: SINGLE-INSTITUTION EXPERIENCE

TORAKS BT TARAMALARINDA TESADÜFEN TESPİT EDİLEN MEZENTERİK PANNİKÜLİT: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Demet Dogan¹, Kagan Gokce^{2*}

¹Istanbul Okan University, School of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Türkiye. ²Istanbul Okan University, School of Medicine, Department of General Surgery, Surgical Oncology Unit, Istanbul, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to report the frequency of incidentally detected Mesenteric Panniculitis (MP) in the field of thoracic Computed Tomography (CT) and to emphasize the importance of examining upper abdomen sections.

Method: In this retrospective study, 300 females, and 414 males, a total of 714 adult patients, with a median age of 44 years (age range: 18-91) who underwent thoracic CT for benign reasons between March and August 2023 were included. Cases with MP were detected in upper abdominal sections in thorax CT. The cases were evaluated according to clinical, laboratory, and radiological findings.

Results: Ten patients (1.4%) with mesenteric panniculitis were detected in the upper abdominal sections of the thorax CT scan. Two of the patients were female and 8 were male. While the MP rate was 0.66% in female patients, it was 1.93% in male patients. There were no abdominal symptoms in 7 of the cases. In one of the other 3 patients, severe abdominal pain, nausea-vomiting, weakness, joint pain, fever, flank pain in one patient, fever, nausea-vomiting, and fatigue in one patient were present.

Conclusion: Careful evaluation of the upper abdominal images in thoracic CT scans results in the detection of MP, and early detection of associated abdominal diseases.

Keywords: Computed tomography, mesenteric panniculitis, abdominal pathology

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) alanında tesadüfen tespit edilen Mezenterik Pannikülit (MP) sıklığını bildirmek ve üst batin kesitlerinin incelenmesinin önemini vurgulamaktır.

Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Mart-Ağustos 2023 tarihleri arasında benign nedenlerle toraks BT çekilen ortalama yaşı 44 (yaş aralığı: 18-91) olan 300 kadın, 414'ü erkek toplam 714 yetişkin hasta dahil edildi. Toraks BT'de üst karın kesitlerinde MP'li olgular tespit edildi. Olgular klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre değerlendirildi.

Bulgular: Toraks BT'sinde üst batin kesitlerinde 10 (%1,4) mezenterik pannikülit hastası tespit edildi. Hastaların 2'si kadın, 8'i erkekti. MP oranı kadın hastalarda %0,66 iken erkek hastalarda %1,93 idi. Vakaların 7'sinde herhangi bir karın semptomu yoktu. Diğer 3 hastanın birinde şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik, eklem ağrısı, ateş, yan ağrısı, bir hastada ateş, bulantı-kusma, yorgunluk mevcuttu.

Sonuç: Toraks BT taramalarında üst karın görüntülerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi MP'nin saptanmasını ve ilişkili karın hastalıklarının erken tespitini mümkün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, mezenterik pannikülit, abdominal patoloji

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Kagan Gokce; Istanbul Okan University, School of Medicine, Department of General Surgery, Surgical Oncology Unit, Istanbul, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (532) 581 05 90 e-mail/e-posta: kagangokce2023@gmail.com

Submitted/Başvuru: 23.12.2023

Accepted/Kabul: 18.03.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

Mesenteric panniculitis (MP) is a rare disease with a prevalence of 0.16-3.3%.¹ It was first described by Jura in the 1920s as Sclerosing Mesenteritis.^{2,3} Later in 1960 Ogden⁴ defined the term MP.^{4,5} MP is a chronic fibrotic, nonspecific inflammation of mesenteric fatty tissue. Primary small bowel mesentery, rarely mesocolon and omentum may be involved.⁶ The etiology is not yet known clearly. However, it has been associated with trauma, abdominal surgery, obesity, ischemia, vasculitis, granulomatous diseases, autoimmune diseases, various drugs, allergens, infections, and malignancies.⁷

It is mostly seen in middle-aged and older men, clinically it is usually asymptomatic.⁸ The most common clinical finding in symptomatic patients is abdominal pain. However, it may cause symptoms such as nausea-vomiting, weakness, loss of appetite, weight loss, and fever.^{9,10} The physical examination is nonspecific, and findings such as abdominal tenderness and a palpable mass in the abdomen may be encountered.¹¹

Diagnosis with Computed Tomography (CT) has become easier due to the developments in multislice CT technology and the ability of CT to show specific findings for this disease.¹⁰⁻¹²

While CT can make the radiological diagnosis, the histopathological diagnosis is made by examining the biopsy taken during laparoscopy or laparotomy.¹³ Macroscopically, diffuse or nodular enlargement of the mesentery may be seen and may mimic a malignant tumor or lymphoma. Basically, pathological findings consist of chronic non-specific inflammation, fat necrosis, and fibrosis.¹⁴ Pathologically, it can be considered as a single disease with two subgroups. Mesenteric form of panniculitis; It is the group in which inflammation and fat necrosis predominate and are seen more frequently. Retractable mesenteric form; It is the predominant type of fibrosis and retraction and is less common.¹⁵

The physician may not need abdominal CT imaging findings in cases presenting to the health institution with thoracic symptoms. In this case, an existing MP will be overlooked. However, even if it is completely asymptomatic, MP can be easily distinguished by typical CT findings. Heterogeneity, thickening and inflammatory changes in mesenteric fatty tissue on CT, streaks in mesenteric fatty planes, misty mesentery finding, preservation of fatty tissue in the periphery of mesenteric vascular structures, hyperdense pseudo capsule appearance partially enveloping the mass, ring sign, millimetric nodules in the form of soft tissue mass in mesenteric fatty tissue, rarely findings such as mesenteric calcifications are pathognomonic. The coexistence of three of these pathognomonic findings is sufficient to make the diagnosis of MP.¹⁶⁻¹⁸

While thoracic CT is being evaluated by the radiologist, upper abdominal sections that enter the examination area should be carefully evaluated, even if there are no symptoms related to the abdomen. Thus, it is possible to make an early diagnosis and start early treatment for all intra-abdominal pathologies included in the imaging.

The aim of this study is to retrospectively examine a series of cases in which thoracic CT examination was performed for benign reasons such as respiratory complaints and MP findings were detected in upper abdominal sections, and to emphasize the importance of examining upper abdominal sections in thoracic CT scans.

Methods

Patient selection: Adult patients over the age of 18 who applied to our institution due to benign symptoms such as chest pain and respiratory distress were analyzed retrospectively. Patients who underwent thoracic CT were included in the study. Demographic data of the cases, clinical findings including the symptoms of the patients at admission, laboratory data, and results related to treatment plans were checked from the hospital's electronic record system (KG). Patients who have previously been diagnosed with cancer, have received oncological treatment such as chemotherapy and radiotherapy, and patients who have previously undergone major laparotomy for any reason; were excluded from the study due to the effect of abdominal findings.

Thoracic CT examinations: Thorax CT images of all patients were obtained on 64-slice CT (Optima CT 660, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). In the scanning protocol; the patient was in the supine position, the tube voltage was 120 kV, tube current was 70-120 mAs. Multiplanar CT images were obtained by adjusting the slice thickness to 1.25 and 5mm. Thoracic imaging was taken in the abdominal area up to the level of both adrenal glands.

Thoracic CT analysis: CT images were reviewed retrospectively by a radiologist (DD) experienced in thoracic and abdominal imaging. Patients with 3 or more of the 5 typical CT findings for MP on upper abdominal sections were included in the study. In our study, cases diagnosed radiologically were examined.

Statistical Analysis

For the statistical evaluation of the study, descriptive analysis methods were used through the SPSS v21.0 (SPSS for Windows, 2007, Chicago, US) program.

Results

Between March 2023 and August 2023, images of 714 adult patients, 300 females and 414 males, whose thorax CT images and reports were registered in our hospital's radiology archiving and communication system, were evaluated retrospectively by a single radiologist. The age range of all patients was between 18-91 with a mean age of 44. It was observed that MP finding was detected and reported in a total of 10 patients (1.4%). Misty mesentery sign, thickening of mesenteric fatty tissue, signs of inflammation, fatty halo sign, pseudo capsule appearance, and millimetric nodular densities were detected on CT images (Figure 1 A, B, C, D).

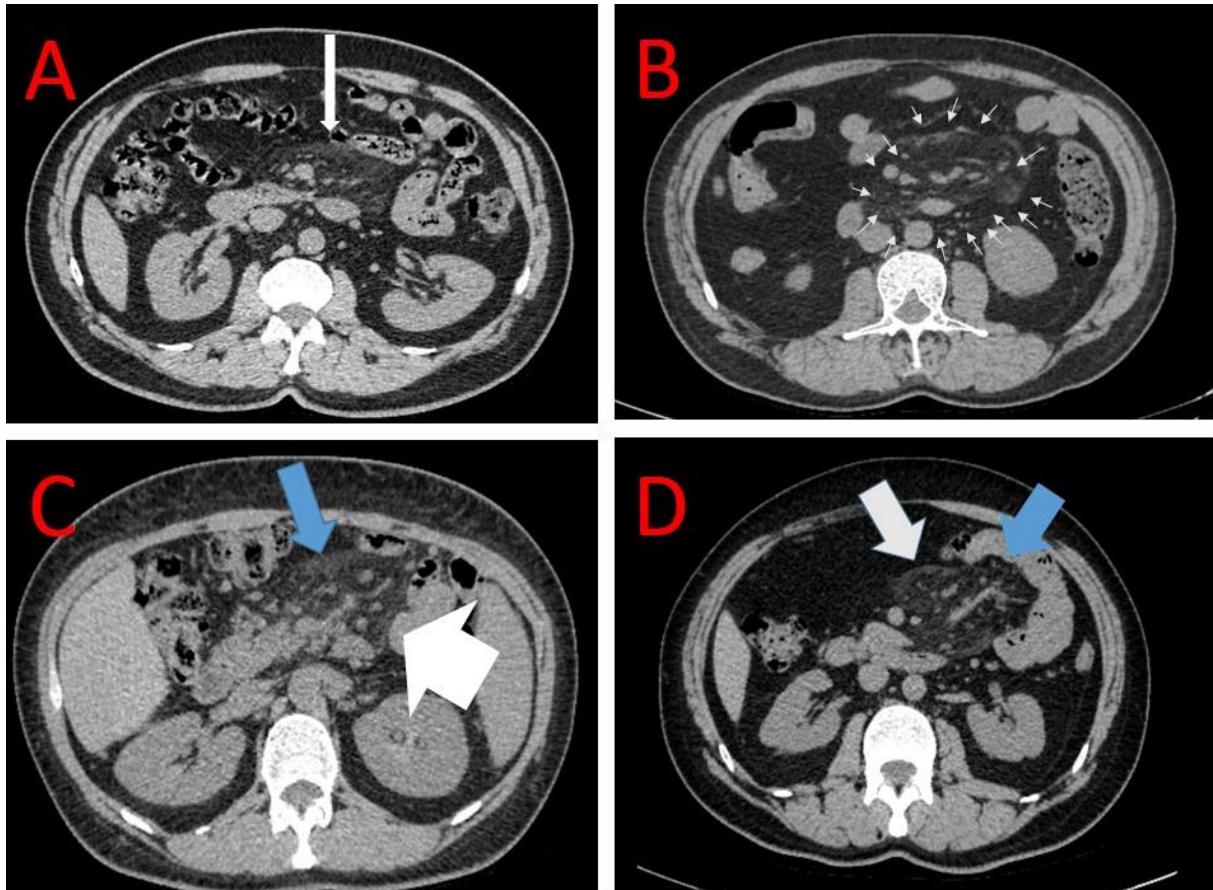


Figure 1. A. Misty mesentery view on axial CT sections (white arrow). B. Misty mesentery appearance and surrounding pseudo capsule (small white arrows) on axial CT scans. C. Significant heterogeneity, thickening (blue arrow), and fat ring sign (white arrow) in mesenteric fatty planes on axial CT scans. D. Heterogeneity, thickening, inflammation findings (white arrow), and millimetric nodules (blue arrow) in mesenteric fatty tissue in axial CT sections.

Two of these cases were female (0.66% of female patients), and eight of them were male (1.93% of male patients). The mean age of female patients with MP was 47.5 years; the mean age of male MP patients was 50.5 years. Six of the patients with MP had a previous symptomatic history of COVID-19. Considering the other intra-abdominal pathologies seen in the sections passing through the upper abdomen; no other intra-abdominal pathology was detected except MP in 7 of 10 cases (Table 1). Cholelithiasis in one of the other 3 cases, kidney cyst and calculi in one, hypodense lesion in the liver primarily compatible with the cyst in one patient; seen as incidental additional findings. One of the patients had a history of bladder cancer. This patient underwent cystoscopic mucosectomy 3 years ago. All of the cases were given outpatient symptomatic treatment. All of the patients with MP were taken to the outpatient follow-up.

Discussion

MP is a rare disease that develops due to chronic inflammation of the mesenteric fatty tissue, which can cause retraction and chronic inflammation-fibrotic changes in the surrounding structures.^{19,20} If the inflammatory component is dominant, it is called MP, if the fibrotic component is dominant, it is called retractile or sclerosing mesenteritis, if fat necrosis is dominant, it is called mesenteric lipodystrophy.²¹

The etiology of MP is not clearly known. It is most commonly associated with abdominal surgery and trauma. The most common surgical treatments associated with MP are; cholecystectomy, appendectomy, hysterectomy, and colectomy.²² It may also be associated with vasculitis, granulomatous disease, rheumatologic disease, malignancy, autoimmune disease, ischemia, and infections.²³ According to the medical records in our hospital; one of the female patients with a diagnosis of MP had a history of laparoscopic appendectomy and cholecystectomy operations, and another had a cesarean section. One of the male patients with a diagnosis of MP had a history of laparoscopic inguinal hernia repair and coronary bypass, and another had a history of laparoscopic cholecystectomy. The remaining 6 cases had no history of operation.

In the literature, cases with MP on abdominal CT have been reported in cases with abdominal pain complaints after COVID-19 infection.²⁴⁻²⁶ Factors such as the fact that the virus causes vasculitis and that it plays a triggering role for autoimmune and inflammatory diseases have been considered. In our study, 6 of 10 cases had a history of symptomatic COVID-19 infection in the last two years. Two of our patients had type-2 diabetes mellitus as a chronic disease. No chronic disease was detected in the others. In a study in which patients with chronic diseases such as hypertension and type-2 diabetes mellitus and diagnosed with MP by CT were followed up for 4 years,

when compared with the control group in terms of its relationship with chronic diseases; As there was no

significant difference, it was concluded that there was no relationship with chronic diseases.²⁷

Table 1. Clinical information and characteristics of patients diagnosed with MP

Patient No	Sex	Age	CT MP Findings	Chronic Disease	Previous Surgery	Diagnosis	Covid History
1	M	45	Misty mesentery, millimetric mesenteric lymph nodes, fat ring sign	None	None	Pneumonia, cholelithiasis	Positive
2	M	54	Misty mesentery, millimetric mesenteric lymph nodes, pseudo capsule	None	None	Upper respiratory tract infection, left kidney micro calculus, and cortical cyst	Positive
3	M	37	Misty mesentery, millimetric mesenteric lymph nodes, fat ring sign	None	Laparoscopic cholecystectomy	Atelectasis, pneumonia in the right lung	Positive
4	M	58	Misty mesentery, millimetric mesenteric lymph nodes, fat ring sign	Type 2 diabetes	None	Upper respiratory tract infection, simple liver cyst	Positive
5	M	49	Misty mesentery, pseudo capsule, mesenteric lymph nodes, heterogeneity with mesenteric thickening, fat ring sign	Coronary artery disease	None	Upper respiratory tract infection	Negative
6	M	75	Mesenteric thickening, mesenteric lymph nodes, misty mesentery	Type 2 diabetes, hypertension	Inguinal hernia repair, coronary artery by-pass	Pleural effusion	Negative
7	M	55	Mesenteric heterogeneity and thickening, mesenteric lymph nodes, misty mesentery, pseudo capsule	Bladder cancer (Treated with mucosal resection and BCG)	None	Atypical pneumonia	Negative
8	M	31	Mesenteric heterogeneity, mesenteric lymph nodes, misty mesentery	None	None	Pneumonia	Negative
9	F	49	Mesenteric thickening, mesenteric lymph nodes, misty mesentery	None	Cesarean section	Pneumonia	Positive
10	F	46	Mesenteric lymph nodes, pseudo capsule, misty mesentery, fat ring sign	Type 2 diabetes	Appendectomy, cholecystectomy	Emphysema, atelectasis	Positive

Although the relationship between MP and malignancy is not known exactly, it has been reported that it may be due to an incidental or autoimmune inflammatory reaction.^{28,29} In various studies aimed at understanding the relationship between MP and malignancy and the prevalence, the prevalence of neoplastic disease was found to be significantly higher in patients with MP. The same authors saw an increased prevalence and risk of future cancer at 5-year follow-up.³⁰ In another study, a five-fold higher risk of malignancy was defined in the presence of MP.³¹ In various studies, it was found that it is most commonly associated with abdominal lymphoma.³² In addition, association with MP has also been demonstrated in urogenital malignancies, gastrointestinal adenocarcinoma, and non-abdominal malignancies such as breast and lung, thoracic mesothelioma, and melanoma.^{33,34} A Bladder tumor was found in only one of our cases.

MP is generally seen between the ages of 50-70 and is more common in males.³⁵ In our study, the incidence of MP in male patients was approximately three times higher than in female patients.

MP is usually asymptomatic. The most common finding in symptomatic patients is abdominal pain. In addition,

loss of appetite, nausea, vomiting, fever, and changes in bowel habits may occur.⁷ In the following period, it may cause clinical pictures such as mass effects in the abdomen, ileus, or ischemic bowel disease.^{19,35} Since our study was related to Thorax CT scans 7 of our cases presented with thoracic symptoms such as cough, chest pain, hoarseness, fever, and shortness of breath. It was observed that one of them had previously applied to our hospital with complaints of pain in the epigastric region, nausea, and vomiting. In the other 3 cases, one had severe abdominal pain, nausea, vomiting, weakness, joint pain, and fever, one had epigastric pain and swelling, and one had additional nonspecific abdominal complaints such as flank pain and epigastric tenderness. Laboratory tests are not helpful in the diagnosis of MP because they are usually normal. Erythrocyte sedimentation rate and C-Reactive Protein (CRP) may increase due to inflammation. May be useful in evaluating response to therapy.^{7,13} In the laboratory data of our cases, there was no specific feature other than CRP elevation in 2 cases and leukocytosis in one case. In the clinical evaluation, it was concluded that leukocytosis and CRP elevation in these 2 cases were caused by lung infection.

A standing plain abdominal X-ray is usually normal. In Ultrasonography (US), an intra-abdominal mass-like finding can be detected rarely, other than that, there may be no obvious finding. There are not many articles in the literature describing the diagnosis of MP with Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings. Among the reasons for this is the high rate of diagnostic accuracy in CT examination, so MRI, which is a high-level modality, is not needed. Factors such as the fact that the abdominal MRI is affected by respiratory motion artifacts, it is difficult to access, claustrophobia and the examination takes longer than CT can be counted. In MRI examination, the signal intensity varies according to the histological components and stage of the disease. In the MP inflammatory form, the inflammation in the mesentery is hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images. If fibrosis is predominant, it appears hypointense on T1 and T2-weighted images. The pseudo capsule is fibrotic around the mass area, so it appears as a hypointense line on T1 and T2-weighted images. It has a pattern of delayed enhancement due to fibrotic content in post-contrast images.^{7,36} Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DW MRI) and Apparent Coefficient Diffusion (ADC) maps do not show any obvious diffusion restrictions. The mass effect of the lesion, the presence of vascular invasion, and the difference in intensity in the mesenteric fatty tissue can be found.³⁶

Our study is for the retrospective evaluation of CT images of the thorax, therefore, evaluation with other imaging methods was not performed.

Developments in CT technology in recent years and the increase in the prevalence of MP in the literature show parallelism and typical CT findings for MP have been defined.³⁷⁻⁴⁰ In our cases, misty mesentery signs, thickening of mesenteric fatty tissue, signs of inflammation, fatty halo signs, pseudo capsule appearance, and millimetric nodular densities were detected on CT images.

Positron Emission Tomography (PET)-CT examination is not routinely performed for MP.⁴¹ However, in cases with known malignancy, PET-CT examination is performed especially after neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, and tumor surgery. Studies are showing that MP can be confused with metastasis, as MP shows fluorodeoxyglucose (FDG) uptake just like cancer tissues.⁴²⁻⁴⁴

Mesenteric edema, bleeding, mesenteric lymphadenitis, mesenteric ischemia, inflammatory bowel diseases, and mesenteric neoplasms such as carcinoid tumor, peritoneal tuberculosis, peritoneal carcinomatosis, and peritoneal lymphoma can be considered in the differential diagnosis. Differential diagnosis of this MP from these diseases can be made with clinical findings and radiological methods.¹⁸

MP can be seen as large masses containing necrotic fat.¹⁴ When seen in the form of a mass; can be confused with a carcinoid tumor, lymphoma, and desmoid tumor.⁴⁵⁻⁴⁷ Desmoid tumor is usually associated with trauma and can be seen with Gardner Syndrome and colon polyposis. Depending on omental involvement, MP can be confused

with peritoneal carcinomatosis, tuberculosis, or primary peritoneal mesothelioma.¹² In peritoneal carcinomatosis, multiple nodular implants and thickening of the mesentery may mimic MP but are accompanied by more extensive peritoneal involvement, significant peritoneal thickening, and often ascites.⁴²

It can be seen as a fibrotic infiltrated soft tissue mass due to calcification and desmoplastic reaction in carcinoid tumors and retractile MP. However, the preservation of fatty tissue around vascular structures favors MP. Also, hypervascular bowel mass or hepatic metastases may accompany carcinoid tumors.^{7,18} In our cases, malignant processes such as tumors and metastases were not considered in the differential diagnosis.

It is known that MP can be a precursor of an early-stage solid tumor or early-stage lymphoma. Every MP detected does not mean cancer. Many MPs can develop from benign causes. When MP is detected, it is a matter of debate in which case further examination for cancer will be performed. In a large retrospective study in which MP was diagnosed as a result of CT examination, the relationship of MP with malignancies according to CT features was investigated. Solid malignancies such as pancreatic, liver, colon, and bladder cancers were detected in 8% of the patients with MP. Low-grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma was observed in 1% of cases. The significant relationship between MP and malignancy; is proven in the presence of soft tissue nodules with a short axis of 10 mm or more or lymphadenopathies in the abdominopelvic region ($P < 0.0001$). In the presence of soft tissue nodules of 10 mm and above or lymphadenopathy, further investigations were required for the possibility of malignancy. PET/CT has a diagnostic value in lymph nodes of 10 mm and above. PET/CT can be used for further examination. Laparoscopic excisional biopsies and, if necessary, gastroscopy and colonoscopy examinations can be performed for patients with a preliminary diagnosis of lymphoma.⁴⁸ One of our male patients with MP had a history of early-stage cystoscopic bladder cancer excision 3 years ago.

If complicated findings such as intestinal ischemia, obstruction, ureteral stenosis, and kidney failure develop due to mass effect in the future in MPs without malignancy, emergency medical and surgical treatment is preferred. In a systematic review including data from articles published as case reports of MP by scanning academic databases (Medline, Pubmed, Google Scholar, Cochrane); it has been reported that regression is mostly seen with steroid treatment. It was observed that the response to treatment was weaker in patients with underlying autoimmune disorders whose symptoms lasted more than 1 month.³⁵ There is no specific treatment for MP. No treatment is applied in asymptomatic MPs. It usually shows regression when followed. In medical treatment, drugs such as steroids, azathioprine, cyclophosphamide, tamoxifen, progesterone, colchicine, and thalidomide can be used.^{10,45} To date, no clear research and follow-up protocol has been established for MP. There is no clear consensus on how to follow up.⁴⁹

MP is usually seen incidentally on abdominal CT.⁵⁰ In our study, MP cases detected in thorax CT scans performed due to thoracic symptoms were examined. Three of our cases had abdominal symptoms related to MP in addition to thoracic symptoms. Symptomatic outpatient treatment was applied to all of the cases depending on the primary cause of presentation. One of our cases underwent follow-up thorax CT imaging and regression was observed in pneumonia and MP findings. Control imaging was not performed in other cases.

Conclusion

MP is a rare chronic progressive pathology with nonspecific clinical symptoms, and early diagnosis and treatment are important. With the advances in multislice CT technology, it has become easier to diagnose MP with CT. It is important for radiologists to carefully evaluate intra-abdominal pathologies that fall into the examination area while evaluating CT examination of the thorax, and to inform clinicians in this sense when they detect MP.

Compliance with Ethical Standards

The study was performed after obtaining the necessary ethics committee permission and institutional approval was received from the Istanbul Okan University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee at the meeting numbered 169 on 18/10/2023 with decision number 16.

Conflict of Interest

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Author Contribution

All authors contributed equally to the article.

Financial Disclosure

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References


- Protin-Catteau L, Thiéfin G, Barbe C, Jolly D, Soyer P, Hoeffel C. Mesenteric panniculitis: review of consecutive abdominal MDCT examinations with a matched-pair analysis. *Acta Radiol.* 2016;57(12):1438-1444. doi:10.1177/0284185116629829
- Jura V: Mesenterite retrattile-caso clinico: risultati sperimentali, rilievi patogenetici, considerazioni cliniche. *Policlinico.* 1927;34:535-56
- Hussein MR, Abdelwahed SR. Mesenteric panniculitis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(1):67-78. doi:10.1586/17474124.2014.939632
- Ogden W, Bradburn D.M. Rives JD. Mesenteric panniculitis. *Arch Surg.* 1960; 151:659-668
- Alsuhaimi MA, Alshowaiey RA, Alsumaihi AS, Aldhafeeri SM. Mesenteric panniculitis various presentations and management: A single institute ten years, experience. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104203. Published 2022 Jul 16. doi:10.1016/j.amsu.2022.104203
- Kartal M, Kalaycı T. A rare cause of acute abdomen: Mesenteric panniculitis. *Troia Medical Journal,* 2022;3(2),64-66. doi: 10.55665/troiamedj.1060934
- Buragina G, Magenta Biasina A, Carrafiello G. Clinical and radiological features of mesenteric panniculitis: a critical overview. *Acta Biomed.* 2019(23);90(4):411-422. doi:10.23750/abm.v90i4.7696
- Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 14;15(30):3827-30. doi:10.3748/wjg.15.3827
- Sahin A, Artas H, Eroglu Y, et al. An Overlooked Potentially Treatable Disorder: Idiopathic Mesenteric Panniculitis. *Med Princ Pract.* 2017;26(6):567-572. doi: 10.1159/000484605
- Hussein MR, Abdelwahed SR. Mesenteric panniculitis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:67-78. doi:10.1586/17474124.2014.939632
- Nyberg L, Björk J, Björkdahl P, Ekberg O, Sjöberg K, Vigren L. Sclerosing mesenteritis and mesenteric panniculitis - clinical experience and radiological features. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):75. Published 2017 Jun 13. doi:10.1186/s12876-017-0632-7
- Lawler LP, McCarthy DM, Fishman EK, Hruban R. Sclerosing mesenteritis: depiction by multidetector CT and three-dimensional volume rendering. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(1):97-99. doi:10.2214/ajr.178.1.1780097
- Zhao ME, Zhang LQ, Ren L, et al. A case report of mesenteric panniculitis. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3354-3359. doi:10.1177/0300060519845785
- Katz ME, Heiken JP, Glazer HS, Lee JK. Intraabdominal panniculitis: clinical, radiographic, and CT features. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(2):293-296. doi:10.2214/ajr.145.2.293
- Coulier B. Mesenteric panniculitis. Part 2: prevalence and natural course: MDCT prospective study. *JBR-BTR.* 2011;94(5):241-6. doi:10.5334/jbr-btr.659
- Sabaté JM, Torrubia S, Maideu J, et al. Sclerosing mesenteritis: imaging findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(3):625-9. doi: 10.2214/ajr.172.3.10063848.
- Coulier B. Mesenteric panniculitis. Part 1 MDCT--pictorial review. *JBR-BTR.* 2011;94(5):229-40. doi:10.5334/jbr-btr.658
- Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *Radiographics.* 2003;23(6):1561-7. doi:10.1148/rg.1103035010
- Kaplanoğlu H, Dilli A, Kaplanoğlu V, et al. Kitle ve Karın Ağrısı ile Kendisini Gösteren Mezenterik Pannikülit. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2014;67(2)
- Başol N. Mesenteric panniculitis. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;4:1-7
- Emory TS, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol.* 1997;21:392-398. doi:10.1097/0000478-199704000-00004
- Pinheiro F, Rêgo A, Araújo-Filho I. Mesenteric panniculitis in the elderly—update on diagnostic and therapeutic approach. *Int J Surg Med,* 2016; 2(3), 127-133. doi:10.5455/ijsm.mesenteric-panniculit
- Nicholson JA, Smith D, Diab M, Scott MH. Mesenteric panniculitis in Merseyside: a case series and a review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(6):W31-W34. doi:10.1308/147870810X12699662981393

24. Giraudo C, Fichera G, Motta R, et al. It's not just the lungs: COVID-19 and the misty mesentery sign. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(5):2201-2203. doi:10.21037/qims-20-1406
25. Mandala S, Kodati R, Tadepalli A, Reddy C, Kalyan S. An Unusual Cause of Acute Abdominal Pain in Coronavirus Disease (COVID-19): Report of Two Cases. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(9):1045-1048. doi:10.5005/jp-journals-10071-24310
26. Alyousef IA, Alsaileek ZA, Alabdulsalam MA, et al. Mesenteric Panniculitis and COVID-19: A Rare Association. *Cureus.* 2022(17);14(1):e21314. doi:10.7759/cureus.21314
27. Gögebakan Ö, Albrecht T, Osterhoff MA, Reimann A. Is mesenteric panniculitis truly a paraneoplastic phenomenon? A matched pair analysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(11):1853-1859. doi:10.1016/j.ejrad.2013.06.023
28. Protin-Catteau L, Thiéfin G, Barbe C, Jolly D, Soyer P, Hoeffel C. Mesenteric panniculitis: review of consecutive abdominal MDCT examinations with a matched-pair analysis. *Acta Radiol.* 2016;57(12):1438-1444. doi:10.1177/0284185116629829
29. Halligan S, Plumb A, Taylor S. Mesenteric panniculitis: systematic review of cross-sectional imaging findings and risk of subsequent malignancy. *Eur Radio.* 2016;26(12):4531-37. doi: 10.1007/s00330-016-4298
30. van Putte-Katier N, van Bommel EF, Elgersma OE, Hendriksz TR. Mesenteric panniculitis: prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. *Br J Radiol.* 2014;87(1044):20140451. doi:10.1259/bjr.20140451
31. Scheer F, Spunar P, Wiggermann P, et al. Mesenteric Panniculitis (MP) in CT - A Predictor of Malignancy? *Rofo.* 2016 Oct;188(10):926-32. doi:10.1055/s-0042-110100
32. Khasminsky V, Ram E, Atar E, Steinminz A, Issa N, Bachar GN. Is there an association between mesenteric panniculitis and lymphoma? A case control analysis. *Clin Radiol.* 2017;72(10):844-849. doi:10.1016/j.crad.2017.05.008
33. Delgado Plasencia L, Rodríguez Ballester L, López-Tomassetti Fernández EM et al. Panniculitis mesentérica: experiencia en nuestro centro [Mesenteric panniculitis: experience in our center]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(5):291-7. doi:10.4321/s1130-01082007000500010
34. Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol.* 2009(14);15(30):3827-30. doi:10.3748/wjg.15.3827
35. Sharma P, Yadav S, Needham CM, Feuerstadt P. Sclerosing mesenteritis: a systematic review of 192 cases. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):103-111. doi:10.1007/s12328-017-0716-5
36. Biscaldi E, Romairone E, Rollandi GA. Regarding six cases of mesenteric panniculitis: US, spiral CT, Magnetic Resonance. *Radiol Med.* 2002;103(5-6):511-8
37. Gögebakan Ö, Osterhoff MA, Albrecht T. Mesenteric Panniculitis (MP): A Frequent Coincidental CT Finding of Debatable Clinical Significance. *Rofo.* 2018;190(11):1044-1052. doi:10.1055/a-0633-3558
38. Beyer LP, Schreyer A. Misty mesentery Mesenteriale Pannikulitis und verwandte Prozesse [Misty mesentery: Mesenteric panniculitis and associated processes]. *Radiologe.* 2018;58(1):56-59. doi: 10.1007/s00117-017-0330-z
39. Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(2):427-31. doi:10.2214/ajr.174.2.1740427
40. Göktepe M, Küpeli A. Mesenteric Panniculitis. *Arch Basic Clin Res.* 2019;1(1):41-2
41. Nguyen BD. F-18 FDG PET demonstration of sclerosing mesenteritis. *Clin Nucl Med.* 2003;28(8):670-1. doi:10.1097/01.rlu.0000079431.61506.c5
42. Watanabe T, Terai S, Tsukada T, et al. Sclerosing mesenteritis mimicking metachronous peritoneal metastases from descending colon adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):142. doi:10.1186/s12957-017-1214-4
43. Makis W. Progressing Sclerosing Mesenteritis (Mesenteric Panniculitis) Mimics Progression of Malignancy After Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Adenocarcinoma on Serial 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016;41(4):313-6. doi:10.1097/RLU.0000000000000965
44. Ekmekçiöğlü Ö, Bakan S, Sönmezoğlu K. Mesenteric Panniculitis Appears as Metastatic Disease on 18F-FDG-PET/CT Scan. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2022(27);31(2):154-156. doi:10.4274/mirt.galenos.2021.95914
45. Sağnak Z, Ersöz S, Mungan S, et al. Kitle Oluşturan Mezenterik Pannikülit:Olgu Sunumu. *Firat Med J.* 2017; 22(1): 55-8
46. Canyigit M, Koksal A, Akgoz A, Kara T, Sarisahin M, Akhan O. Multidetector-row computed tomography findings of sclerosing mesenteritis with associated diseases and its prevalence. *Jpn J Radiol.* 2011;29(7):495-502. doi:10.1007/s11604-011-0587-5
47. Matsuki M, Inada Y, Nakai G, et al. CT and MR features of sclerosing mesenteritis mimicking a mesenteric metastasis from the carcinoid tumor. *Radiat Med.* 2006;24(3):220-3. doi:10.1007/s11604-005-1405-8
48. Grégory J, Dana J, Yang I, et al. CT features associated with underlying malignancy in patients with diagnosed mesenteric panniculitis. *Diagn Interv Imaging.* 2022;103(9):394-400. doi:10.1016/j.diii.2022.06.009
49. Eze VN, Halligan S. Mesenteric panniculitis: a clinical conundrum. *Br J Radiol.* 2023;10.1259/bjr.20211369. doi:10.1259/bjr.20211369
50. Diéguez Aliaga F, Larsson JC, Ballario F, et al. Panniculitis mesentérica: presentación de un caso y revisión de la literatura [Mesenteric panniculitis: a case report and a review of the literature]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2013;43(4):312-5.

Araştırma Makalesi | Research Article

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENFEKSİYON ETKENLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ

THE DISTRIBUTION OF INFECTIOUS AGENTS WHICH ARE ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT BLOOD CULTURES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES

 Hamdullah Suphi Bayraktar^{1*}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hatay, Türkiye.



Öz

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi enfeksiyonlardandır. Bu enfeksiyonlara neden olan etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada bir hastanenin yoğun bakım ünitelerinde, kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

Yöntem: Kan örnekleri, otomatize sistemde [Bact/ALERT 3D (BioMérieux, Fransa)] inkübe edildikten sonra mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık paternleri, Vitek 2 kompakt sistemle belirlenmiştir. Maya mantarlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları için API ID 32C ve API ATB Fungus 3 (BioMérieux, Fransa) sistemi kullanılmıştır. Gerekliğinde konvansiyonel yöntemlerden yararlanılmıştır.

Bulgular: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara bakıldığında, 255 pozitif üreme olduğu ve 151'inin (%59,22) gram pozitif bakteri, 71'inin (%27,84) gram negatif bakteri, 33'ünün (%12,94) ise maya mantarı olduğu belirlenmiştir. İzole edilen koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci %69,56, *Staphylococcus aureus* suşlarında ise %9,52 olarak saptanmıştır. *Enterococcus faecium* suşlarının %44,44'ünde vankomisin ve teikoplanin direnci belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarında karbapenem direnci sırasıyla, %96, %46, %25 ve %9 olarak saptanmıştır. En sık izole edilen maya türü *Candida parapsilosis* (%6,27) olup, antifungallerden en etkilileri amfoterisin B ve flusitozin olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Koagülaz negatif stafilokoklarda yüksek oranda metisilin direnci, *E. faecium* suşlarında yüksek oranda vankomisin ve teikoplanin direnci dikkat çekicidir. Ayrıca, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında saptanan yüksek karbapenem direnci, akılcı antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyulduğunu ve bu etkenlere yönelik daha etkin enfeksiyon kontrol programlarına gereksinimi göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, kan dolaşımı enfeksiyonları, yoğun bakım ünitesi, antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Bloodstream infections are serious infections with high morbidity and mortality. Determination of antibiotic susceptibility of these ethylogic agents is important. In this study, distribution and antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from blood cultures from intensive care units of a hospital were investigated.

Method: After the blood samples were incubated in an automated system [Bact/ALERT 3D (BioMérieux, France)] the identification of microorganisms and their antibiotic susceptibility patterns were determined with the Vitek 2 compact system. API ID 32C and API ATB Fungus 3 (BioMérieux, France) system were used for identification and antifungal susceptibility of yeasts fungi. Conventional methods were used when needed.

Results: The microorganisms isolated from the blood cultures were examined and it was seen that there were 255 positive growths, 151 of them (59.22%) were gram-positive bacteria, 71 (27.84%) were gram-negative bacteria, and 33 (12.94%) were determined as yeast fungus. While methicillin resistance was 69.56% in isolated coagulase-negative staphylococci and 9.52% in *Staphylococcus aureus* strains. Vancomycin and teicoplanin resistances were determined as 44.44% among *Enterococcus faecium* strains. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli* strains was found to be 96%, 46%, 25%, and 9%, respectively. The most frequently isolated yeast species was *Candida parapsilosis* (6.27%), and the most effective antifungal agents were determined as amphotericin B and flucytosine.

Conclusion: The high rate of methicillin resistance among coagulase negative staphylococci and vancomycin and teicoplanin resistance among *E. faecium* strains are noteworthy. Moreover, high carbapenem resistance detected in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains indicate the need for rational antibiotic use and more effective infection control programs for these strains.

Keywords: Blood culture, blood stream infections, intensive care unit, antibiotic resistance, nosocomial infection

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Hamdullah Suphi Bayraktar; Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, 31000, Hatay, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (539) 412 41 22 e-posta/e-mail: drsuphibayraktar@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.01.2024

Kabul/Accepted: 04.04.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden önemli enfeksiyonlardandır.¹ KDE'nin %40 kadarı toplum kökenli, %20 kadarı da sepsis ve septik şoka sebep olabilen, hastane kökenli enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, özellikle uygun olmayan antibiyotik seçimleri ve enfeksiyon kaynağının geç fark edilmesi, dolayısıyla önlem için geç kalınması durumlarında kötü prognoz ile seyreder.² Bu nedenle KDE'de erken tanı ve uygun tedavi hayati önem taşır. Etken mikroorganizmaların identifikasyonu, antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi ve kan kültürlerinin işlenmesinde otomatize sistemler günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve çokça tercih edilmektedir.¹ Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yüksek vankomisin dirençli enterokoklar ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının KDE'de sıkça izole edilmeleri ve yine bu enfeksiyonlara sebep olan çoklu ilaç direnci olan *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşları mortaliteyi ciddi oranda arttırmaktadır.³ Etkenin hızlı identifikasyonu, tedavinin doğru planlanmasını ve dolayısıyla morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayacaktır.

Bu çalışmaya, Haziran 2022 ila Ocak 2023 tarihlerini kapsayan altı aylık bir süreçte, bölgemizde bulunan üçüncü basamak bir hastanenin çeşitli yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu çalışmada, Haziran 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, bölge için önemli bir sağlık merkezi olan üçüncü basamak bir hastanenin koroner YBÜ, dahili YBÜ, COVID-19 YBÜ, cerrahi YBÜ, beyin cerrahi YBÜ, anestezi ve reanimasyon YBÜ, çocuk/yenidoğan YBÜ ve genel YBÜ'lerinde tedavi gören hastalardan alınan ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örnekleri, retrospektif olarak incelenmiştir.

Örnekler, BacT/ALERT 3D (BioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde analiz edilmiş olup, pozitif kültürler bakteriyolojik identifikasyon için öncelikle kanlı agar, eozin metilen blue (EMB) ve çikolata agar besiyerlerine ekilerek inkübe edilmiştir. İnkübasyon 37°C'de 24-48 saat süreyle yapılmıştır. Üreyen mikroorganizmaların Gram boyama ile koloni morfolojisi araştırılmış olup, uygun biyokimyasal testler (katalaz, testi, oksidaz testi, koagülaz testi) uygulandıktan sonra identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık için Vitek 2 kompakt (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Pozitif sinyal veren kan kültürlerinde, Gram boyamada maya mantarı görülmüşse, bu şişelerden Sabouraud dekstroz agar (Oxoid, İngiltere) ve %5 koyun kanlı agara (BioMérieux, Fransa) pasaj yapılmış ve aerobik koşullarda, 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Maya mantarlarında *Candida albicans* identifikasyonu için germ tüp testi kullanılmıştır. Buna göre; germ tüp pozitif suşlar, *C. albicans* olarak tanımlanmıştır. API ID 32C

and API ATB Fungus 3 (BioMérieux, Fransa) sistemi ile diğer *Candida* türlerinin identifikasyon ve antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır.

İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" kriterleri ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda Vitek 2 kompakt otomatize sistemi ile incelenmiştir.⁴ Gram pozitifler için fusidik asit minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri EUCAST verilerine göre ≤ 1 µg/ml olarak değerlendirilmiştir. Yine EUCAST verilerinde gram pozitifler için tigesiklin MİK değeri ise ≤ 0.5 µg/ml olarak değerlendirilmiştir.⁴ Gram negatif bakterilerde ise sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile belirlenmiştir. *Enterobacteriaceae* türleri, EUCAST kriterlerine uygun olarak, *Acinetobacter* türlerinde ise tigesiklin direnci, Navon-Venezia S ve arkadaşlarının çalışmasına uygun olarak ölçülmüştür. Buna göre sırasıyla inhibisyon zonu çapı, dirençli *Enterobacteriaceae* türleri için ≤ 15 mm, dirençli *Acinetobacter* türleri için ise ≤ 19 mm olarak baz alınmıştır.^{4,5,6} Kalite kontrol suşları olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 90028 standart suşları kullanılmıştır. Enterobakterilerde genişletilmiş spektrum beta laktamaz (GSBL) varlığı çift disk sinerji testi (ÇDST) ile araştırılmıştır.

Çalışmada, her bir hasta için bir set halinde eş zamanlı alınan kan örneklerinde, koagülaz negatif stafilokok (KNS) izolasyonu için en az iki kan kültürü şişesinde aynı etken üremişse, bu mikroorganizma etken olarak kabul edilmiştir. İki kan kültüründe sadece bir şişede üreme olmuşsa klinik uyumuna bakılmış ve farklı enfeksiyon bölgelerinden de izole edilmiş ise etken olarak değerlendirilmiştir. Tek patojen gram negatif üremesi anlamlı kabul edilmiş ve etken olarak belirlenmiştir. Aynı anda alınan kan kültürlerinden birinde normal cilt florasına ait bir tür üremişse, kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Bir hastadan alınan tek kan kültüründe KNS üremişse ve $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, titreme veya hipotansiyon bulgularından en az biri ile uyumlu değilse, bu sonuç da kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.⁷ Aynı hastadan izole edilen ve aynı duyarlılığa sahip bakterilerden/maya mantarlarından sadece biri değerlendirilmiştir.

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/08/2023 tarih, 06 numaralı toplantı sayısı ve 26 numaralı karar sayısı ile onaylanmıştır. Çalışmada, 1964 Helsinki Deklarasyonu ve daha sonraki güncellemeleri ve T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen yönetmeliklerin ilgili hükümlerine uyulmuştur.

Bulgular

Bu çalışmada, YBÜ'de tedavi gören 318 hastadan bir set halinde alınan kan örneklerinden 255'inde (%80,19) pozitif üreme olduğu tespit edilmiştir ve bu örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Pozitif üreme olan örneklerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımına

bakıldığında, 151 izolatın (%59,22) gram pozitif bakteri, 71 izolatın (%27,84) gram negatif bakteri ve 33 izolatın (%12,94) ise maya mantarı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Bu çalışmada izolatların %33,33'ü dahili YBÜ'den, %14,90'ı beyin cerrahi YBÜ'den, %12,94'ü cerrahi YBÜ'den, %12,94'ü anestezi ve reanimasyon YBÜ'den, %10,58'i COVID-19 YBÜ'den, %5,49'u genel YBÜ'den, %5,09'u koroner YBÜ'den, %4,70'i de çocuk ve yenidoğan YBÜ'den izole edilmiştir.

Üreme saptanan toplam 255 kan kültüründe en sık KNS suşlarının (n=92; %36,07) izole edildiği görülmüştür. Enterokok türlerinin izolasyon oranı ise %14,90 (n=38) olarak belirlenmiştir. YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının izolasyon oranı %8,3 (n=21) idi. Gram negatif çomaklardan *Acinetobacter baumannii* suşları %10,19 (n=26) oranında izole edilmiş olup bunu %9,01 izolasyon oranıyla (n=23) *E. coli* suşları takip etmiştir. *K. pneumoniae* suşları %4,31 (n=11) ve *P. aeruginosa* suşları

ise %3,13 (n=8) oranında izole edilmiştir. YBÜ kan kültürlerinde, izolasyon oranları %1'in altında kalan diğer bakteriler *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Citrobacter freundii* olarak sıralanmıştır. Maya mantarlarının izolasyon oranı %12,94 (n=33) olup, en sık izole edilen türün *Candida parapsilosis* (n=16; %6,27) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, *Candida tropicalis*, *Candida auris*, *Candida famata* izolasyon oranları %1'in altında kalmıştır. Çalışmaya dahil edilen kan kültürlerinde polimikrobiyal üreme saptanmamıştır.

KNS suşlarının en çok izole edildiği YBÜ'ler, dahili YBÜ (26; %28,26) ve COVID-19 YBÜ (21; %22,82) olmuştur. *P. aeruginosa* suşlarının neredeyse tamamı (7/8; %87,5) anestezi ve reanimasyon YBÜ'den izole edilmiştir. *E. coli* suşlarının ise büyük bir kısmı (17/23; %73,91) dahili YBÜ'den izole edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 255 patojen mikroorganizmanın izole edildiği YBÜ'ye göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı, n(%)

Etkenler	Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)								TOPLAM (n; %)
	Koroner YBÜ	Dahili YBÜ	COVID-19 YBÜ	Cerrahi YBÜ	Beyin Cerrahi YBÜ	Anestezi ve Reanimasyon YBÜ	Çocuk/yenidoğan YBÜ	Genel YBÜ	
Gram pozitif bakteri	12 (%4,70)	43 (%16,86)	23 (%9,02)	20 (%7,84)	23 (%9,02)	13 (%5,09)	9 (%3,52)	10 (%3,92)	151 (%59,21)
<i>KNS</i>	8 (%3,13)	26 (%10,19)	21 (%8,23)	7 (%2,74)	16 (%6,27)	2 (%0,78)	5 (%1,96)	7 (%2,74)	92 (%36,07)
<i>S.aureus</i>	1 (%0,39)	6 (%2,35)	1 (%0,39)	4 (%1,56)	3 (%1,17)	2 (%0,78)	4 (%1,56)	-	21 (%8,23)
<i>E.faecium</i>	1 (%0,39)	4 (%1,56)	1 (%0,39)	6 (%2,35)	2 (%0,78)	3 (%1,17)	-	1 (%0,39)	18 (%7,05)
<i>E.faecalis</i>	1 (%0,39)	6 (%2,35)	-	3 (%1,17)	1 (%0,39)	2 (%0,78)	-	1 (%0,39)	14 (%5,49)
<i>Enterococcus spp.</i>	-	1 (%0,39)	-	-	1 (%0,39)	4 (%1,56)	-	-	6 (%2,35)
Gram negatif bakteri	1 (%0,39)	33 (%12,94)	3 (%1,17)	5 (%1,96)	11 (%4,31)	14 (%5,49)	1 (%0,39)	3 (%1,17)	71 (%27,84)
<i>A.baumannii</i>	-	9 (%3,52)	3 (%1,17)	1 (%0,39)	7 (%2,74)	3 (%1,17)	1 (%0,39)	2 (%0,78)	26 (%10,19)
<i>E.coli</i>	1 (%0,39)	17 (%6,66)	-	2 (%0,78)	2 (%0,78)	1 (%0,39)	-	-	23 (%9,01)
<i>K.pneumoniae</i>	-	6 (%2,35)	-	1 (%0,39)	2 (%0,78)	2 (%0,78)	-	-	11 (%4,31)
<i>P.aeruginosa</i>	-	1 (%0,39)	-	-	-	7 (%2,74)	-	-	8 (%3,13)
<i>P.mirabilis</i>	-	-	-	1 (%0,39)	-	-	-	-	1 (%0,39)
<i>S.maltophilia</i>	-	-	-	-	-	-	-	1 (%0,39)	1 (%0,39)
<i>C.freundii</i>	-	-	-	-	-	1 (%0,39)	-	-	1 (%0,39)
Maya	-	9 (%3,52)	1 (%0,39)	10 (%3,92)	4 (%1,56)	6 (%2,35)	2 (%0,78)	1 (%0,39)	33 (%12,94)
<i>C.parapsilosis</i>	-	3 (%1,17)	1 (%0,39)	8 (%3,13)	3 (%1,17)	1 (%0,39)	-	-	16 (%6,27)
<i>C.albicans</i>	-	2 (%0,78)	-	1 (%0,39)	-	3 (%1,17)	2 (%0,78)	1 (%0,39)	9 (%3,52)
<i>C.glabrata</i>	-	1 (%0,39)	-	-	1 (%0,39)	1 (%0,39)	-	-	3 (%1,17)
<i>C.tropicalis</i>	-	1 (%0,39)	-	-	-	1 (%0,39)	-	-	2 (%0,78)
<i>C.auris</i>	-	2 (%0,78)	-	-	-	-	-	-	2 (%0,78)
<i>C.famata</i>	-	-	-	1 (%0,39)	-	-	-	-	1 (%0,39)

Çalışmada, metisilin dirençli KNS suşlarının oranı % 69,56 (64/92) iken *S. aureus* suşlarının %9,52'sinde (2/21) metisilin direnci saptanmıştır. İzole edilen enterokoklarda en yüksek direncin ampisilin direnci olduğu tespit edilmiştir (%94,44). Sadece bir (1/21; %4,76) *S. aureus* suşunda linezolid direnci belirlenmiştir. Enterokoklarda ise

linezolid direnci görülmemiştir. İzole edilen enterokok suşlarında vankomisin direnci %26,31 (10/38), teikoplanin direnci %26,31 (10/38) ve tigesiklin direnci %15,78 (6/38) olarak belirlenmiştir. İzole edilen *E. faecium* suşlarında %44,44 oranında vankomisin ve teikoplanin direnci görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi kan kültürlerinden en çok izole edilen gram pozitif bakterilerde antibiyotik direnci, n(%)

Antibiyotikler	MSKNS (n=28)	MRKNS (n=64)	MSSA (n=19)	MRSA (n=2)	<i>E. faecium</i> (n=18)	<i>E. faecalis</i> (n=14)	<i>Entero. Spp</i> (n=6)
Penisilin	21/28 (%75,00)	64 (%100)	13/19 (%68,42)	2/2 (%100,00)	-	-	-
Ampisilin	-	-	-	-	17/18 (%94,44)	1/14 (%7,14)	3/6 (%50,00)
Eritromisin	12/28 (%42,85)	52/64 (%81,25)	7/19 (%36,84)	1/2 (%50,00)	-	-	-
Klindamisin	9/28 (%32,14)	43/64 (%67,18)	2/19 (%10,52)	1/2 (%50,00)	-	-	-
Gentamisin	4/28 (%14,28)	25/64 (%39,06)	-	1/2 (%50,00)	11/18 (%61,11)	2/14 (%14,28)	-
Fusidik asit	7/28 (%25,00)	29/64 (%45,31)	6/19 (%31,57)	1/2 (%50,00)	-	-	-
Tigesiklin	0	0	0	0	5/18 (%27,77)	0	1/6 (%16,66)
Vankomisin	0	0	0	0	8/18 (%44,44)	0	1/6 (%16,66)
Teikoplanin	0	0	0	0	8/18 (%44,44)	0	1/6 (%16,66)
Linezolid	0	0	0	1/2 (%50,00)	0	0	0

MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

Çalışmada, *K. pneumoniae* suşlarında %36,36 ve *E. coli* suşlarında %30,43 oranında GSBL varlığı saptanmıştır. *A. baumannii* suşlarında, piperasilin-tazobaktam (%96,15), seftazidim (%96,15), amikasin (%88,46), siprofloksasin (%96,15) ve meropenem (%96,15)'e oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. *K. pneumoniae* suşlarında, ampisilin direnci %81,81, amoksisilin-klavulanat direnci %63,63, piperasilin-tazobaktam direnci %81,81, seftriakson direnci %63,63, seftazidim direnci %63,63, sefepim ve siprofloksasin direnci %81,81 oranlarında tespit edilmiştir. İzole edilen 23 *E. coli* suşunda %65,21 ampisilin, %47,82 amoksisilin-klavulonik asit, %56,52 seftriakson, %52,17 seftazidim, %52,17 sefepim ve %52,17 siprofloksasin direnci olduğu saptanmış olup, hiçbir suşta kolistin direnci görülmemiştir. *E. coli* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiklerin amikasin ve meropenem olduğu tespit edilmiştir. Sadece üç *K. pneumoniae* suşu dışında, gram negatif çomaklarda kolistin direncine rastlanmamıştır. *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin tigesiklin ve kolistin olduğu saptanmıştır. Sadece iki *A. baumannii* suşu dışında, gram negatiflerin tümünün tigesikline duyarlı olduğu belirlenmiştir. Tablo 3'de, en sık izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik direnç profilleri görülmektedir. İzole edilen toplam 33 maya mantarından en sık izole edilen türün *C. parapsilosis* olduğu saptanmış ve izolasyon oranının %48,48 (n=16) olduğu belirlenmiştir. *C. albicans*

%27,27 (n=9), *C. glabrata* %9,09 (n=3), *C. tropicalis* %6,06 (n=2), *C. auris* %6,06 (n=2) ve *C. famata* %3,03 (n=1) oranlarında izole edilen diğer *Candida* türleridir. İki *C. parapsilosis* suşunun (2/16; %12,25) vorikonazol direnci olduğu, iki *C. tropicalis* suşundan birinin ise (1/2; %50,00) flukonazole dirençli olduğu saptanmıştır. Flukonazole dirençli olan bir *C. parapsilosis* suşunun aynı zamanda vorikonazole de dirençli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tüm türlerin flusitozin ve amfoterisin B'ye duyarlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tartışma

YBÜ hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonları en önemli mortalite sebeplerindedir. Bu sebeple kan kültürlerinde etkenin mümkün olabildiğince erken tanımlanması ve uygun antibiyoterapi seçimi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır.⁸ Yetersiz antibiyotik tedavisi, özellikle YBÜ'den izole edilen patojenlerde antibiyotik direncinin artması ile yakın ilişkilidir. Hastane kökenli enfeksiyonlarda, hastaya ait altta yatan faktörler, akut hastalık süreci (cerrahi işlemler, travma vb.), invazif işlemler ve antibiyotik tedavisi, predispozan faktörler olarak belirlenmiştir. Birçok hastanede geniş spektrumlu antibiyoterapilerin kullanımı ve dirençli hastane florası kaynaklı sorunlar mevcuttur.³

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesi kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci, n(%)

Antibiyotikler	<i>A. baumannii</i> (n=26)	<i>E. coli</i> (n=23)	<i>K. pneumoniae</i> (n=11)	<i>P. aeruginosa</i> (n=8)
Ampisilin	-	15/23 (%65,21)	9/11 (% 81,81)	-
Amoksisilin klavulanat	-	11/23 (%47,82)	7/11 (% 63,63)	-
Piperasilin-tazobaktam	25/26 (% 96,15)	6/23 (%26,08)	9/11 (% 81,81)	4/8 (% 50,00)
Seftriakson	-	13/23 (%56,52)	7/11 (% 63,63)	-
Seftazidim	25/26 (% 96,15)	12/23 (%52,17)	7/11 (% 63,63)	1/8 (% 12,50)
Sefepim	-	12/23 (%52,17)	7/11 (% 63,63)	3/8 (% 37,50)
Amikasin	23/26 (% 88,46)	2/23 (%8,69)	5/11 (% 45,45)	2/8 (% 25,00)
Siprofloksasin	25/26 (% 96,15)	12/23 (%52,17)	9/11 (% 81,81)	4/8 (% 50,00)
Tigesiklin	-	2/23 (%8,69)	-	-
Meropenem	25/26 (% 96,15)	2/23 (%8,69)	5/11 (% 45,45)	2/8 (% 25,00)
Kolistin	0	0	3/11 (% 27,27)	0
GSBL pozitifliği	-	7/23 (%30,43)	4/11 (% 36,36)	-

Tablo 4. Yoğun bakım ünitesi kan kültürlerinden izole edilen maya mantarlarında antibiyotik direnci, n(%)

Antifungaller	<i>C.parapsilosis</i> (n=16)	<i>C.albicans</i> (n=9)	<i>C.glabrata</i> (n=3)	<i>C.tropicalis</i> (n=2)	<i>C.auris</i> (n=2)	<i>C.famata</i> (n=1)
Flukonazol	1/16 (% 6,25)	0	0	1/2 (% 50,00)	0	0
Vorikonazol	2/16 (% 12,5)	0	0	0	0	0
Flusitozin	0	0	0	0	0	0
Amfoterisin B	0	0	0	0	0	0

Elli yıl öncesine kadar YBÜ kan kültürlerinden en sık soyutlanan mikroorganizmalar gram negatif bakterilerken, günümüzde ibre gram pozitif koklar lehine kaymıştır.^{9,10} Son yıllarda birçok çalışmada YBÜ kan kültürlerinden soyutlanan gram pozitif kokların, gram negatif çomaklardan çok daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir.^{11,12,13} Bu çalışmada, yoğun bakım kan kültürlerinde üreyen gram pozitif bakterilerin oranı %59,21 iken, gram negatif çomakların oranı ise %27,84 olarak tespit edilmiştir.

KNS suşları, kan kültürlerinden en sık izole edilen gram pozitif koklardır.¹⁴ Şirin C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, YBÜ kan kültürlerinden izole edilen KNS suşlarının oranı %25,3 olarak saptanmıştır.⁹ Özkaya E ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen KNS suşlarının oranı %58,2 olarak belirlenmiştir.¹⁵ Duman Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KNS izolasyon oranı %72,3 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada, YBÜ kan kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmaların, %36,07 oranla KNS suşları olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalara göre, YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının izolasyon oranları %5,5-%9,61 olarak bildirilmiştir.^{9,15,16,17} Bu çalışmada ise YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının oranı, literatürle benzerlik göstermiş olup, %8,23 olarak tespit edilmiştir.

Çeşitli enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmalar için ülkemizde yapılan bir çalışmada metisilin direnci oranlarının KNS suşlarında %54,9, *S. aureus* suşlarında ise %34,4 olduğu, bir diğer çalışmada ise KNS suşlarında

metisilin direncinin %78,7 oranında olduğu, *S. aureus* suşlarında ise bu oranın %35,1 olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen KNS suşlarının %69,56'sının metisiline dirençli olduğu tespit edilmiştir. *S. aureus* suşlarında ise bu oranın %9,52 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, KNS suşlarının sadece 11'inin (%11,95), *S. aureus* suşlarının ise tamamının trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT)'e duyarlı olduğu belirlenmiştir. Total olarak stafilokoklarda metisilin direnci %58,40 olarak belirlenmiştir. KNS suşlarında metisilin direncinin oldukça yüksek olduğu ve TMP-SXT direncinin düşük olduğu dikkate alındığında, TMP-SXT'ün tedavide alternatif bir seçenek olabileceği öngörülmektedir.

Enterokoklar, KDE'de en sık izole edilen mikroorganizmalardandır.²⁰ Yapılan güncel bir çalışmada YBÜ kan kültürleri değerlendirilmiş ve %38,6 oranında enterokok izole edildiği bildirilmiştir.²¹ Bu çalışmada ise YBÜ kan kültürlerinden izole edilen enterokokların oranı %14,90 olarak saptanmıştır. Enterokoklarda glikopeptit antibiyotiklere direnç öncelikli sorunlardandır.¹⁴ Şirin C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *E. faecium* suşlarında %15,5 vankomisin, %13,8 teikoplanin ve %1,7 linezolid direnci görüldüğü bildirilmiştir.⁹ Daha güncel bir çalışmada ise *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci, sırasıyla, %32,1 ve %31,2 olarak belirlenmiştir.²² Bu çalışmada enterokok suşlarında linezolid direnci görülmezken, *E. faecium* suşlarında %44,44 oranında vankomisin ve teikoplanin direnci belirlenmiştir. Enterokoklarda literatüre göre daha yüksek vankomisin ve teikoplanin direnci saptanması, aynı suşların hastadan hastaya aktarıldığı şüphesini uyandırmaktadır.

A. baumannii, önemli nozokomiyal patojenlerden biri olup YBÜ'de yüksek mortalite ile seyreden KDE'ye sebep olmaktadır. Yapılan bir araştırmada YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* türlerinin %43,4 mortalite oranı olduğu bildirilmiştir.²⁶ Güncel bir araştırmada, *A. baumannii* suşlarının amikasin ve kolistin direnç oranlarının %16,67 olduğu belirtilmiştir.²³ Bu çalışmada, YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* oranı %10,19 olup, bu suşların birçok antibiyotiğe karşı dirençli olduğu görülürken, kolistin direncine rastlanmamıştır.

KDE'de *E. coli* suşları etken olarak sıklıkla izole edilmektedir. Bir araştırmada YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının oranı %26,11 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, *E. coli* suşlarında karbapenem direnci %2,39-%4,14, amikasin direnci %3,85 ve kolistin direnci %11,54 olarak tespit edilmiştir.²³ Bu çalışmada ise YBÜ kan kültürlerinden %9,01 oranında *E. coli* suşu izole edilmiştir. Bu suşların antibiyotik direnç profillerine bakıldığında, karbapenem ve amikasin direnç oranlarının %8,69 olduğu, kolistin direncinin ise olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada, *E. coli* suşlarında, ÇDST sonucuna göre, GSBL varlığı %30,43 olarak saptanmıştır.

Dünya genelinde yapılan araştırmalarda kolistin direncinin hala çok düşük olduğu bildirilmektedir.^{24,25} Bu çalışmada, YBÜ kan kültürlerinden soyutlanan non-fermentatif bakterilerin en duyarlı olduğu antibiyotik ajanın kolistin olduğu belirlenmiştir. Fakat ülkemizde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarında son yıllarda ortaya çıkan kolistin direnci, tedavide dikkatli olunması gerektiğini ve ancak uygun endikasyon durumunda tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.^{26,27} Bu çalışmada da, toplam 11 *K. pneumoniae* suşundan üçünün (%27,27) kolistin direnci olduğu, suşların tamamının tigesikline duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu suşlarda, ÇDST ile %36,36 oranında GSBL pozitifliği belirlenmiştir.

Bu çalışmada, *P. aeruginosa* suşlarının sayıca az olduğu, iyimser bir tablo olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu suşlarda kolistin direnci olmaması ve düşük düzeyde seftazidim direnci olması, tedavi seçeneklerini arttırmaktadır.

KDE'de maya mantarlarının izolasyon oranlarının her geçen yıl arttığı bildirilmiştir.²⁸ *Candida* türleri, KDE'de de en sık izole edilen mikroorganizmalardandır ve kandidemilerin üçte birinin YBÜ'de ortaya çıktığı ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin %50-%60 kadar olduğu belirtilmektedir.^{28,29,30,31} Ülkemizde yapılan bir çalışmada, YBÜ kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri araştırılmış ve en sık izole edilen türün *C. albicans* (%38,30) olduğu ve bunu sırasıyla *C. parapsilosis* (%32,04), *C. tropicalis* (%4,05), *C. guilliermondii* (%1,84) ve *C. glabrata* (%1,65) türlerinin takip ettiği bildirilmiştir.³² Bu çalışmada ise YBÜ kan kültürlerinden soyutlanan maya mantarlarının oranı %12,94 olup, bu etkenlerden en sık izole edileni *C. parapsilosis* (%48,48) olmuştur. Diğer türlerin izolasyon oranlarına bakıldığında sırasıyla; *C. albicans* izolatlarının %27,27, *C. glabrata* izolatlarının %9,09, *C. tropicalis* izolatlarının %6,06, *C. auris* izolatlarının %6,06 ve *C. famata* izolatlarının ise %3,03 oranında izole edildiği belirlenmiştir. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal direnç profillerine bakıldığında, en etkili antifungallerin

flusitozin ve amfoterisin B olduğu tespit edilmiştir. Bir *C. parapsilosis* ve bir *C. tropicalis* suşunun flukonazole dirençli olduğu tespit edilmiş olup, izole edilen *C. parapsilosis* suşlarının ikisinde vorikonazol direnci dikkat çekmektedir. Çalışmada izole edilen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. auris* ve *C. famata* suşlarının tamamının flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve amfoterisin B'ye duyarlı oldukları belirlenmiştir (Tablo 4).

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada, kan kültürlerinde en sık mikroorganizmaların KNS olduğu ve bu suşlarda metisilin direncinin yüksekliği dikkat çekicidir. Stafilokoklarda TMP-SXT'ye saptanan düşük direnç oranları TMP-SXT'in tedavide alternatif bir ajan olarak düşünülebileceğini göstermektedir. MRSA izolasyon oranının göreceli düşük olması umut vericidir. İzole edilen *P. aeruginosa* suşlarının özellikle tek bir YBÜ'de predominant olması, bu suşlar arasındaki klonal ve filogenetik ilişkiyi düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada, YBÜ kan kültürlerinden en sık izole edilen maya türünün *C. parapsilosis* olması da endişe vericidir. *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında birçok antibiyotiğe karşı görülen yüksek direnç oranları ve enterokoklarda yüksek oranda vankomisin ve teikoplanin direnci, YBÜ'lerde enfeksiyon kontrol uygulamalarına uyumun artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, yapılacak moleküler çalışmalar, mikroorganizmalarda direnç genlerinin, suşların klonal ve filogenetik ilişkilerinin belirlenmesini sağlayacaktır. Bu sayede, çeşitli epidemiyolojik verilerin oluşturulması, ileride yapılacak çalışmalar için kaynak teşkil edecektir.

Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/08/2023 tarih, 06 numaralı toplantı sayısı ve 26 karar numarası ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması

Çalışma konusu ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması söz konusu değildir.

Finansal Destek

Çalışma için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Yazar Katkısı

Çalışma dizaynı, sonuçların değerlendirilmesi, literatür taraması, makale yazımı baş yazar tarafından yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6): 513-20. doi:10.1111/1469-0691.12180
2. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative microorganism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect.* 2017;74:131-141. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.001

3. Aiesh BM, Qashou R, Shemmessian G, et al. Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: an observational retrospective study from a large tertiary hospital in Palestine. *BMC Infect Dis.* 2023;23,686. doi:10.1186/s12879-023-08677-z
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>
5. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):772-4. doi:10.1093/jac/dkm018
6. Uzun B, Güngör S, Yurtsever S, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM Derg.* 2012;26(2):55-60. doi:10.5222/ankem.2012.055
7. Centers for Disease Control and Prevention Bloodstream Infection Event (Central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection) Available: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.2016.
8. Uğur M, Genç S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Üç Yıllık Direnç Profili. *J Turk Soc Intens Care.* 2019;17:130-137. doi:10.4274/tybd.galenos.2018.94103
9. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(4):269-278. doi:10.5505/TurkHijyen.2017.94899
10. Bozok TŞ, Bozok T. Distribution and antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from blood cultures of patients hospitalized in intensive care units: a two-year evaluation. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2022;79(4):606-615. doi:10.5505/TurkHijyen.2022.26937
11. Toprak R, Uçmak H, Kuzhan N, ve ark. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesinde 2008-2011 Yılları Arası Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Değişimleri. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2017;8(31):7-13. doi:10.17944/mkutfd.376505
12. Taşkın Kafa AH, Çubuk F, Hasbek M, Aslan R, Çubuk Z. Distribution of Microorganisms Isolated from Blood Cultures and Evaluation of Antibiotic Resistance Rates in Patients Diagnosed with Cancer. *J Clin Pract Res.* 2023;45(4):370-6. doi:10.14744/cpr.2023.99608
13. Sizar O, Leslie SW, Unakal CG. Gram-Positive Bacteria. [Updated 2023 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470553/>
14. Yushchuck O, Binda E, Marinelli F. Glycopeptide Antibiotic Resistance Genes. Distribution and Function in the Producer Actinomycetes. *Front. Microbiol.* 2020;11:1173. doi:10.3389/fmicb.2020.01173
15. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğmuş P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2015;72(2):115-122. doi:10.5505/TurkHijyen.2015.49260
16. DumanY, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Med J.* 2011;33(3):189-196.
17. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg.* 2010;24(1):12-19.
18. Yılmaz S, Gümrall R, Güney M, ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg.* 2013;55(4):247-52. doi:10.5455/gulhane.24245
19. Shah S, Rampal R, Thakkar P, Poojary S, Ladi S. The Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Gram-Positive Pathogens: Three-Year Study at a Tertiary Care Hospital in Mumbai, India. *J Lab Physicians.* 2021;14(2):109-114. doi:10.1055/s-0041-1731136
20. Lupia T, Roberto G, Scaglione L, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections caused by *Enterococcus* spp. within internal medicine wards: a two-year single-centre experience. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):1129-1137. doi:10.1007/s11739-022-02926-w
21. Duan N, Sun L, Huang C, Li H, Cheng B. Microbial Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Infections in Different Intensive Care Units. *Front. Microbiol.* 2021;12:792282. doi:10.3389/fmicb.2021.792282
22. Şanlı K, Mart Kömürçü SZ, Şahin AS. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of *Enterococcus Faecalis* and *Enterococcus Faecium* Grown in Adult Intensive Care Patients Blood Cultures. *İKSSTD.* 2022;14(3):268-273. doi:10.14744/iksstd.2022.55823
23. Van An N, Hoang LH, Le HHL, et al. Distribution and Antibiotic Resistance Characteristics of Bacteria Isolated from Blood Culture in a Teaching Hospital in Vietnam During 2014-2021. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1677-1692. doi:10.2147/IDR.S402278
24. Aydın M, Yavuz MT, Korkut O, Oldacay M. Antibiotic resistance profile of *Acinetobacter* strains isolated from patients in intensive care unit: A surveillance study of four years. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2013;2:13.
25. Güven T, Yılmaz G, Güner HR, Kaya Kalem A, Eser F, Taşyaran MA. Increasing resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii*: are we going to be defeated? *Turk J Med Sci.* 2014;44(1):73-8. doi:10.3906/sag-1211-21
26. İraz M, Düzgün ÖA, Sandallı C, ve ark. Distribution of β -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. *Ann Lab Med.* 2015;35(6):595-601. doi:10.3343/alm.2015.35.6.595
27. Zarakolu P, Özgen Köseoğlu E, Aladağ E, ve ark. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(4):466-70. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.012
28. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-317. doi:10.1086/421946.
29. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: An analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1489-1498. doi:10.1007/s00134-014-3400-y

30. González de Molina FJ, León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):1-8. doi:10.1186/cc11388
31. Marriott D JE, Playford EG, Chen S, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care*. 2009;13(4):1-8. doi:10.1186/cc7964
32. Günbey F, Aşçı Toraman Z, Ayyıldız Arslan M, ve ark. Yoğun Bakım Hastalarının Kan Kültüründe Üreyen Candida Türlerinin Dağılımının Değerlendirilmesi. *Mantar Dergisi*. 2022;13(3):99-104. doi:10.30708/mantar.1191002



Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLARDA KRONİK NON-BAKTERİYEL OSTEOMİYELIT: TEK MERKEZ DENEYİMİ

CHRONIC NONBACTERIAL OSTEOMYELITIS IN CHILDREN: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Zeynep Özasan^{1*}, Nihal Şahin¹, Yonca Anık², Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Kronik non-bakteriyel osteomyelit (KNO), bağışıklık hücreleri tarafından sitokinlerin aşırı ekspresyonunun neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar kemik ağrısı, eklem ağrısı, miyalji, mukokutanöz lezyonlar ile hastaneye başvurabilmektedir. Hastalık tüm kemikleri tutabilme özelliğine sahiptir. Bu çalışmanın amacı KNO tanısı, tedavi ve takip süreci ile ilgili klinik deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Yöntem: Pediatrik romatoloji polikliniğinde KNO tanısı alan 9 çocuğun demografik verileri ve klinik özellikleri geriye dönük olarak incelendi. En az 6 ay takip edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 9 KNO hastasının 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti. Ortanca tanı yaşları 11 (6,5-16) yıl ve tanı gecikme süresi 14,3 (2-36) aydı. En sık başvuru bulgusu halsizlik ve kemik ağrısıydı. Fizik muayenede; 7 (%77,7) hastada lokalize hassasiyet, 6'ında (%66,6) artrit ve birinde (%11) kemik deformitesi saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme, 8 (%88,8) hastada birden çok kemik lezyonu vardı. Hastaların 8'inde (%88,8) alt ekstremitte tutulumu vardı ve klavikula tutulumu dışında hastaların hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu yoktu. Tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi başlandı. İzlemede 7 (%77,7) hastaya metotreksat başlandı. Bir hastanın tedavisine çok odaklı tutulumu olduğundan biyolojik ajan eklendi. Metotreksat başlanan 7 hastadan 3'ünde (%33,3) yeterli klinik ve laboratuvar düzelme olmadığı için biyolojik ajana geçildi. Ayrıca 1 (%11) hastada vertebrada yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine bifosfonat eklendi. Sekiz hasta klinik remisyona ulaştı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda KNO tanısı alan çocukların klinik özellikleri, radyolojik bulguları, tedavi seçenekleri, anti-inflamatuvar tedavilere yanıtları ile ilgili saptadığımız veriler özellikle çocuk hekimleri için farkındalık yaratabilir. Farkındalığı olan hekimler sayesinde tanı gecikmesinin azaltacağını, tedavi başarısının artacağını öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik lezyonları, kronik non bakteriyel osteomyelit, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Objective: Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO), an inflammatory bone disease, results from immune cell cytokine overproduction. Patients may complain of bone and joint pain, myalgia, and mucocutaneous lesions, impacting all bones. We aim to share clinical insights on CNO diagnosis, management, and monitoring.

Method: We retrospectively analyzed the demographic and clinical data of 9 children diagnosed with CNO at our pediatric rheumatology clinic. Patients aged 0-18 years who were followed for at least 6 months were included.

Results: Out of the 9 CNO patients, 3 (33.3%) were female and 6 (66.7%) were male. The median age at diagnosis was 11 years (range: 6.5-16 years), and the diagnosis delay averaged 14.3 months (range: 2-36 months). Fatigue and bone pain were the most common symptoms. In physical examination, localized tenderness was found in 7 (77.7%) patients, arthritis in 6 (66.6%), and bone deformity in 1 (11%). Magnetic resonance imaging revealed multiple bone lesions in 8 (88.8%) patients, primarily in the lower extremities. Non-steroidal anti-inflammatory treatment was initiated for all patients. Methotrexate was introduced in 7 (77.7%) patients during follow-up, and one patient received a biological agent due to multifocal lesions. Three patients transitioned from methotrexate to a biological agent due to inadequate clinical and laboratory improvement. Additionally, bisphosphonate was combined with methotrexate for one patient due to vertebral height reduction. Clinical remission was achieved in 8 patient.

Conclusion: As a result, the data we uncovered in our study regarding the clinical characteristics, radiological findings, treatment options, and responses to anti-inflammatory treatments in children diagnosed with CNO may raise awareness, especially among pediatricians. We predict that, with heightened physician awareness, the delay in diagnosis will decrease, and treatment success will increase.

Keywords: Chronic nonbacterial osteomyelitis, magnetic resonance imaging, bone lesions

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Zeynep Özasan; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (535) 567 50 90 e-posta/e-mail:zeynepgozaluludag@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.11.2023

Kabul/Accepted: 26.04.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Kemik ağrısı, çocuklarda fizyolojik büyümenin neden olabileceği yaygın bir semptomdur, aynı zamanda organizmada bulunan patolojik süreçlerin bir sonucu olarak da gelişebilir. Kronik non-bakteriyel osteomyelit (KNO), daha çok bilinen eski adı ile kronik rekürren (tekrarlayan) multifokal osteomyelit, potansiyel patojenik nedenlerden biridir. Bağışıklık hücreleri tarafından sitokinlerin aşırı ekspresyonunun neden olduğu otoinflamatuvar bir kemik hastalığıdır. Sıklıkla birden fazla odakta osteomyelit benzeri steril kemik lezyonları ile seyreder. Kemik ve eklem ağrısı, hassasiyet, şişlik ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık en sık görülen semptomlardır¹. Kemik lezyonları iskeletin tüm kısımlarını tutabilir, ancak alt ekstremitelerde kemikleri, klavikula ve omurga sıklıkla etkilenen bölgelerdir^{2,3}. KNO sadece orta derecede semptomlara neden olup kendi kendini sınırlayabildiği gibi bazı çocuk hastalarda hastalık aktivitesi yetişkinliğe kadar devam edebilir. KNO özellikle vertebra tutulumu olduğunda kırıklara neden olarak kemik deformitelerine neden olabilir ve bu nedenle kalıcı ağrı ve sakatlığa yol açabilir. Omurgayı tutan multifokal kemik lezyonlarının ve artmış inflamatuvar belirteçlerin varlığı klinik olarak ağır vakaları gösterir^{3,4}.

Tüm vücut manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tedavi ve takip stratejisi ile ilgili karar verme sürecinde, özellikle çok odaklı lezyonların tespitinde ve klinik olarak sessiz lezyonların değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir⁵. KNO'nun tedavisi klinik tecrübelerle göre farklılık gösterebilir. Steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir^{6,7}. Ancak ağır olgular daha kapsamlı tedavilere ihtiyaç duyabilmektedir. Remisyona girmeyen KNO'lu çocuklarda, vaka raporları, bifosfonatların ve tümör nekroz faktörü (TNF α) inhibitörlerinin etkili olduğunu göstermiştir^{8,9}. Pamidronat, sık kullanılan bir bifosfonat türevidir, kemik yüzeyine ve osteoklastlara bağlanarak osteoklast aktivitesini azaltır ve hücre apoptozunu ve düzenleyici proteinlerin sinyal fonksiyonlarının sapsmasını indükler¹⁰. Pamidronat, makrofaj fonksiyonunu etkileyen ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki de gösterir¹¹. TNF- α inhibitörleri de proinflamatuvar yanıtı baskılar. TNF- α inhibitörleri monoterapi olarak veya pamidronat ile kombinasyon halinde kullanılabilir^{8,9}.

Kemik ağrısı ile gelen hastalarda enfeksiyöz osteomyelit, septik artrit, osteonekroz, psoriatik artrit ve neoplazmlar (lösemi, lenfomalar, Langerhans hücreli histiositoz, primer malign kemik hastalığı) ile ayırıcı tanıda yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir. Çalışmamızda amacımız KNO tanı, tedavi ve takip süreci ile ilgili tek merkezli klinik deneyimlerimizi paylaşarak farkındalık yaratmaktır.

Yöntem

Çalışmamız kesitsel geriye dönük olarak Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında gerçekleşti. Çalışma grubuna Kocaeli

Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda KNO tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Onay numarası ve tarihi: E-80418770-020-490041 sayılı 23.10.2023 evrak tarihli GOKAEK-2023/17.12).

Hastalığın tanısı Jansson ve ark.'nın^{1,2} oluşturduğu kriterlere göre belirlendi. Bu kriterlere göre; 2 majör veya 1 major ve 3 minor bulgu varlığında KNO tanısı konuldu. Major bulgular; 1) kemiklerde radyolojik olarak gösterilmiş litik ve/veya sklerotik lezyonlar, 2) birden çok kemikte lezyon, 3) palmoplantar püstülozis (PPP) veya psöriazis varlığı, 4) kemik biyopsisinde enfeksiyon ajan üremesi olmadan saptanan inflamasyon ve/veya fibrozis, skleroz saptanmasıdır. Minör bulgular; 1) kan sayımının normal olması ve genel durumun iyi olması, 2) C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin hafif-orta yüksekliği, 3) 6 aydan uzun gözlem süresi, 4) hiperostosis, 5) PPP veya psöriazis dışında diğer otoimmün hastalıkların varlığı, 6) ailede 1. veya 2. derece akrabalarda otoimmün veya otoinflamatuvar hastalık veya KNO varlığıdır.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), aile hikayesi (akraba evliliği, ailede romatolojik hastalık varlığı), klinik bulguları (KNO öncesi tanı, halsizlik, kemik ağrısı, ağrı zamanı ve paterni, lokalize ağrı varlığı, günlük aktivitede etkilenme, kemik deformitesi), laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, ESH, CRP, laktat dehidrogenaz [LDH], alkalen fosfat [ALP], kalsiyum, fosfor, anti nükleer antikor [ANA], insan lökosit antijen [HLA]-B27) kemik biyopsisi, kemik biyopsi kültür sonucu, kemik mineral dansitometri (KMD), MRG sonuçları elektronik dosyalardan geriye dönük olarak tarandı ve kayıt edildi.

Hastalığın tedavi yanıtını değerlendiren standart bir yöntem olmadığı için, tedavi cevabı klinik ve radyolojik bulguların gerilemesi ve akut faz reaktanlarının (AFR) gerilemesi, remisyona ise herhangi bir klinik bulgu olmaması veya yeni bir odakta radyolojik bulgunun gelişmemesi olarak tanımlandı. Relaps, klinik ve/veya radyolojik bulguların aynı veya farklı odakta tekrarlaması olarak tanımlandı. Ek olarak hastaların aldıkları tedaviler, tedavileri kullanma süreleri, tedavi yanıtları, remisyona durumu, relaps durumu, etkilenen kemikler de elektronik kayıtlardan not edildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS software veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9 KNO tanısı alan hasta dahil edildi. Hastaların 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti. Hastaların ortanca tanı yaşları 11 (6,5-16) yılı. Semptom başlangıç yaşı 9,5 (6,3 - 12,8) yıl idi. Tanı gecikme süresi 14,3 (2-36) ay idi.

KNO tanısı öncesinde 2 (%22,2) hastaya büyüme ağrısı, 1 (%11) hastaya juvenil idiyopatik artrit (JIA), 1 (%11) hastaya kronik osteomyelit tanısı, 1 (%11) hastaya osteoid osteoma ve 1 (%11) hastaya da Ewing tümörü ön tanısı konulmuştu. Geriye kalan 3 hastaya (%33,3) herhangi bir tanı konulamamıştı.

Hastaların 1'inde (%11) ek romatolojik hastalık olarak ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tanısı mevcuttu. *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analizi V726A/- idi. Hastaların hiç birisinde romatoloji dışı ek hastalık yoktu. Aile hikayesi incelendiğinde; akraba evliliği oranı %11 (n = 1), ailede romatolojik hastalık hikayesi %33,4 (n =3) idi. Akrabaların tanıları entezit ilişkili artrit, romatoid artrit ve KNO idi.

Klinik bulgular incelendiğinde; hastaların 8'inde (%88,8) halsizlik ve kemik ağrısı vardı. Ayrıca bu 8 (%88,8) hastada günlük aktivitelerde etkilenme vardı. Yedi (%77,7) hastada ağrı sürekli iken 1 (%11) hastada ağrı sadece akşamları vardı. Bir hasta ise klavikulada şişlik nedeni ile başvurmuştu.

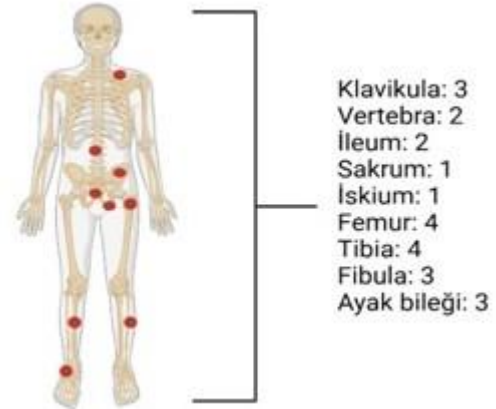
Fizik muayenede; 7 (%77,7) hastada lokalize hassasiyet, 6 (%66,6) hastada artrit (kalça = 4, ayak bileği =2, diz = 2) ve 1 (%11) hastada da kemik deformitesi mevcuttu. Hastaların hiçbirinde kemik dışı KNO bulguları (cilt, barsak gibi) yoktu.

Tanı anında bakılan tetkiklerinde; ortanca beyaz küre sayısı 7110 (6070-18300) mm³, hemoglobin 13 (11-15) gr/dL, trombosit sayısı 286000 (201000-556000) mm³, CRP 13 (0-76) mg/L, ESR 12 (3-58) mm/saat idi. Hastaların 6'sında (%66,7) CRP, 3'ünde (%33,3) ESR yüksekliği vardı. Bir (%11) hastada ANA pozitif, HLA-B27 ise 5 (%55,4) hastada bakılmıştı ve hepsi negatif.

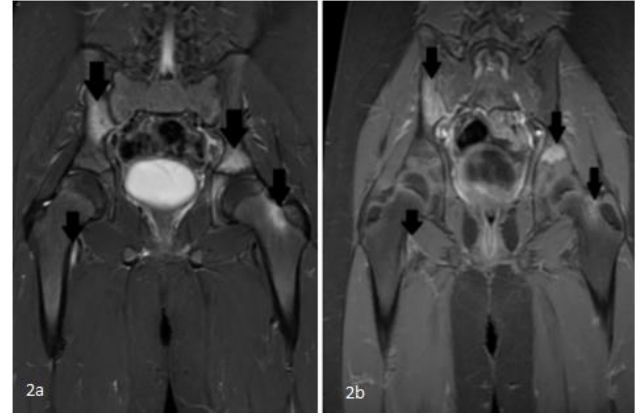
Radyolojik incelemelere bakıldığında, hastaların hiçbirinde semptom bölgesine yönelik yapılan direk grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Dört hastaya kemik sintigrafisi yapıldı. Kemik sintigrafisi yapılan hastaların birinde sağ klavikula orta kesimde fokal artmış aktivite tutulumu ve bir diğerinde sol ayak bileği distalinde tarsal kemiklerde heterojen diffüz ve her iki tibia proksimali 2/3 kesimde osteoblastik aktivite artışları izlendi, diğer ikisi normaldi.

Manyetik rezonans görüntüleme, 8 (%88,8) hastada birden çok kemik lezyonu vardı. Klavikula tutulumu dışında hastaların hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu yoktu. Ancak hastaların 8'inde (%88,8) alt ekstremitte tutulumu vardı. En çok etkilenen bölgeler sırasıyla; tibia (4 hasta), femur (4 hasta), ayak bileği (3 hasta), fibula (3 hasta) klavikula (3 hasta), vertebra (2 hasta), ileum (2 hasta), sakrum (1 hasta) ve iskiüm (1 hasta) idi (Şekil 1). Kemik lezyonları dışında bir hastada sakroiliit vardı. Femur tutulumu olan 4 hastanın lezyonu trokanter majör, femur başı, femur boynu ve metafiz yerleşimli idi. Tibia tutulumu olan 3 hastanın lezyonu metafizde, bir hastanın lezyonu diafizde idi. Fibula tutulumu olan 3 hastanın da lezyonu metafizde idi. MRG'de saptanan bulgular Tablo 1'de özetlendi. En sık MRG bulgusu kemik iliği ödemi idi (Şekil

2). Tüm vücut MRG ile değerlendirme yapılamamıştır. Bölgesel MRG'ler çekilerek değerlendirme yapılmıştır.



Şekil 1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Etkilenen Kemiklerin Dağılımı



Şekil 2. a. Koronal Plan MR görüntülerde short tau inversion recovery (STIR) görüntüde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majörde medüller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir.

b. Kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majörde STIR sekansında karşılık gelen alanlarda kontrast tutulumu görülmektedir.

Tablo 1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları	n	%
Kemik iliği ödemi	5	55,6
Aktif osteoitis	3	33,3
Periostal reaksiyon	1	11,1
Kemik ekspansiyonu	0	0
Litik lezyon	0	0
Entezit	0	0

Dört hastadan lezyon bölgesinden biyopsi alındı. Biyopsi örneklerinin tamamında enfeksiyon olmaksızın osteomyelit ile uyumlu bulgularla beraber, karışık inflamatuvar infiltrasyon ve skleroz bulguları görüldü. Tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi başlandı. İzlemde 7 hastaya hastalık modifiye edici ilaç olarak metotreksat başlandı. Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi ile remisyona girdi. Bir diğer hastanın

tedavisinde ise steroid dışı anti-inflamatuar tedaviye yanıt vermediği ve çok odaklı tutulumu olduğu için direkt biyolojik ajana (etanercept) geçildi. Metotreksat başlanan 7 hastadan 3'ünde (%33,3) 3. ayda yeterli klinik ve laboratuvar düzelleme olmadığı için izlemde biyolojik ajan başlandı (etanercept =2, adalimumab =1). Ayrıca bir (%11) hastada vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak pamidronat tedavisi başlandı.

Ortalama takip süresi 21 ay (6-44) idi. Sekiz hasta klinik remisyona girdi. İliak kemikte lezyonu olan bir hastanın sağ diz ve ayak bileğinde tedavi altında iken yeni lezyonu oluştu, ancak son vizitte bu hasta da klinik olarak remisyonda idi. Etanercept başlanan hastalardan birinin tedavisi henüz 2. ayında olduğundan klinik yanıtı takip ediliyor.

Tartışma

Sunulan çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz pediatrik 9 KNO hastasının demografik ve klinik özelliklerini, radyolojik bulgularını, aldıkları tedavileri ve tedavi yanıtlarını özetledik. Bu çalışma ile kliniğimizdeki KNO hastalarının klinik ve tedavi yanıtlarının literatür ile uyumlu olduğunu saptadık.

Girschick ve ark.¹² 19 ülkeden 486 olgudan oluşan en geniş KNO vaka serisini yayınlamışlardır. Çalışmalarında hastaların %64'ünün kadın olduğunu, hastalığın ortalama başlangıç yaşının 9,9 yıl olduğunu; tanı gecikme süresinin 12 ay olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan ve 17 hastadan oluşan çalışmada ise hastaların %53'ünün erkek olduğu, tanı yaşının ortalama 9,4 yıl olduğu ve tanı gecikme süresinin 16 ay olduğu bildirilmiştir¹³. Fransız grubun 178 KNO hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların %66'sının kadın olduğu, ortalama yaşının 16,4 yıl, ortalama semptom başlangıç yaşının 9,8 yıl olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada tanısız gecikme süresinin ortanca 17,3 ay olduğu belgelenmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda ise KNO tanısı alan hastaların %66,7'si erkek; ortanca tanı yaşı 11 yıl, ortanca semptom başlangıç yaşı 9,5 yıl ve ortanca tanı gecikme süresi ise 14,3 ay idi. Cinsiyet baskınlık farklılığı olmakla birlikte ortalama tanı yaşı diğer çalışmalara göre büyük, tanı gecikme süresi diğer çalışmalara göre ortalama aralıktaydı.

Kemik ağrısı ile gelen hastaların ayırıcı tanısında yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalar birçok farklı ön tanı ile tetkik ve tedavi edilmektedir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmalarında KNO hastaların çoğunun osteomyelit, fibroma, sarkom gibi ön tanı ile yönlendirildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastalara da bu hastalıklara ek olarak JİA, büyüme ağrısı, osteoid osteoma ön tanıları ile yönlendirilmiştir.

Girschick ve ark.¹² yaptığı çalışmada hastaların en sık başvuru şikayetlerinin kemik ağrısı (%92), eklem ağrısı (%65), kemik deformitesi (%15) olduğunu bildirmişlerdir. Doğrudan kemik tutulumuyla ilişkili olmayan daha sık görülen belirtilerin ise miyalji (%12), mukokutanöz bulgular (%5 akne, %5 palmoplantar püstülozis, %4 psoriasis, %3 papülopüstüler lezyonlar, %2 ürtikeryal

döküntü) ve gastrointestinal semptomlar (%8) olduğunu belirtmişlerdir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında kemik ağrısı tüm KNO hastalarında başvuru semptomu olduğunu, Wipff ve ark.¹⁴ ise hastalarının %43'ünün etkilenen kemikte ağrı/inflamasyon bulgusu ile, %11'inin artritis ile, %20'sinin ateş ile, %12'sinin kemik dışı tutulum ile başvurduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda da en sık semptom diğer çalışmalara benzer şekilde halsizlik, bölgesel kemik ağrısı ve şişlik şeklinde idi. Bizim çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığı, akne, palmoplantar püstülozis, psoriasis gibi kemik dışı tutulum ile başvuran hasta yoktu.

Sözeri ve ark.'nın¹³ çalışmasında kemik tutulumunun en yaygın bölgeleri tibia, femur ve vertebra olarak bildirilmiştir. Wipff ve ark.¹⁴ 178 hastadan oluşan çalışmada hastaların %47'sinde alt ekstremitte (%14 tibia, %13 femur ve diğerleri), %16'sında pelvis %10'unda klavikula tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda uzun kemiklerin hangi bölgesinin (metafiz, diafiz, epifiz) tutulduğu hakkında bilgi verilmemiştir. Girschick ve ark.'nın¹² yaptığı 486 hastadan oluşan çalışmada; hastaların %37'sinde uzun kemiklerin metafizinde, %23'ünde epifizinde, %15'inde diafizinde tutulum olduğu ve ayrıca hastaların %25'inde pelvik, %23'ünde vertebral, %10'unda göğüs, %15'inde tarsal, %3'ünde karpal, %3'ünde kranial ve %19'unda klavikula lezyonları görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan 15 KNO hastasının incelendiği bir diğer çalışmaya göre %93,3'ünde alt ekstremitte tutulumu, %53,3'ünde üst ekstremitte tutulumu olduğunu gösterilmiştir¹⁵. Tutulum yerleri incelendiğinde bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde en sık alt ekstremitte kemiklerinin [tibia (%44,4) ve femur (%44,4)] etkilendiğini, bu uzun kemiklerde ise en sık metafiz kısmının tutulduğu görüldü.

Diğer otoinflamatuar hastalıkların aksine tanı anında KNO hastalarında genellikle tam kan sayımı normal ve akut faz yanıtı ise hafif yüksek saptanır^{2,12,13}. İnflamatuar belirteçlerin çok yüksek olduğu durumlarda ise enfeksiyöz osteomyelit veya malign hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Daha önce yapılan 486 hastadan oluşan en fazla hasta sayılı KNO kohortunda hastaların %59'unda ESH, %49'unda CRP, %14'ünde beyaz kan hücre sayısı ve %12'sinde serum amiloid A değerleri yüksek saptanmıştır. HLA-B27, 486 KNO hastasından 163 hastaya bakılmış olup %7,9'unda pozitif bulunmuştur¹². Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde %66 hastada CRP 13 (0-76) mg/L, ESH 12 (3-58) mm/saat şeklinde hafif yükseklik saptandı. Ancak, 9 hastamızın 5'ine HLA-B27 bakılmış olup hepsi negatif saptandı.

Kronik nonbakteriyel osteomyelit otoantikörlerin yokluğunda ortaya çıkan sistemik inflamasyon atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır². AAA, otoinflamatuar hastalıkların bir prototipidir ve ülkemizde oldukça yaygın görülür. Diğer romatolojik hastalıklar ile beraber görülme sıklığı yüksektir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında 17 KNO vakasının 4'ünde AAA ilişkili mutasyon tespit edilmiştir. Bu vakaların tedavisine kolşisin tedavisi de eklendiğinde hastalığın klinik şiddetinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 4

hastaya *MEFV* gen analizi bakıldı ve bir hastada heterozigot mutasyon tespit edildi. V726A/- mutasyonu olan hasta metotreksat ile klinik remisyona girdi. KNO ve *MEFV* mutasyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Manyetik rezonans görüntüleme hastalığın tanısı için oldukça önemli bir yöntem olup, KNO'nun tipik görüntüleme bulguları arasında uzun kemiklerin metafizlerinde ve medial klavikularlarda litik ve sklerotik lezyonlar yer alır. Diğer yaygın hastalık bölgeleri vertebra, pelvis, kostalar ve mandibuladır. Bunun yanı sıra kemik iliği ödemi, periost reaksiyonu, kemiğin ekspansiyonu, entezit gibi bulgular da görülebilmektedir¹⁶. Girschick ve ark.'nın¹² çalışmasında hastaların 327'sine (%70) görüntüleme ile osteit ve 14'üne (%3) osteoporoz tanısı konulmuştur. Hastaların 105'inde (%22) osteolitik lezyonlar ve 68'inde (%15) ise hiperostoz tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan 17 hastadan oluşan çalışmada KNO hastalarının görüntülemelerinde en sık kemik iliği ödemi, skleroz ve periost reaksiyonu olduğu bildirilmiştir¹³. On beş hastadan oluşan başka bir çalışmada ise kemik iliği ödemi, osteoit ve periost reaksiyonu en sık görülen bulgular olarak raporlanmıştır¹⁵. Bizim çalışmamızda ise bölgesel MRG'de en sık kemik iliği ödemi, aktif osteoitis, periostal reaksiyon görüldü. Tüm vücut MRG'nin, hem sessiz lezyonları tanımlamak hem de hastalık aktivitesini izlemek ve ayrıca tedavi yanıtları için radyograflardan ve kemik taramalarından daha hassas olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Radyolojik inceleme dışında patolojik incelemeler de tanıda yardımcıdır. En büyük hasta sayılı KNO kohortundaki 486 hastadan 281'ine kemik biyopsisi yapılmıştır. Histolojik değerlendirmelerin %31'inde lenfositik, %14'ünde granülositik, %32'sinde hem granülositik hem lenfositik infiltrasyon ve %23'ünde ise skleroz saptanmıştır¹². Çalışmamızda ise 9 hastanın 4'üne kemik biyopsisi yapıldığında hepsinin histolojik sonucu karışık inflamasyon ve skleroz ile uyumlu saptandı.

Çalışmalar steroid dışı anti-inflamatuar ilaçların vertebra dışı KNO'lu hastalar için ilk seçenek olarak kabul edildiğini göstermiştir. Fakat alevlenme durumu kortikosteroidler, biyolojik ilaçlar veya hastalık modifiye edici ilaçlar gerektirebilir¹⁷. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar KNO hastasında ağrıyı azaltıp ve remisyona sağlayabilir^{6,7,13}. Girschick ve ark.'nın¹² 486 vakadan oluşan çalışmasında hastaların neredeyse tamamına yakınının (%91) steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar kullandığı, %26'sının glukokortikoid, %16'nın bifosfonat, %11'inin sülfasalazin ve %13'ünün anti-TNF ilaçlar kullandığı bildirilmiştir. Çalışmalarında ayrıca bifosfonatlar, steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, glukokortikoidler ve sülfasalazine tedavi yanıt oranlarını (kısmi yanıt ve birlikte remiyon) sırasıyla %91, %91, %92 ve %87 olarak bildirilmiştir. Metotreksat ve etanerseptin, özellikle glukokortikoid ve bifosfonatlarla karşılaştırıldığında (sırasıyla %71 ve %71) daha az etkili olduğu belirtilmiştir. Ülkemizden yapılan KNO serisinde hastaların %13,3'ünün sadece steroid dışı antiinflamatuar tedavisi ile remisyona girdiği, %75'inde ise ancak biyolojik tedavi ile remisyona ulaşabildiği bildirilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuar

tedavi başlandı^{12-14,17}. Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuar ilaç ve kolşisin ile remisyona girerken metotreksat başlanan 7 hastanın 4'ü remisyona girdi. Metotreksat yanıtı olmayan 3 hastada ise anti-TNF ilaç ile remisyona görüldü. Bir hastada ise vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak bifosfonat (pamidronat) tedavisi verildi. KNO'ya yönelik tedavi protokolleri oluşturmak için ulusal ve uluslararası fikir birliğiyle hedefe yönelik tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla Kuzey Amerika kuruluşu olan Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Topluluğu'nun (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; CARRA*) yaptığı çalışmada bazı tedavi prensiplerinde fikir birliğine varmıştır. Steroid dışı antiinflamatuar tedavisine dirençli ve/veya aktif spinal lezyonları olan KNO hastaları için tedavinin ilk 12 ayı için önerilen üç konsensüs tedavi planı şunlardır: 1) metotreksat veya sülfasalazin 2) TNF-alfa inhibitörleri (isteğe bağlı metotreksat ile kullanımı) ve 3) bifosfonatlar. Tüm rejimler için kısa süreli glukokortikoidlere ve steroid dışı antiinflamatuar tedavinin devamına izin verilebilir. Bu çalışmada önerilen tedavi planlarından hangisinin en iyi tedavi planı olduğuna dair güçlü kanıtlar olmadığını, bu nedenle daha fazla ileriye yönelik çalışma yapılması gerektiğini bildirmişlerdir¹⁹.

Kısıtlılık

Çalışmamızın geriye dönük ve tek merkezden olması, hasta sayımızın az olması, hastalarımıza tüm vücut MRG ile değerlendirme yapamamış olmamız kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak KNO ilerleyici ve tekrarlama özelliğine sahip olan kronik bir hastalıktır. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, anti-TNF ajanlar, bifosfonatlar çoğu hastanın tedavisinde etkilidir. Ortak bir tedavi protokolü olmadığı için tedavi rejimi klinisyenin tecrübesine ve hastanın klinik bulgularına göre şekillenmektedir. Nadir görülmesi ve dışlama tanısı olması nedeniyle tanıya kadar geçen süre sıklıkla gecikmekte ve yanlış ve/veya eksik tedavi edilmektedir. Teşhis ve uygun tedavideki bu gecikme, yatan hasta bakımında uzun süreli antibiyotik tedavisine, çoklu görüntüleme çalışmalarından gereksiz radyasyona maruz kalmaya ve kemik biyopsileri de dahil olmak üzere tekrarlanan girişimlere yol açarak KNO hastaları için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Az görülen romatolojik hastalıklardan olan KNO için genel pediatri uzmanlarının farkındalığının olması ve KNO düşündüğünde pediatrik romatoloji uzmanına yönlendirme yapması tanı gecikmesini azaltacağını, tedavi başarısını artıracığını öngörmekteyiz.

Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. (Onay numarası ve tarihi: E-80418770-020-490041 sayılı 23.10.2023 evrak tarihli GOKAEK-2023/17.12)

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

ZÖ, NŞ, HES: Fikir/Hipotez; ZÖ, NŞ, HES: Tasarım; ZÖ, YA, NŞ, HES: Veri toplama/Veri işleme/Veri analizi; ZÖ, NŞ, HES: Makalenin hazırlanması.









Kaynaklar

1. Jansson AF, Müller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1152-1159. doi:10.1002/art.24402
2. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology.* 2007;46(1):154-160. doi:10.1093/rheumatology/kel190
3. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
4. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462
5. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical longterm assessment may underestimate activity. *Journal of Rheumatology.* 2015;42(8):1455-1462. doi:10.3899/jrheum.141026
6. Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: Prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2). doi:10.1186/ar2992
7. Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. *Clinical Immunology.* 2013;147(3):185-196. doi:10.1016/j.clim.2012.12.012
8. Tronconi E, Miniaci A, Baldazzi M, Greco L, Pession A. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):153-160. doi:10.1007/s00296-017-3877-0
9. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: A practical approach. *Pediatric Rheumatology.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12969-017-0216-7
10. De Vries E, Van Der Weij JP, Veen CJPVD, et al. *In Vitro Effect of (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphomnc Acid (APD) on the Function of Mononuclear Phagocytes in Lymphocyte Proliferation.*; 1982.
11. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Cesa A La, Dianzani C, Tonini G. *DRUG MECHANISMS AND TARGETS Bisphosphonate Effects in Cancer and Inflammatory Diseases In Vitro and In Vivo Modulation of Cytokine Activities.* Vol 18.; 2004.
12. Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (United Kingdom).* 2018;57(7):1203-1211. doi:10.1093/rheumatology/key058
13. Sözeri B, Ayaz NA, Atıkan BY, et al. Clinical experiences in Turkish paediatric patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(6):879-884. doi:10.24953/turkjp.2019.06.009
14. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
15. Sağ E, Sönmez HE, Demir S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: A single center experience over five years. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(3):386-391. doi:10.24953/turkjp.2019.03.010
16. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009;29:1159-1177.
17. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* Published online August 8, 2023. doi:10.7759/cureus.43118
18. ULU K, İŞGÜDER R, KARADAĞ ŞG, et al. Clinical characteristics and predictors for recurrence in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective multicenter analysis. *Turk J Med Sci.* 2023;53(5):1105-1111. doi:10.55730/1300-0144.5675
19. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462

Research Article | Araştırma Makalesi

THE UTILITY OF FAECAL CALPROTECTIN, ECP, IL-5 AND IL-13 IN THE DIAGNOSIS OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT TANISINDA FEKAL KALPROTEKTİN, ECP, IL-5 VE IL-13'ÜN KULLANIMI

 Sibel Lacinell Gurlevik^{1,5*},  Omer Faruk Beser²,  Nuray Kepil³,  Dildar Konukoglu⁴,  Sibel Erdamar³,  Tufan Kutlu²,
 Fugen Cullu Cokugras²,  Tulay Erkan²

¹Department of Pediatrics, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Türkiye. ²Department of Pediatric Gastroenterology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Türkiye. ³Department of Pathology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Türkiye. ⁴Department of Biochemistry, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Türkiye. ⁵Cengiz Gokcek Maternity and Children's Hospital, Gaziantep, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: Eosinophilic esophagitis is a Th2, antigen driven disease in which chronic, eosinophilic inflammation results with symptoms of esophageal dysfunction. There are many diseases in the differential diagnosis, the most important one is gastroesophageal reflux diseases. We aimed to investigate the use of fecal calprotectin, ECP, IL-5 and IL-13 in distinguishing these two diseases and in the diagnosis of eosinophilic esophagitis.

Method: Forty children who had gastroscopic examination and who had macroscopic and/or microscopic pathologic findings compatible with eosinophilic esophagitis or gastroesophageal reflux disease were enrolled. The FC level, complete blood count, C reactive protein (CRP), eosinophilic cationic protein (ECP), total immunoglobulin E (IgE), specific IgE, IL-5, IL-13 were studied and compared with healthy controls.

Results: The eosinophil number, CRP, total IgE, serum IL-5, IL-13 and FC levels were significantly higher in the eosinophilic esophagitis group compared to the healthy controls (P<0.05). The leukocyte count, AEC, CRP, total IgE, ECP and serum IL-5 levels were significantly higher in the eosinophilic esophagitis group (P<0.05). The FC level was higher in patients with eosinophilic esophagitis than ones with gastroesophageal reflux disease, but there was no statistically significant difference (P=0.055). Total IgE value (r=0.489) and ECP (r=0.810) were correlated with the tissue eosinophil count in eosinophilic esophagitis (P=0.001; <0.001).

Conclusion: It is difficult to differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease clinically and the gold standard test for differentiation is still biopsy. In this study a remarkable result was that ECP may be helpful for the diagnosis of eosinophilic esophagitis.

Keywords: Children, eosinophilic, calprotectin, interleukin, esophagitis

Öz

Amaç: Eozinofilik özofajit, kronik, eozinofilik inflamasyonun özofagus fonksiyon bozukluğu semptomlarıyla sonuçlandığı, Th2, antijen kaynaklı bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda pek çok hastalık vardır, en önemlisi gastroözofageal reflü hastalığıdır. Bu iki hastalığın ayırımını yapmada ve eozinofilik özofajit tanısında fekal kalprotektin, ECP, IL-5 ve IL-13'ün kullanımını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Gastroskopi uygulanan, makroskobik ve/veya mikroskobik patolojik bulguları eozinofilik özofajit veya gastroözofageal reflü hastalığı ile uyumlu olan 40 çocuk çalışmaya alındı. Kalproteiktin düzeyi, eozinofilik katyonik protein (ECP), IL-5, IL-13 incelendi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Eozinofil sayısı, CRP, toplam IgE, serum IL-5, IL-13 ve kalprotektin düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla eozinofilik özofajit grubunda anlamlı derecede yüksekti (P<0.05). Lökosit sayısı, AEC, CRP, toplam IgE, ECP ve serum IL-5 düzeyleri eozinofilik özofajit grubunda anlamlı derecede yüksekti (P<0.05). Kalprotektin düzeyi eozinofilik özofajitli hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0.055). Total IgE değeri (r=0,489) ve ECP (r=0,810) eozinofilik özofajitdeki doku eozinofil sayısı ile koreleydi (P=0,001; <0,001)

Sonuç: Eozinofilik özofajiti gastroözofageal reflü hastalığından klinik olarak ayırmak zordur ve ayırım için altın standart test hala biyopsidir. Bu çalışmada ECP'nin eozinofilik özofajit tanısında yardımcı olabileceği dikkat çekici bir sonuçtur.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, eozinofilik, interlökin, kalprotektin, özofajit

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Sibel Lacinell Gurlevik; Cengiz Gokcek Maternity and Children's Hospital, Pediatric Infectious Diseases Unit. Gaziantep, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (505) 334 28 10 e-mail/e-posta: sibellacinel@gmail.com

Submitted/Başvuru: 03.03.2024

Accepted/Kabul: 06.05.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, immune-mediated disease affecting both children and adults.¹ It results in esophageal dysfunction. Since children with EoE have many symptoms such as abdominal pain, vomiting, failure to thrive, food refusal, and heartburn, those symptoms may be confused with many diseases including gastroesophageal reflux disease (GERD), food allergies, inflammatory bowel diseases, and functional disorders.¹⁻³ Among those gastroesophageal reflux disease is mostly confusing that symptoms such as heartburn, chest pain, food refusal, or vomiting overlap with EoE. For pediatricians, it is a challenge to differentiate EoE from GERD. Gastroscopy and biopsy are more definite diagnostic methods.⁴⁻⁹ Exploration of the upper gastrointestinal system by endoscopy is an invasive procedure which should be absolutely performed in individuals with intractable gastrointestinal complaints.⁴ There are limited data about validated non-invasive laboratory tests which will help to differentiate EoE from GERD and to evaluate EoE disease activity.^{4,6,9}

Faecal calprotectin is a simple, inexpensive, sensitive, and non-invasive method that can be used in the diagnosis and follow-up of intestinal inflammation in children,¹⁰ and can be used as erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C reactive protein (CRP) of the intestines.¹¹ Calprotectin is a calcium-binding, neutrophilic, and cytosolic protein with immunomodulatory, antimicrobial and antiproliferative properties. It is mostly found in the cytoplasm of neutrophils (constitutes 60% of cytoplasmic protein) and with a lower rate in monocytes and reactive macrophages.

Pathological conditions which change the permeability of the intestinal mucosa led to an increase in neutrophil and granulocyte migration and FC levels. An increased calprotectin level may also be found in patients with upper gastrointestinal damage.¹² Therefore, we hypothesize that measurement of FC may be performed as a noninvasive method in specifying the etiology of esophagitis. We aimed to assess the utility of eosinophilic cationic protein (ECP), interleukin-5 (IL-5), interleukin-13 (IL-13), and FC in differentiation of EoE from GERD.

Methods

Study Design and Participants

We enrolled patients aged between 6 months and 18 years who presented to Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic between April 2012 and June 2014 with treatment-resistant upper gastrointestinal system complaint and who were found to have EoE or GERD on gastroscopy prospectively. The diagnosis is based on the 2011 updated diagnostic criteria of the 2007 consensus.⁵ Pediatric patients whose upper gastrointestinal system complaints did not clinically respond to three-week or longer anti-reflux treatment were included. Patients with other causes of esophageal eosinophilia were excluded.

The patients were interrogated in terms of presentation complaints, accompanying conditions, complaints related to atopy, family history and compliance with previous treatment. A detailed physical examination was performed. Complete blood count, CRP, and immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) were studied. Specific IgE f1 (egg white specific IgE), f2 (cow milk specific IgE), and food mixed panel; egg white, milk, codfish, wheat flour, peanut) were studied in patients below two years of age. Skin prick test was performed on the patients above four years of age.

Gastroscopy was performed in the Pediatric Gastroenterology Endoscopy Unit. A total of ≥ 4 biopsy samples were obtained from the upper, middle, and lower parts of the esophagus and these samples were evaluated in Pathology Laboratory. Samples from the stomach and the duodenum were also taken to exclude concomitant eosinophilic gastroenteritis.

On biopsy assessment, the patients in whom at least ≥ 15 eosinophils were observed on each high-power field (HPF) (x400) in the esophageal epithelium and no eosinophil was found in the stomach and duodenum were diagnosed as EoE. GERD was diagnosed in patients who had less than 15 eosinophils in the biopsy sample and whose histopathological diagnosis was compatible with reflux esophagitis. Serum IL-5, IL-13, ECP, and FC levels were studied in both EoE and GERD groups and compared with healthy controls (HCs).

As HCs, we included 24 children who had no allergic or gastrointestinal findings and had presented to outpatient clinics for routine follow-up or vaccination. They had no underlying diseases. Care was taken such that no infectious diseases was present at the time of serum and faecal sampling. Their physical examinations were normal and there were no signs of infection. Complete blood cell counts were normal and CRP levels were negative.

Written informed consent was obtained from patients or their legal caregivers. The study was approved by Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (2012/10051).

Laboratory

Specific IgE (f1, f2 ve f5) was studied using Phadia 100 Unicap device (Phadia Austria GmbH Donau-City-Str. 1, AT-1220 VIENNA, Austria). Total IgE was studied using Siemens BN2 nephelometer device (Siemens, Munich, Germany) nephelometrically in Cerrahpasa Medical Faculty, Pediatric Immunology Laboratory. Age-dependent values were considered in the assessment of serum total IgE levels, whereas specific IgE levels above 0.35 kU//L were considered positive.

Serum IL-5 and IL-13 were studied with Platinum Elisa kit using Biotech Instruments, Inc. ELX 800 (USA) ELISA device in Cerrahpasa Medical Faculty Central Biochemistry Laboratory.

After the faecal samples were obtained, they were processed on at least the second day. A 15 mg was weighed by highly sensitive scale, 0.75 ml buffer solution was added and mixed by vortex for 20 minutes and

centrifuged at 10 000 rpm for 5 minutes. After the supernatant of the solution was taken, it was placed in a small storage tube and kept at -80°C . Faecal calprotectin was studied using Biotech Instruments, Inc. ELX 800 (USA) ELISA device and Faecal Calprotectin MRP8/14 Elisa kit in Biochemistry Laboratory.

Statistics

Statistical analysis of the data was performed using SPSS 22.0 package program (SPSS, IBM Ltd, UK). The categorical variables were expressed as digits and percentages. The continuous variables were expressed as mean and standard deviation. In-group comparisons were performed by student's t-test. Non-parametric Kruskal-Wallis analysis and Man Whitney U test were used in comparison between the groups. Spearman analysis was used in correlation analysis. Binary logistic regression analysis was performed for dependent

variables. A P value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

During the study period, a total of 218 patients had gastroscopy and 40 of them were enrolled (27 patients with GERD and 13 patients with EoE). The study flow diagram is given in Figure 1. In the GERD group more than half of the patients were female ($n=17$, 63%). The median (IQR) age of the patients with GERD was 12 (9) years. Nine (69.2%) of 13 patients with EoE were male. The median (IQR) age of the patients with EoE was 4 (9.8) years. Patients with EoE were younger than patients with GERD ($P=0.005$). Two patients with EoE were siblings and one was the cousin of those siblings. Demographics, complaints, and physical examination findings are summarized in Table 1.

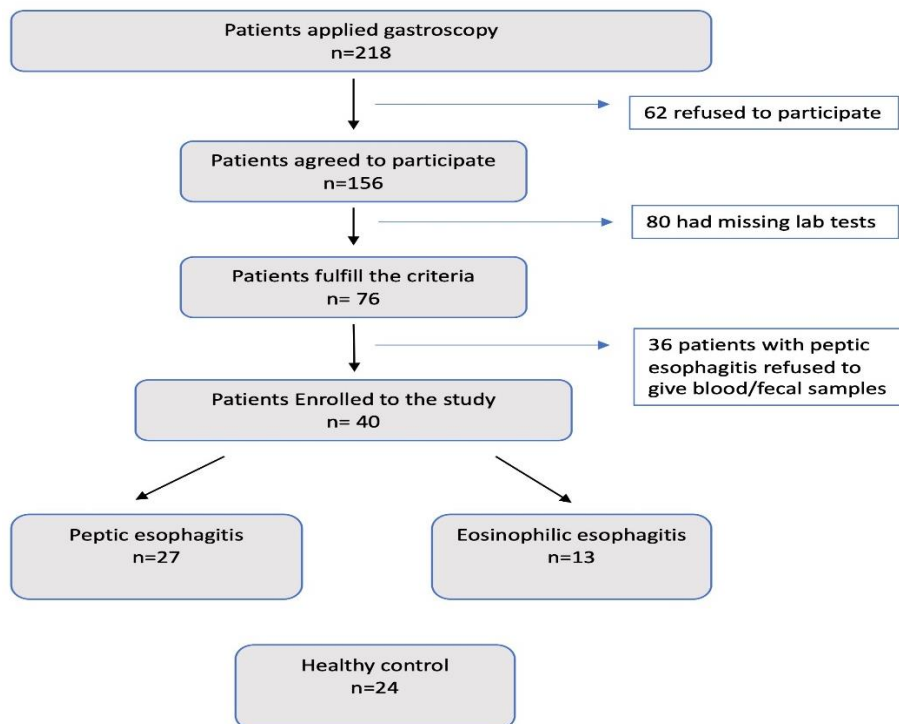


Figure 1. Study flow diagram

In the EoE group, family history of atopy, refusal of feeding, abdominal distension, inability to gain weight, feeling of abdominal discomfort, and history of reactive airway disease, history of atopic dermatitis was higher compared to the GERD group ($P < 0.05$). At admission, abdominal pain was the most common complaint in both groups.

No significant difference was present between the GERD and HCs in terms of FC ($P= 0.571$) (Figure 2).

The skin prick test was positive in nine (62.9%) patients with EoE. A positive response against house dust mite was present in six of them and a positive response against food panel was also present. Serum-specific IgE levels were increased in two of the patients with EoE. One had increased f1 and f2 (>0.35); the other one had increased f1 and f5.

On gastroscopic examination, nodular appearance was present in nine patients (62.9%) with EoE, hyperemia was present in five (38.46%) and striation was in four (30.7%) (Table 2). On microscopic examination of biopsy samples, the mean eosinophil count on HPF was 80.9 (Figure 3). There was an eosinophilic nodule on the biopsy sample of a patient shown in Figure 3.

Absolute eosinophil count (AEC), CRP, total IgE, IL-5, IL-13, and FC levels were significantly higher in the EoE group compared to the HCs ($P= 0.013$; <0.001 ; <0.001 ; 0.010; 0.003; 0.033, respectively) (Figure 2). The FC levels were higher in the EoE group than in GERD, but there was no statistically significant difference ($P=0.055$; 0.292) (Figure 2). The white blood cell (WBC) count, AEC, CRP, total IgE, ECP, and IL-5 levels were significantly higher in

the EoE group compared to GERD ($P=0.003$; 0.001 ; 0.016 ; 0.005 ; <0.001 ; 0.005 , respectively) (Figure 2).

Correlation analysis was performed to evaluate if there was a significant correlation between the gastroscopic findings (nodular appearance, striation, hyperemia and stenosis) and laboratory findings in the patients with EoE. There was a statistically significant correlation between nodular appearance, and WBC count, AEC, and ECP level (Table 3). ECP level was an independent predictor of

nodular appearance with regression analysis (including WBC, AEC, and ECP level) ($\beta=0.049$; $P=0.016$).

When correlation analysis was performed for striation in the esophagus and laboratory data, there was a significant correlation between striation in the esophagus and AEC, total IgE and IL-5 levels (Table 3). No independent predictor was found in the regression analysis.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with esophagitis

Characteristics	Eosinophilic esophagitis	Peptic esophagitis	P
No of Patients, n (%)	13 (32.5)	27 (67.5)	NA
Sex F/M (n, %)	4 (30.8) / 9 (69.2)	17 (63) / 10 (37)	NA
Age, years, median (IQR)	4 (9.8)	12 (9)	NA
Height SDS \pm SD	-0.60 \pm 2.25	0.06 \pm 0.91	NA
Weight SDS \pm SD	-1.09 \pm 1.70	-0.09 \pm 0.85	NA
Complaints and Findings (n, %)			
Family history of the same complaint	7 (53.8)	13 (48.1)	0.50
Atopy in a family member	10 (76.9)	2 (7.4)	<0.001
Refusal of feeding	9 (69.2)	1 (3.7)	<0.001
Vomiting	7(53.8)	9 (33.3)	0.180
Regurgitation	4 (30.8)	8 (29.6)	0.609
Abdominal distension	7 (53.8)	4 (14.8)	0.015
Abdominal pain	11 (84.6)	24 (88.9)	0.531
Epigastric pain	11 (84.6)	20 (74.1)	0.376
Dysphagia	4 (30.8)	6 (22.2)	0.414
Weight gain failure	8 (61.5)	2 (7.4)	<0.001
Feeling floating	3 (23.1)	0	0.029
History of reactive airway disease	9 (69.2)	1 (3.7)	<0.001
Atopic dermatitis	11 (84.6)	4 (14.8)	<0.001
Abdominal tenderness	3 (23.1)	6 (22.2)	0.624

F/M: Female/Male, n: number, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

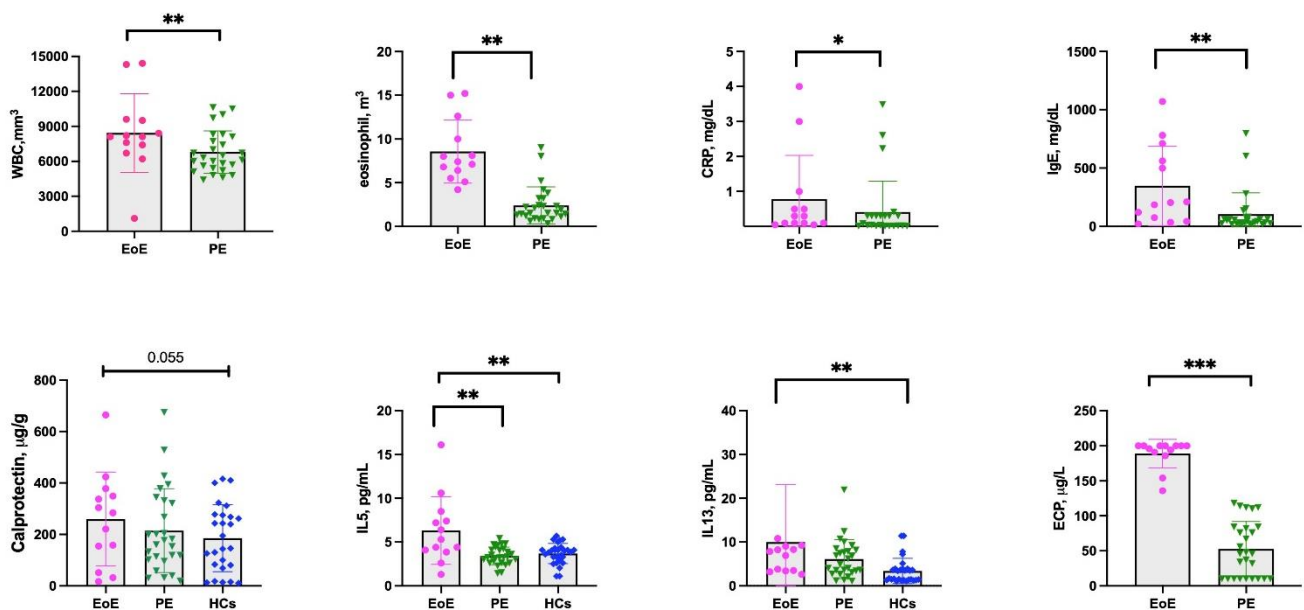
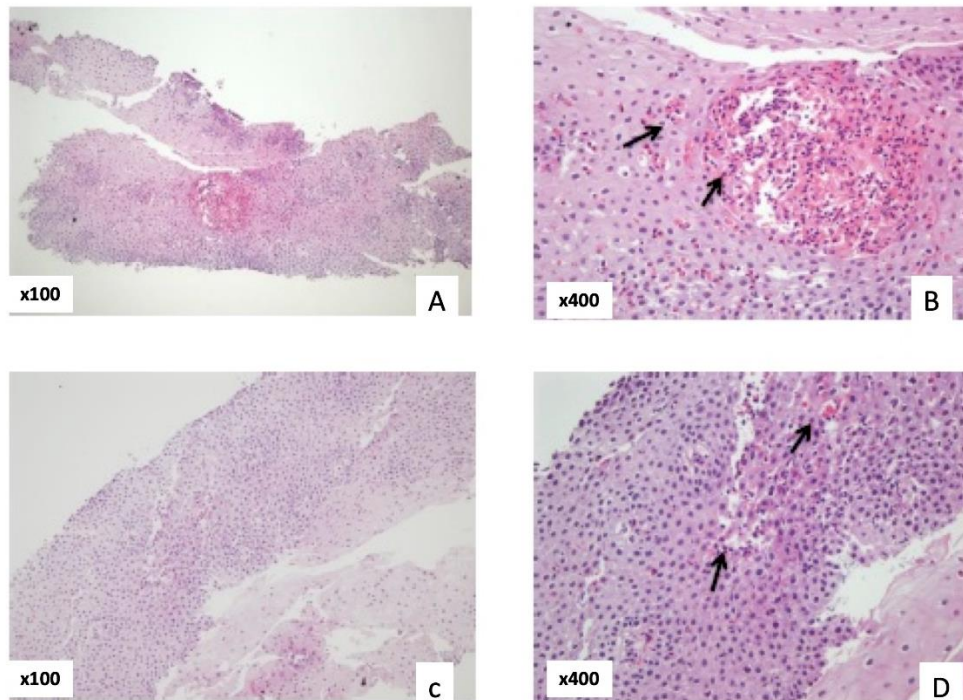


Figure 2. Laboratory results
* $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$

Table 2. Gastroscopic and histopathological findings of the patients with eosinophilic esophagitis

Gastroscopic findings					Histopathological findings				
Patient number	Nodular appearance	Striation	Hyperemia	Lump	Peak eosinophil count/HPF*	Microabscess with eosinophilia	Superficial eosinophilia	Squamous epithelial infiltration	Papillary extension
1	+	-	-	-	too much	-	+	-	-
2	+	-	+	-	16	-	+	-	-
3	+	+	-	-	very dense >55	+	+	+	+
4	+	-	-	-	18	-	+	-	-
5	-	+	+	-	25	-	+	-	+
6	+	-	+	-	20	-	+	-	-
7	+	-	+	-	17	-	-	-	+
8	+	-	-	-	16	-	+	-	-
9	-	-	+	-	>55	-	+	+	-
10	-	+	-	-	24	-	+	+	-
11	+	+	-	-	17	-	+	+	-
12	-	+	-	-	230	-	+	+	+
13	+	-	-	-	16	-	+	-	-

*HPF: High power field

**Figure 3.** Microscopic examinations of biopsy samples of patients with eosinophilic esophagitis (A, B, C, D). Mean eosinophil count was 80.9/HPF. Arrows show eosinophils. **B.** Patient 3 had eosinophilic micro-abscess formation**Table 3.** Correlation analysis of nodular appearance and striation in the esophagus of EoE patients

	Nodular appearance		Striation in the esophagus	
	r*	P	r*	P
White cell count, mm ³	0.335	0.035	0.119	0.464
Eosinophil count, mm ³	0.387	0.014	0.310	0.051
CRP, mg/dL	0.239	0.138	0.447	0.004
Total IgE, mg/dL	0.667	<0.001	0.379	0.160
ECP, µg/L	0.273	0.089	0.314	0.048
IL-5, pg/mL	0.018	0.911	0.195	0.228
IL-13, pg/mL	0.27	0.083	0.116	0.478

CRP: C reactive protein, ECP: Eosinophilic cationic protein, IL-5: interleukin-5, IL-13: interleukin-13

*r: Correlation coefficient

Discussion

In this prospective study which includes children with EoE and GERD, we identified some laboratory tests that have the potential as noninvasive diagnostic tests that may be helpful in the diagnosis of EoE. In addition, unlike previous studies, we evaluated whether FC has a place in the diagnostic evaluation.¹³⁻¹⁹ We showed that EoE patients had higher FC levels compared to GERD patients and HCs, but further studies are needed to support this conclusion. Inflammatory markers such as white blood cell count, AEC, CRP, serum total IgE, ECP and IL-5 values were significantly higher in the EoE group compared to GERD patients. Another remarkable finding was that ECP was an independent predictor of nodular appearance in EoE patients.

The cause of EoE is not fully understood, but presence of food or aeroallergen hypersensitivity has been reported in most patients.^{1,2,20} Increased AEC, increased total IgE level and abnormal allergy tests are helpful in the diagnosis.^{5,6} Many studies have evaluated AEC as biomarker for EoE.¹³⁻¹⁹ Weschler JB et al.²¹ concluded that AEC correlated with tissue eosinophil density. Similarly, we found that AEC was increased in patients with EoE and there was a statistically significant correlation between the blood AEC and esophageal tissue eosinophil count. This relationship may be a helpful marker for predicting tissue eosinophilia in future studies. Moreover, there was a statistically significant correlation between serum total IgE level and tissue eosinophil count. In the regression analysis, the total IgE level was found to be an independent predictor of tissue eosinophil count. This may be related to the fact that most of patients (62.9%) had a positive skin prick test and thus with IgE-mediated allergic status. On the other hand, the presence of non-IgE-mediated allergic responses may explain why the role of IgE in EoE disease activity is limited.¹⁵⁻²² Rodríguez-Sánchez et al.²² reported there is no correlation between serum total IgE level and tissue eosinophil count.

Whilst ECP is widely used in the assessment of atopic conditions, there are a limited number of studies demonstrating its use in the assessment of EoE.¹⁴⁻¹⁶ Chegade et al.²³ and Rodríguez-Sánchez et al.²² had reported that the ECP levels were higher in EoE group than in the HCs. In our study the mean ECP level was higher in patients with EoE than in GERD patients. These results lead us to think that ECP may be a useful marker for EoE as in other allergic diseases.

There are few ancillary laboratory tests that are significantly associated with the endoscopic appearance of EoE and tissue eosinophil count.^{6,13-23} In view of our findings, considering the statistically significant association of ECP with both nodular appearance and tissue eosinophil count, ECP may be a useful surrogate marker in the evaluation of EoE.

In some studies, FC level was evaluated in patients with food allergy and GERD. Beşer et al.²⁴ reported higher level of FC in patients with cow's milk allergy (CMA) compared to HCs. Canani et al.²⁵ found the FC levels of 17 patients with GERD to be significantly higher compared to HCs.

However, no significant difference was found between FC levels of GERD patients and HCs in this study.

One of the limitations in our study is the relatively small cohort of patients with EoE. Our results suggest that FC and ECP can be used in the differential diagnosis of EoE. However, further studies involving larger numbers of patients are needed before FC can be used as a diagnostic marker in clinical practice. Another limitation is the fact that we could not analyse the longitudinal levels of the tests we measured. Lastly, concentrations were measured only at admission and serial measurements at specific time intervals might better elucidate their role on disease activity.

In conclusion, it is difficult to clinically differentiate EoE from GERD, but allergic findings such as atopic dermatitis, reactive airway disease and family history of atopy may be prominent in patients with EoE. The gold standard for the diagnosis of EoE is biopsy findings showing increased intraepithelial oesophageal eosinophils without concomitant eosinophilic infiltration in the stomach or duodenum. A remarkable result of this study was that ECP was an independent predictor of nodular appearance, the most common endoscopic finding in patients with EoE.

Compliance with Ethical Standards

The study was approved by Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (2012/10051).

Conflict of Interest

The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

Author Contribution

TE, OFB, FÇÇ and TK: Conceptualized and designed the study and reviewed and revised the manuscript; SLG: Conceptualized the study, collected data, carried out the analyses and drafted the initial manuscript; DK: Performed laboratory analysis; SE and NK: Performed pathologic examinations. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Financial Disclosure

This project was funded by Istanbul University Scientific Research Projects Unit (SRP) with the number of 23339 and Turkish Pediatrics Association expenditures for analysis of FC and interleukins.

References




1. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369. Published 2010 Jul 15. doi:10.1136/bmj.c3369
2. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Faecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel

- disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):414-420. doi:10.1097/MPG.0b013e31810e75a9
3. Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, et al. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):505-509. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a69912
 4. Aksoy ÖY, Canan O, Hoşnut FÖ, Akçay E, Özçay F. Fecal calprotectin levels in *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Turk J Pediatr.* 2020;62(6):986-993. doi:10.24953/turkjped.2020.06.010
 5. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3-22. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.040
 6. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.011
 7. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):7-12. doi:10.1080/20469047.2018.1489649
 8. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1278-1296. doi:10.1038/ajg.2009.129
 9. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554. doi:10.1097/MPG.0000000000001889
 10. Deal L, Gold BD, Gremse DA, et al. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children: development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(2):178-185. doi:10.1097/01.mpg.0000172885.77795.0f
 11. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):940-941. doi:10.1056/NEJM200408263510924
 12. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):30-36. doi:10.1097/MPG.0b013e3181788282
 13. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):23-34. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.046
 14. Gonsalves N. Distinct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults: is this the same disease?. *Dig Dis.* 2014;32(1-2):89-92. doi:10.1159/000357078
 15. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1054-1059. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.038
 16. Bakirtaş A, Arga M, Eğritaş O, et al. The first experience of eosinophilic esophagitis in Turkish children. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(1):1-7.
 17. Rizo Pascual JM, De La Hoz Caballer B, Redondo Verge C, et al. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(1):59-65.
 18. Al-Hussaini A, Al-Idressi E, Al-Zahrani M. The role of allergy evaluation in children with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol.* 2013;48(11):1205-1212. doi:10.1007/s00535-012-0741-6
 19. Arora AA, Weiler CR, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: allergic contribution, testing, and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(3):206-215. doi:10.1007/s11894-012-0254-8
 20. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):496-502. doi:10.1016/j.anai.2010.03.018
 21. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(8):462-467. doi:10.4321/s1130-01082013000800004
 22. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(1):8-12. doi:10.2500/ajra.2013.27.3845
 23. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101(4):696-705. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.012
 24. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:62-66. doi:10.1159/000312127
 25. Cengiz C. Serum eosinophilic cationic protein is correlated with food impaction and endoscopic severity in eosinophilic esophagitis. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Apr;30(4):345-349. doi: 10.5152/tjg.2019.18529. PMID: 30945644; PMCID: PMC6453650.
 26. Beşer OF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Cokuğraş H, Cokuğraş FÇ. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy?. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(1):33-38. doi:10.4168/aa.2014.6.1.33
 27. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36(7):467-470. doi:10.1016/j.dld.2004.02.009

Araştırma Makalesi / Research Article

PRETERM BEBEĞİ OLAN ANNELERİN LOHUSALIK SÜRECİNDE EMZİRME ÖZ-YETERLİLİĞİNİN ALGILADIKLARI EŞ DESTEĞİ İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN BREASTFEEDING SELF-EFFICACY AND PERCEIVED SPOUSAL SUPPORT IN EARLY POSTPARTUM PERIOD OF MOTHERS WITH PRETERM INFANTS

 Nazlı Baltacı^{*1},  Esra Tural Büyük²,  Şenay Coşğun³

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Samsun/Türkiye.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Samsun/Türkiye.

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Klinik Hemşiresi, Samsun/Türkiye.



ÖZ

Amaç: Araştırmanın amacı, preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde emzirme öz-yeterliliğini, algıladıkları eş desteğini ve bunlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan araştırma, Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nde yer alan bir hastanenin yenidoğan servislerinde yatan 142 anne ile yapılmıştır. Veriler "Anne Bilgi Formu", "Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği-Kısa Form (PBAEÖÖ)" ve "Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği (ELKAEDÖ)" ile toplanmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistikler, bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi, Tukey HSD testi, Pearson korelasyon analizi ve basit doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Annelerin PBAEÖÖ toplam puan ortalaması 73,59±15,33 ve ELKAEDÖ toplam puan ortalaması 66,76±9,82 idi. Annelerin ELKAEDÖ puanları ile PBAEÖÖ puanları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki belirlendi (p=0,018). Preterm bebeklerin annelerinin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği, emzirme öz-yeterliliğini anlamlı olarak etkilemektedir (p=0,018). Ebeveynlerin eğitim durumu, annelerin çalışma durumu ve emzirme eğitimi alması ile PBAEÖÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Annelerin gebelik izlemelerine eşleri ile birlikte gitmesi ile ELKAEDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Evlilik süresi arttıkça annelerin algıladığı eş desteğinin arttığı saptandı (p=0,016).

Sonuç: Preterm bebeklerin annelerinin emzirme öz-yeterliliğinin ve erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteğinin ortalamaları üzerinde/iyi düzeyde olduğu; eş desteği arttıkça emzirme öz-yeterliliğinin arttığı ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Emzirme; eşler; sosyal destek; postpartum kadınlar; prematüre bebekler.

ABSTRACT

Objective: To determine breastfeeding self-efficacy, perceived spousal support and the relationship between these in early postpartum period of mothers with preterm infants.

Methods: This descriptive and cross-sectional study was conducted with 142 mothers hospitalized in the neonatal services of a hospital located in the Black Sea Region of Turkey. The data were collected by using "Maternal Information Form", "Breastfeeding Self-Efficacy Scale for Mothers of Preterm Infants (BSES-SF)" and "The Scale of Perceived Spousal Support among Women in the Early Postpartum (SPSSWEP)". Data were evaluated by using descriptive statistics, independent samples t test, one-way analysis of variance, Tukey HSD test, Pearson correlation analysis and simple linear regression.

Results: Mean BSES-SF total score of mothers was 73.59±15.33 and their mean SPSSWEP total score was 66.76±9.82. A positive significant correlation was found between mothers' SPSSWEP scores and BSES-SF scores (p=0.018). Perceived spousal support during early postpartum period affected breastfeeding self-efficacy of mothers significantly (p=0.018). A statistically significant difference was found between educational status of parents, employment status of mothers, mothers' states of having received education on breastfeeding and BSES-SF scores (p<0.05). A statistically significant difference was found between mothers' attending pregnancy follow-ups with their spouses and SPSSWEP scores (p<0.05). It was found that as the duration of marriage increased, spousal support perceived by mothers increased (p=0.016).

Conclusion: It was found that the breastfeeding self-efficacy levels of mothers of preterm infants and the spousal support they perceived in the early postpartum period were above average/good level and breastfeeding self-efficacy increased as spousal support increased.

Keywords: Breastfeeding; postpartum women; premature infants; social support; spouses.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Nazlı Baltacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kurupelit Kampüsü, 55200 Atakum, Samsun, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (541) 451 10 88

e-posta/e-mail: baltacinazli@gmail.com

Başvuru/Submitted: 26.09.2023

Kabul/Accepted: 21.05.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Erken doğumlar (<37. gebelik haftası) küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada her 10 bebekten birinin prematüre doğduğu, her 40 saniyede bir bu bebeklerden birinin yaşamını kaybettiği ve milyonlarcasının da engelli olarak hayatta kaldığı bildirilmiştir.¹ Türkiye’de ise durum benzerdir ve prematüre doğum oranı %15,6’dır.²

Prematüre bebeklere, olgunlaşmamış vücut yapı ve fonksiyonları, genellikle klinik olarak stabil olmayan sağlık durumlarından dolayı müdahale edilmesi gerekmektedir. Bu bebeklerin enfeksiyon geçirmelerini önlemek ve bağışıklık sistemlerini geliştirmek için desteğe ihtiyaçları vardır.³ Anne sütü bu desteğin kısa ve uzun vadeli fiziksel ve psikolojik yararları açısından en önemli bileşeni oluşturmaktadır. Anne sütü, besin değerinin yanı sıra prematüre bebeklerin büyümesi, bilişsel ve nörogelişimsel sonuçları açısından gerekli olan biyoaktif faktörlerin sağlanması ve kök hücreler içermesi bakımından önemlidir. Emzirme, bu bebeklerin iyileşmesini destekleyebilir, sağkalım şansını artırabilir ve anne-bebek arasında güçlü bir bağ oluşturabilir.^{4,5} Fakat preterm bebeklerin emzirme insidansı, term bebeklere göre daha düşüktür. Özellikle doğum sonrası ilk ay, anne emzirmeyi bırakması açısından risk altındadır. Yetersiz süt salınımı ve emzirme güçlükleri, geç preterm bebeklerin anneleri için emzirmeyi azaltmanın ya da erkenden bırakmanın yaygın nedenlerindedir.⁶ Bu bebeklerin annelerinin bebeğini emzirme yeteneğine olan güveni yani emzirme öz yeterliliği emzirme sonuçlarını etkileyen diğer önemli faktördür.⁷ Emzirme öz-yeterliliği, “annenin emzirmeyi seçip seçmediğini, kendini geliştirici ya da kendi kendini engelleyen fikirleri olup olmayacağını, bu aktivite için ne kadar çaba göstereceğini, emzirme zorluklarına duygusal olarak nasıl tepki vereceğini” belirler.⁸ Hasta bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterliliğinin, sağlıklı bebeği olanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁹ Prematür bebeklerin annelerinin de sıklıkla yaşadığı emzirme sorunları nedeniyle emzirme öz-yeterliliği kritik bir konudur.^{7,10}

Annelerin doğum sonrası uykuya ve dinlenmeye, cesaretlendirilmeye, öz-bakıma, öğrenmeye, annelik rolüne ve yeni aile dinamiklerine uyum sağlamaya, emzirmede yardıma ve desteğe ihtiyaçları vardır. Annelerin bu desteği en fazla eşlerinden bekledikleri bildirilmiştir. Kadınların doğum sonrası desteklenmeleri, uyum süreci, maternal-fetal sağlık ve aile içi ilişkilerin iyi olması açısından önemlidir. Bu konuda eş/partnerin desteği kilit role sahip iken emzirme sorunları ile başetmede fayda sağlayabilir.¹¹ Denoual ve arkadaşlarının çalışmasında, babalar anne sütünün yararlarını önemsediklerini, preterm bebekleri emzirmenin eşleri için çok kısıtlayıcı ve yorucu olduğunu düşündüklerini ve emzirme sırasında eşlerine yardımcı olabileceklerini bildirmişlerdir.¹²

Hemşirelerin doğum sonu fiziksel, psikososyal ve emzirme sorunlarını önleyebilmesi için kadının erken doğum sonrası döneme özgü gereksinimlerini saptayarak uygun bakımı planlaması, eşini/partnerini bakıma katması, desteklemesi ve bilgilendirmesi, emzirmeyi çok yönlü

değerlendirip destek faktörlerini artırması gerekmektedir.¹³ Bu açıdan kadınların eşlerine ilişkin desteklerinin ve beklentilerinin belirlenmesi önemlidir. Toplumsal ve kurumsal kültür ve politikalar, özellikle prematüre bebeklerin annelerinin emzirme özyeterliliğini, emzirme sonuçlarını ve eşin emzirmedeki rolünü etkilemektedir.⁷ Babaların eşlerini desteklemesinin ve sosyal desteğin annelerin stresini azalttığı ve öz-yeterliliğini arttırdığı, prematüre yenidoğanların bakımını olumlu etkilediği bildirilmiştir. Sağlık profesyonellerinin bu farkındalıkla babaların prematüre bebeklerinin bakımına katılmasını, eşlerini ve bebeklerini desteklemesini teşvik etmesi önemlidir.^{10,14}

Literatür incelendiğinde yapılan araştırmaların çoğunluğunun term bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterliliğini ve genel sosyal desteği ele aldığı, preterm bebeklerin anneleri ile bu konuda sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla preterm bebeği olan annelerde spesifik olarak erken postpartum süreçte eş desteğinin, emzirme öz-yeterliliği ile ilişkisi incelenmemiştir. Bu nedenle çalışmanın sonuçları, erken doğum sonrası zorlu bir süreçte annenin psikososyal gereksinimleri ve prematüre bebeğin sağlığı açısından bakıma yol gösterici önemli katkılar sağlayacaktır. Bu çalışma preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde emzirme öz-yeterliliğini, algıladıkları eş desteğini ve bunlar arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Araştırma soruları:

- Preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde emzirme öz-yeterlilik ve eş desteği düzeyleri nasıldır?
- Preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde emzirme öz-yeterliliği ve algıladıkları eş desteği ile ilişkili faktörler nelerdir?
- Preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde emzirme öz-yeterliliği ile algıladıkları eş desteği arasında ilişki var mıdır?

Yöntem

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir araştırmadır.

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini 15.01.2022-25.07.2022 tarihleri arasında Türkiye’nin kuzeyinde yer alan bir üniversite hastanesinin yenidoğan düzey 2 ve 3 servisinde bebekleri yatan anneler oluşturmuştur. Araştırmadan önceki son 6 ay içerisinde bu servislerde 192 bebek tedavi edilmiştir. Evren sayısının bilindiği durumda örneklem hacminin hesaplanması sonucunda 192 kişilik evren için ulaşılmaması gereken minimum örneklem hacmi, $\alpha:0,05$ hata katsayısı ve %95 güven aralığında 129 anne olarak belirlenmiş olup %10 olası veri kaybı dikkate alınarak en az 142 anne olasılıksız gelişigüzel örnekleme yöntemi ile araştırma kapsamına alınmıştır. Bu durumda araştırmanın örneklemini, araştırmaya alınma kriterlerine uyan ve veri toplama formlarını eksiksiz yanıtlayan 142 anne

oluşturmuştur. Araştırmaya katılmayı isteyen, erken lohusalık döneminde (doğumdan sonraki ilk 1 hafta) olan, 18 yaş ve üzerinde, doğumda gebelik yaşı 34 hafta (+0 gün) - 36 hafta (+6 gün) olan, bebekleri yenidoğan düzey 2 ve 3 servisine kabul edilen, Türkçe okuma-yazma bilen ve iletişim kurulabilen anneler alınmıştır. Emzirmeyi etkileyecek herhangi bir tıbbi komplikasyonu olan, mental, bilişsel, psikiyatrik, işitme ve görme sorunları olan anneler ise araştırmadan dışlanmıştır. Bebeklerin APGAR skoru ≥ 7 idi ve emzirmeyi kesintiye uğratan herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, ilgili hastanenin yenidoğan düzey 2 ve 3 servisinde yenidoğan hemşiresi tarafından annelere bilgilendirme yapılarak araştırmaya alınma kriterlerine uyanlar ile yüz yüze toplanmıştır. Anneler anket formlarını kendi bildirimleri yoluyla ortalama 10 dakika sürecek şekilde doldurmuştur.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri araştırmacılar tarafından "Anne Bilgi Formu", "Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği-Kısa Form" ve "Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır.

Anne Bilgi Formu

Anne bilgi formu, araştırmacılar tarafından literatür^{10,15,16} doğrultusunda oluşturulan, annelerin sosyodemografik, obstetrik ve bebeğine ilişkin bazı özelliklerini içeren toplam 29 sorudan oluşmaktadır.

Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği-Kısa Form (PBAEÖÖ)

Wheeler & Dennis¹⁷ tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe güvenilirlik geçerliliği Aluş Tokat ve arkadaşları¹⁵ tarafından yapılmıştır. Ölçek 5'li likert tiptedir [Hiç emin değilim (1 puan) - Her zaman eminim (5 puan)] ve 18 maddeden oluşmaktadır. Tüm maddeler pozitif yöndedir. Ölçekten alınabilecek en az puan 18 ve en fazla puan 90'dır. Yüksek puan, yüksek emzirme öz-yeterliliği göstergesidir. Ölçeğin Cronbach's alpha güvenilirlik katsayısı 0.72 olarak bulunmuştur.¹⁵ Bu çalışmada ise Cronbach's alpha güvenilirlik katsayısı 0.96 olarak bulunmuştur.

Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği (ELKAEDÖ)

Şahin ve arkadaşları¹⁶ tarafından geliştirilen ölçek, erken lohusalık sürecinde kadınların algıladıkları eş desteğini belirlemektedir. Ölçek toplam 16 maddeli ve 5'li likert tipte [kesinlikle katılmıyorum (1 puan) - kesinlikle katılıyorum (5 puan)]'dir. Ölçekten en yüksek 80 puan ve en düşük 16 puan alınabilmektedir. Ölçekten alınan puanın artışı, erken lohusalık sürecinde eş desteğinin yeterli düzeyde algılandığını göstermektedir. Ölçeğin "duygusal destek, sosyal destek ve fiziksel destek" olmak üzere 3 alt boyutu bulunmaktadır. Ölçeğin Cronbach's alfa güvenilirlik katsayısı 0.87 olarak bulunmuştur.¹⁶ Bu çalışma-

da ise Cronbach's alpha güvenilirlik katsayısı 0.82 olarak bulunmuştur.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma boyunca insan denekler üzerinde yapılan araştırmalara ilişkin Helsinki Bildirgesi ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'ne uyulmuştur. Araştırmacıların bulunduğu üniversitenin Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 22.10.2021 tarih ve 2021-841 sayılı etik kurul onayı ve ilgili kurumdan izin alınmıştır. Araştırma gönüllülük esasına uygun olarak yürütülmüş, araştırma öncesi gebelerin yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Ayrıca araştırmada kullanılan ölçeklere ilişkin yazarlardan mail aracılığıyla izinler alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanılmıştır. Öncelikle Shapiro Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. Verilerin analizi "yüzde, sayı, standart sapma, ortalama, minimum ve maksimum değerler" gibi tanımlayıcı istatistikler, bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi, Tukey HSD testi, Pearson korelasyon analizi ve basit doğrusal regresyon analizi ile yapılmıştır. Ölçeğin güvenilirlik analizinde Cronbach alfa katsayı hesaplaması yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Annelerin yaş ortalaması $30,61 \pm 5,68$ (min.20-mak.43) ve evlilik süresi ortalaması $6,82 \pm 4,94$ (min.1-mak.23) idi. Annelerin %41,5'inin ve eşlerinin %42,3'ünün ilköğretim mezunu olduğu, annelerin %71,1'inin çalışmadığı, %96,5'inin eşinin çalıştığı, %94,4'ünün gelirinin giderine eşit olduğu, %55,6'sının il merkezinde yaşadığı, %93'ünün çekirdek ailesi olduğu ve %64,8'inin eşiyile ilişkisinin çok iyi olduğu bulundu. Kadınların tümü sosyal güvencesi olduğunu belirtti.

Annelerin obstetrik ve bebeğine ilişkin bazı özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verildi. Annelerin doğum haftası ortalaması $33,23 \pm 2,94$ ve bebeğin doğum ağırlığı ortalaması $2321,33$ idi. Annelerin çoğunluğunun gebelik kararını eşi ile birlikte aldığı, gebelik izlemelerine eşi ile birlikte gittiği, sezaryen doğum yaptığı ve gebelikte/doğumda sorun yaşadığı bulundu. Bebeklerin çoğunluğunun erkek olduğu, emzirme ve formül mama kombine beslendiği saptandı. Annelerin çoğunluğu doğum sonrası bebeklerini yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde ilk 1 saatten daha uzun süre içerisinde emzirdiğini ve emzirme eğitimi aldığını bildirdi (Tablo 1).

Annelerin PBAEÖÖ toplam puan ortalaması $73,59 \pm 15,33$ ve ELKAEDÖ toplam puan ortalaması $66,76 \pm 9,82$ olarak bulundu (Tablo 2). Buna göre preterm bebeklerin annelerinin emzirme öz-yeterliliği ve erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği ortalamasının üzerinde/iyi düzeylerdeydi.

Tablo 1. Annelerin obstetrik ve bebeğine ilişkin bazı özelliklerinin dağılımı (n=142)

Özellikler		X ± SS	Ortanca (min.-mak.)
Doğum haftası		33,23 ± 2,94	33 (34-36)
Gebelik sayısı		2,31 ± 1,15	2 (1-6)
Doğum sayısı		2,01 ± 0,98	2 (1-4)
Yaşayan çocuk sayısı		1,99 ± 0,97	2 (1-4)
Bebeğin doğum ağırlığı		2321,33 ± 678,18	2230 (2100-3600)
Bebeğin bir hafta sonraki ağırlığı		2408,45 ± 673,24	2365 (2200-3400)
		n	%
Gebelik kararının eş ile birlikte alınması	Aldı	132	93,0
	Almadı	10	7,0
Gebelik izlemlerine eş ile birlikte gidilmesi	Gitti	136	95,8
	Gitmedi	6	4,2
Doğum şekli	Vajinal	5	3,5
	Sezaryen	137	96,5
Gebelikte/doğumda sorun yaşanması	Yaşandı	97	68,3
	Yaşanmadı	45	31,7
Bebeğin cinsiyeti	Kız	69	48,6
	Erkek	73	51,4
Doğumdan sonra bebeği ilk emzirme zamanı	Hiç emzirmemiş	6	4,2
	İlk yarım saatte	6	4,2
	1 saatten uzun	130	91,5
Bebeğin YYBÜ'de beslenme şekli	Tam emzirme	8	5,6
	Emzirme ve formül mama	134	94,4
Emzirme eğitimi	Aldı	109	76,8
	Almadı	33	23,2

n: Sayı; %: Yüzde; Min.-Mak.: Minimum-Maksimum; X ± SS: Ortalama ± standart sapma

Tablo 2. Annelerin PBAEÖÖ, ELKAEDÖ ve alt boyutlarına ilişkin puan ortalamalarının dağılımı (n=142)

Ölçekler	X ± SS	Ortanca	Min.	Mak.
PBAEÖÖ toplam	73,59 ± 15,33	76	26,00	90,00
ELKAEDÖ toplam	66,76 ± 9,82	67	26,00	80,00
Duygusal destek	31,02 ± 4,27	31	9,00	35,00
Sosyal destek	23,30 ± 5,49	24	6,00	30,00
Fiziksel destek	12,42 ± 2,54	13	5,00	15,00

Min.-Mak.: Minimum-Maksimum; X ± SS: Ortalama ± standart sapma

Ebeveynlerin eğitim durumu, annelerin çalışma durumu ve emzirme eğitimi alma durumu ile PBAEÖÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Annelerin gebelik izlemlerine eş ile birlikte gitmesi ile ELKAEDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3). Bunların yanı sıra annelerin doğum haftası, gebelik sayısı, bebeğin doğum ağırlığı ve doğumdan bir hafta sonraki ağırlığı arttıkça emzirme öz-yeterliliğinin arttığı bulundu (sırasıyla $r = 0,457$, $p = 0,000$; $r = 0,176$, $p = 0,036$; $r = 0,221$, $p = 0,008$; $r = 0,242$, $p = 0,004$). Annelerin evlilik süresi arttıkça algıladıkları eş desteğinin

Tablo 3. Demografik ve obstetrik bazı özelliklerine göre PBAEÖÖ ve ELKAEDÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması (n=142)

Özellikler		PBAEÖÖ X ± SS	Test; p değeri	ELKAEDÖ X ± SS	Test; p değeri
Eğitim durumu	İlköğretim	68,01±17,53 ^a	F=7,475 0,001	65,27±10,05	F=2,037 0,134
	Ortaöğretim	76,52±12,60 ^b		66,28±11,49	
	Yükseköğretim	78,44±11,91 ^b		69,11±7,51	
Eşin eğitim durumu	İlköğretim	68,76±18,65 ^a	F=5,551 0,005	65,90±10,33	F=2,191 0,116
	Ortaöğretim	76,57±10,06 ^b		65,40±8,32	
	Yükseköğretim	77,72±12,44 ^b		69,47±10,21	
Çalışma durumu	Çalışıyor	78,51±11,14	t=2,476	68,51±11,72	t=1,357
	Çalışmıyor	71,60±16,37	0,014	66,04±8,91	0,177
Gebelik izlemlerine eş ile birlikte gidilmesi	Gitti	73,91±15,42	t=1,187	67,16±9,71	t=2,397
	Gitmedi	66,33±12,02	0,237	57,50±8,43	0,018
Emzirme eğitimi	Aldı	75,22±14,31	t=2,325	67,54±9,75	t=1,732
	Almadı	68,24±17,48	0,021	64,18±9,76	0,085

PBAEÖÖ: Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği; ELKAEDÖ: Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği; X ± SS: Ortalama ± standart sapma; ^{a,b} Tukey HSD testine göre farklılıkların gösterimi
F=Tek yönlü varyans analizi; t=Bağımsız örneklem t testi

arttığı saptandı ($r=0,202$, $p=0,016$). Ayrıca eşin çalışma durumu, ailenin gelir durumu, yaşanan yer, aile tipi, eş ile ilişki durumu, gebelik kararının eş ile birlikte alınması, doğum şekli, gebelikte/doğumda sorun yaşanması, bebeğin cinsiyeti, doğumdan sonra bebeği ilk emzirme zamanı ve bebeğin YYBÜ'de beslenme şekli ile PBAEÖÖ ve ELKAEDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Annelerin ELKAEDÖ toplamı, sosyal ve fiziksel alt boyutları ile PBAEÖÖ arasında zayıf düzeylerde pozitif yönlü anlamlı ilişki belirlendi (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,029$, $p=0,015$) (Tablo 4). Buna göre preterm bebeklerin annelerinin erken

lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği (özellikle sosyal ve fiziksel destek) arttıkça emzirme öz-yeterliliği artmaktadır.

Preterm bebeklerin annelerinin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği düzeyi, emzirme öz-yeterliliğinin önemli bir yordayıcısıdır. Bu becerilerle açıklama oranı %4'dür ($F_{(1)} = 5,768$, $p = 0,018$) (Tablo 5). Buna göre preterm bebeklerin annelerinin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği, emzirme öz-yeterliliğini pozitif yönde ve anlamlı olarak etkilemektedir.

Tablo 4. Annelerin PBAEÖÖ, ELKAEDÖ ve alt boyutlarına ilişkin puanlar arasındaki korelasyon değerleri (n=142)

Ölçekler*		ELKAEDÖ	Duygusal destek	Sosyal destek	Fiziksel destek
PBAEÖÖ	r^{**}	0,199*	0,101	0,183*	0,203*
	p	0,018	0,233	0,029	0,015

PBAEÖÖ: Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği; ELKAEDÖ: Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği; * Pearson korelasyon analizi; ** Korelasyon katsayısı ($r=0.00-0.25$ çok zayıf, $r=0.26-0.49$ zayıf, $r=0.50-0.69$ orta, $r=0.70-0.89$ yüksek, $r=0.90-1.00$ çok yüksek)

Tartışma

Prematüre bebeğe sahip anneler, bebekleri YYBÜ'de olduğu için önemli fizyolojik ve psikolojik değişimlerin yaşandığı postpartum süreçte daha fazla desteğe ihtiyaç duyabilmektedir. Eş desteği, annelerin bu süreçte stresle baş etmesini kolaylaştırmaktadır.^{18,19} Çalışmada prematüre bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteğinin yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde anneler ve eşlerinin emzirmeye yönelik tutumları arasındaki uyumun, kadınların emzirme niyetini artırdığı ve eşlerin teşvikinin, kadınları emzirmeye devam etme konusunda olumlu etkilediği belirtilmiştir.²⁰⁻²² Araştırmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olup doğum

sonrası bebeğinden ayrılmak zorunda kalan annelerin erken postpartum dönemde eşlerinden yeterli desteği alabilmelerinin, emzirmeyi de olumlu etkileyebilmesi açısından sevindirici olduğu düşünülmektedir.

Araştırmada annelerin gebelik izlemlerine eş ile birlikte gitmesinin ve evlilik süresinin doğum sonu dönemde algıladıkları eş desteğini arttırdığı belirlenmiştir. Literatürde benzer sonuçlar elde edilmiş olup gebelik sürecinde algılanan eş desteğinin doğum sonu dönemde de devam ettiği ve etkili olduğu görülmektedir.^{20,21} Ayrıca evlilik süresinin artmasının eşler arası ilişki ve bağlılığı etkileyebileceği, bu durumun doğum sonu dönemde eş desteğine olumlu yansıtılabileceği düşünülmektedir.

Tablo 5. PBAEÖÖ'nün ELKAEDÖ tarafından yordanmasına ilişkin doğrusal regresyon analizi değerleri (n=142)

Değişkenler	β	Standart hata	β	t	p
Sabit	52,879	8,720	-	6,064	0,000
ELKAEDÖ	0,310	0,129	0,199	2,402	0,018

$R = 0,199$, $R^2 = 0,040$, $F = 5,768$, $p = 0,018$

ELKAEDÖ: Erken Lohusalık Sürecinde Kadınların Algıladıkları Eş Desteği Ölçeği; PBAEÖÖ: Preterm Bebeklerin Anneleri İçin Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği
Bağımlı değişken: PBAEÖÖ, istatistiksel olarak anlamlı farklılık için; $< 0,05$.

Prematüre bebeğe sahip annelerin kısa sürede kurulamayan anne-bebek etkileşiminden ve bebeğin emzirilmesindeki fizyolojik engellerden dolayı emzirme öz-yeterliliklerinin olumsuz etkilenebileceği bildirilmektedir.^{14,22} Fakat çalışmamızda prematüre bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterliliği düzeyleri yüksektir. Yapılan araştırmalar çoğunlukla term bebeği olan anneleri ele almış olup bu annelerin emzirme öz-yeterlilik düzeyleri yüksek bulunmuştur.^{19,23-26} Prematüre bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterliliğinin de benzer şekilde yüksek düzeyde^{22,27} olmasına rağmen bir araştırmada orta

düzeyde olduğu belirlenmiştir.²⁸ Preterm bebeklerin YYBÜ'de yatmasından dolayı emzirme kesintiye uğramaktadır. Bu durumun annenin emzirmeye ilişkin duygu ve düşüncelerini, dolayısıyla emzirmeye yönelik öz yeterlilik algısını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmada eğitim seviyesi yüksek olan ebeveynlerin, çalışan ve emzirme eğitimi alan annelerin emzirme öz yeterliliğinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda da benzer şekilde yüksek eğitimin ve annenin çalışma durumunun emzirme öz-yeterliliklerini olumlu etkilediği görülmüştür.^{15,29} Ayrıca literatür incelendiğinde annelerin emzirmeye ilişkin eğitilmesinin, emzirme öz-yeterliliklerini etkilediği belirlenmiştir.^{25,30} Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur. Öte

yandan çalışmada annelerin doğum haftası, gebelik sayısı, bebeğin doğum ağırlığı ve doğumdan bir hafta sonraki ağırlığı arttıkça emzirme öz-yeterliliğinin arttığı görülmüştür. Mevcut literatür de annelerin daha önceki emzirme deneyimlerinin, bebeklerinin kilo alma ve sağlık durumları gibi unsurlarının annelerin emzirme öz-yeterliliklerini etkilemede büyük öneme sahip olduğunu desteklemektedir.^{22,23,29}

Çalışmada preterm bebeği olan annelerin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteğinin emzirme öz-yeterliliğini artırdığı belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda postpartum süreçte annenin ihtiyaçlarını karşılayan hassas ve koordineli bir yaklaşım kullanarak sağlanan duygusal, sosyal ve fiziksel desteğin, emzirme öz-yeterliliğini olumlu etkilediği belirlenmiştir.^{10,19,22,26,28,31} Bunun yanı sıra eş desteğinin, emzirme niyetini ve emzirme süresini olumlu etkilediği saptanmıştır.^{21,32-35} Bazı araştırmalarda ise term bebeği olan annelerin postpartum dönemde eş desteğinin emzirme öz yeterliliğini etkilemediği belirlenmiştir.^{30,36} Yapılan bir literatür taramasında babaların emzirme desteğine bakış açılarının, emzirme konusundaki bilgileri ve emzirme sürecine katılımları ile şekillendiği; emzirmeyi teşvik etmeleri için emziren eşlerini etkili bir şekilde desteklemelerinde uygun müdahaleleri tasarlamak ve uygulamak gerektiği bildirilmiştir.³⁷ Prematüre bebeği yoğun bakımda takip edilen babalar ile yapılan bir araştırmada, babaların eşlerine nasıl destek olacaklarına ve prematüre bebeklerinin bakımını nasıl yapacaklarına yönelik verilen eğitimin, prematüre annelerinin stres ve öz-yeterlilik algılarını olumlu etkilediği görülmüştür.¹⁴ Anneler, sözlü teşvik ve emzirme faaliyetlerine aktif katılım yoluyla eşlerinin destekleyici olduğunu algıladıklarında emzirme konusunda kendilerini daha yetenekli ve güvende hissettikleri; kararsız görünen ya da emzirme hakkında olumsuz geri bildirim veren eşleri olan annelerin ise emzirme becerileri konusunda daha az güvende hissettikleri bildirilmiştir.³⁴ Eşlerinden destek alan annelerin prematüre bebeğini beslemek gibi stresli olaylarla daha kolay başa çıkabilmelerinin, emzirme öz yeterliliklerini de olumlu etkilediği düşünülmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın tek bir merkezde yapılması nedeniyle sonuçları, ancak mevcut örneklem grubuna genellenebilir.

Sonuç

Araştırmanın sonuçları, prematüre bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterliliği düzeylerinin ve erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteğinin iyi düzeyde olduğunu ortaya koymuştur. Algılanan eş desteği, emzirme öz yeterliliğini etkileyen önemli bir faktördür. Prematüre bebeklerin annelerinin erken lohusalık sürecinde algıladıkları eş desteği arttıkça emzirme öz-yeterliliği artmıştır. Ayrıca ebeveynlerin eğitim seviyesi, annenin çalışma durumu, emzirme konusunda eğitim alması, doğum haftası, gebelik sayısı, bebeğin doğum ağırlığı ve doğumdan bir hafta sonraki ağırlığının emzirme öz yeterliliğiyle; gebelik izlemlerine eş ile birlikte gidilmesi ve

evlilik süresinin algılanan eş desteği ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Sağlık profesyonellerinin emzirmeyi geliştirmede, prematüre bebekler için önemli bir belirleyici olan annenin emzirme öz-yeterliliğini olumlu ve aktif etkileyen partner desteğini bakım sürecine dahil etmesi gerekmektedir. Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde bu konuda hem partnere hem de anneye ortak destek stratejileri geliştirilmelidir. Bu kapsamda sağlık profesyonellerinin ve yöneticilerinin, annelerin emzirme tutumlarını geliştirmede gebelik döneminden itibaren aile merkezli bir yaklaşımı benimsemeleri ve doğum sonrası kadınlar için kapsamlı eş desteğinin devamlılığının sağlanmasında gerekli düzenlemeleri yapması önerilmektedir.

Etik Standartlara Uygunluk

Bu araştırma, çalışmanın yapıldığı üniversitenin Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 22.10.2021, No: 2021-841).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkısı

N.B.: Çalışmanın Konsepti ve Tasarımı, Literatür Tarama, Makale Taslağının Hazırlanması, Veri Analizi, Eleştirel İnceleme, Son Okuma ve Onay; E.T.B.: Literatür Tarama, Materyal Hazırlama, Makale Taslağının Hazırlanması, Son Okuma ve Onay; Ş.Ç.: Makale Taslağının Hazırlanması, Veri Toplama, Son Okuma ve Onay

Finansal Destek

Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar


1. World Health Organization (WHO). Born too soon: decade of action on preterm birth. Global report. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890> . Published: May 2023. Accessed: July 13, 2023.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık istatistikleri yıllığı. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/36134/0/siy2018trpdf.pdf>. Basım Tarihi: 2018. Erişim Tarihi: 13 Temmuz 2023.
3. Tatlı G, Bumin G, Elbasan B, Mutlu A, Akyürek G. Erken ve geç prematüre doğan bebeklerin duyuşal fonksiyonlarının incelenmesi: randomize kontrollü bir çalışma. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2023;11(1):11-8. doi: 10.30720/ered.1016305
4. Bartick MC, Schwarz EB, Green BD, et al. Suboptimal breastfeeding in the United States: Maternal and pediatric health outcomes and costs. *Matern Child Nutr.* 2017;13(1):e12366. doi:10.1111/mcn.12366
5. Verduci E, Gianni ML, Di Benedetto A. Human milk feeding in preterm infants: what has been done and what is to be done. *Nutrients*. 2019;12(1):44. doi:10.3390/nu12010044
6. Jónsdóttir RB, Jónsdóttir H, Skúladóttir A, Thorkeşsson T, Flacking R. Breastfeeding progression in late preterm infants from birth to one month. *Matern Child Nutr.* 2020;16(1):e12893. doi:10.1111/mcn.12893
7. Brockway M, Benzies KM, Carr E, Aziz K. Does breastfeeding self-efficacy theory apply to mothers of moderate and late

- preterm infants? A qualitative exploration. *J Clin Nurs*. 2020;29(15-16):2872-2885. doi:10.1111/jocn.15304
8. Dennis CL. The breastfeeding self-efficacy scale: psychometric assessment of the short form. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003;32(6):734-744. doi:10.1177/0884217503258459
 9. Baysal HY, Türkoğlu N, Küçüköğlü S. Sağlıklı ve hasta bebeği olan annelerin emzirme öz-yeterlilik algılarının karşılaştırılması. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2014;4(1):31-36. doi:10.5222/buchd.2014.031
 10. He J, Yimyam S, Namptom N. Breastfeeding self-efficacy, social support, and breastfeeding among Chinese mothers with late preterm infants. *J Neonatal Nurs*. 2022;28(1):21-25.
 11. Gülşen Ç, Doğan Merih Y. Doğum sonu dönemde anneler kimden hangi desteği bekliyor?. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*. 2018;4(1):20-34.
 12. Denoual H, Dargentas M, Roudaut S, Balez R, Sizun J. Father's role in supporting breastfeeding of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a qualitative study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010470. doi:10.1136/bmjopen-2015-010470
 13. Yılmaz Esencan T, Şimşek Ç. Doğum sonu dönemde hemşirelik bakımı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2017;48(4):183-189. doi:10.16948/zktipb.267263.
 14. Hadian Shirazi Z, Ghasemloo H, Razavinejad SM, Sharifi N, Bagheri S. The effect of training the fathers to support their wives on stress and self-efficacy in mothers of premature newborns hospitalized in NICU: a quasi-experimental study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):102. doi:10.1186/s12884-022-04413-8
 15. Aluş Tokat M, Elmas Ç, Elmas S, Okumuş H, Öztürk Haney M, Dennis CL. Psychometric assessment of Turkish Modified Breastfeeding Self-Efficacy Scale for Mothers of Preterm Infants. *Journal of Organizational Psychology and Behavior*. 2020;1(1):29-40.
 16. Şahin NH, Dişsiz M, Dinç H, Soypak F. Erken lohusalık sürecinde kadınların algıladıkları eş desteği: ölçek geliştirme çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;17(2):73-79.
 17. Wheeler BJ, Dennis CL. Psychometric testing of the modified breastfeeding self-efficacy scale (short form) among mothers of ill or preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(1):70-80. doi:10.1111/j.1552-6909.2012.01431.x
 18. Balcı NÇ, Fidan H, Doğan İE, Turan Ö, İnce DA, Ecevit A. Prematüre doğum yapan annelerin doğum sonrası yaşam kalitesi ve anksiyete düzeyi ile term dönemdeki bebeklerinin motor performans düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum*. 2021;31(1):84-92.
 19. Uludağ E, Öztürk S. The effect of partner support on self-efficacy in breastfeeding in the early postpartum period. *American Journal of Family Therapy*. 2020;48(2):211-219.
 20. Davidson EL, Ollerton RL. Partner behaviours improving breastfeeding outcomes: An integrative review. *Women Birth*. 2020;33(1):e15-e23. doi:10.1016/j.wombi.2019.05.010
 21. Rempel LA, Rempel JK, Moore KCJ. Relationships between types of father breastfeeding support and breastfeeding outcomes. *Matern Child Nutr*. 2017;13(3):e12337. doi:10.1111/mcn.12337
 22. Rosenblad AK, Funkquist EL. Self-efficacy in breastfeeding predicts how mothers perceive their preterm infant's state-regulation. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1):44. doi:10.1186/s13006-022-00486-5
 23. Agrina A, Sabrian F, Hasanah O, Erika E, Hasneli Y. Mothers' breastfeeding practices and self-efficacy. *Jurnal Keperawatan Indonesia*. 2021;24(1):17-24. doi:10.7454/jki.v24i1.1083
 24. Ergezen Y, Efe E, Çalışkan F, Dikmen Ş. Doğum sonu dönemde annelerin emzirme öz-yeterlilik algıları ile emzirme başarıları arasındaki ilişki. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2021;14(3):217-223. doi: 10.46483/deuhfed.675733
 25. İnce T, Aktaş G, Aktepe N, Aydın A. Annelerin emzirme öz-yeterlilikleri ve emzirme başarılarını etkileyen özelliklerin değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2017;7(3):183-190.
 26. Mirghafourvand M, Malakouti J, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Faridvand F. Predictors of breastfeeding self-efficacy in Iranian women: A cross-sectional study. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2018;6(3):380-385.
 27. Gerhardsson E, Hildingsson I, Mattsson E, Funkquist EL. Prospective questionnaire study showed that higher self-efficacy predicted longer exclusive breastfeeding by the mothers of late preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):799-805. doi:10.1111/apa.14229
 28. Li L, Wu Y, Wang Q, et al. Determinants of breastfeeding self-efficacy among postpartum women in rural China: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266273. doi:10.1371/journal.pone.0266273
 29. Awaliyah SN, Rachmawati IN, Rahmah H. Breastfeeding self-efficacy as a dominant factor affecting maternal breastfeeding satisfaction. *BMC Nurs*. 2019;18(Suppl 1):30. doi:10.1186/s12912-019-0359-6
 30. Çınar N, Topal S, Yalınzoğlu Çaka S, Altınkaynak S. Annelerde postpartum depresyon, sosyal destek ve emzirme öz yeterliliği arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2023;32(2):113-122. doi:10.17942/sted.1098437
 31. Brockway M, Benzie K, Hayden KA. Interventions to Improve Breastfeeding Self-Efficacy and Resultant Breastfeeding Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hum Lact*. 2017;33(3):486-499. doi:10.1177/0890334417707957
 32. Alianmoghaddam N, Pibbs S, Benn C. New Zealand women talk about breastfeeding support from male family members. *Breastfeed Rev*. 2017;25(1):35-44.
 33. Durmazoğlu G, Çiçek Ö, Okumuş H. The effect of spousal support perceived by mothers on breastfeeding in the postpartum period. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(1):57-61. doi:10.14744/TurkPediatri Ars.2020.09076
 34. Maycock B, Binns CW, Dhaliwal S, et al. Education and support for fathers improves breastfeeding rates: a randomized controlled trial. *J Hum Lact*. 2013;29(4):484-490. doi:10.1177/0890334413484387
 35. Su M, Ouyang YQ. Father's Role in Breastfeeding Promotion: Lessons from a Quasi-Experimental Trial in China. *Breastfeed Med*. 2016;11:144-149. doi:10.1089/bfm.2015.0144
 36. Uğurlu M, Karahan N, Arslan G, Karaşahin KE. Evaluation of the correlation between spousal support, postpartum depression, and breastfeeding self-efficacy in the postpartum period. *Journal of Contemporary Medicine*. 2023;13(1):153-159. doi: 10.16899/jcm.1206828
 37. Ngoenthong P, Sansiriphun N, Fongkaew W, Chaloumsuk N. Integrative Review of Fathers' Perspectives on Breastfeeding Support. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020;49(1):16-26. doi:10.1016/j.jogn.2019.09.005

Research Article | Araştırma Makalesi

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANESTHESIA TECHNIQUE AND MATERNAL WARMING ON NEONATAL BODY TEMPERATURE IN CESAREAN SECTION OPERATIONS: A RETROSPECTIVE STUDY

SEZARYEN OPERASYONLARINDA UYGULANAN ANESTEZİ TEKNİĞİ VE MATERNAL ISITMANIN YENİDOĞAN VÜCUT SICAKLIĞINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

 Kamuran Uluc^{1*},  Ayşe Surhan Cinar²,  Hacer Sebnem Turk²,  Elif Filiz Gokdemir²

¹Intensive Care Unit , Mus State Hospital, Mus, Türkiye. ²Department of Anaesthesia and Intensive Care, University of Health Sciences Türkiye, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: Both general and spinal anesthesia are preferred methods in cesarean section operations. Inadequate thermoregulation mechanisms of newborns and changes in maternal body temperature caused by anesthetic approaches adversely affect the newborn. Our study aimed to retrospectively compare the effects of different anesthetic techniques and maternal warming on neonatal body temperature in cesarean section operations.

Method: Our study was performed retrospectively on the data of 112 American Society of Anesthesiologists(ASA) I-II-III patients who underwent cesarean section after ethics committee approval. General anesthesia was defined as Group G1 (n:28) heated with a hot air blower system and Group G2 (n:28) without heating. Spinal anesthesia was defined as Group S1 (n:28) heated with a hot air blower system and Group S2 (n:28) without heating. Demographic data, number, and week of pregnancy were recorded. Apical heart peak (AHP), non-invasive blood pressure (BP) [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂), and body temperatures at baseline, at 5, 15, and 20 min and at the time the baby left the womb were recorded. Newborns were recorded at 0 and 1 minute. APGAR scores of the newborn at 1 and 5 minutes were recorded. Patients with chills, shivering, nausea, and vomiting were recorded in all groups.

Results: Infant temperature and APGAR scores were significantly higher in the groups receiving spinal anesthesia(Group S1+S2) than in the groups receiving general anesthesia (Group G1+G2), respectively (p<0.05). Maternal temperature averages were statistically significantly higher in Groups G1 and S1 than in Groups G2 and S2, respectively (p<0.05).

Conclusions: Maternal warming and spinal anesthesia increase maternal and neonatal body temperature and APGAR scores. Therefore, maternal warming and spinal anesthesia techniques are recommended for pregnant women.

Keywords: Neonatal hypothermia, cesarean section, general anesthesia-spinal anesthesia, maternal warming, APGAR score

Öz

Amaç: Sezaryen operasyonlarında genel ya da spinal anestezi uygulamasının her ikisi de tercih edilen yöntemlerdir. Yenidoğanların termoregülasyon mekanizmalarının yetersizliği ve anestezi yaklaşımının maternal vücut ısısında oluşturduğu değişimler yenidoğanı olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızın amacı; sezaryen operasyonlarında uygulanan farklı anestezi teknikleri ve maternal ısıtmanın yenidoğan vücut sıcaklığına etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra sezaryen operasyonu geçiren Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin fiziksel durum sınıflaması (ASA) I-II-III olan 112 hastanın verileri üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Genel anestezi uygulanan sıcak hava üfleli sistem ile ısıtılan Grup G1 (n:28), ısıtma uygulanmayan Grup G2 (n:28) olarak tanımlandı. Spinal anestezi uygulanan sıcak hava üfleli sistem ile ısıtılan Grup S1 (n:28), ısıtma uygulanmayan Grup S2 (n:28) olarak tanımlandı. Demografik veriler, gebelik sayısı ve haftası kaydedildi. Hastaların kalp tepe atımları (KTA), non-invaziv kan basıncı [sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı], periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve vücut sıcaklıklarının başlangıç, 5, 15, 20. dk ve bebeğin anne karnından çıktığı andaki değerleri kayıt edildi. Yenidoğanın 0. dk ve 1. dakikada kaydedildi. Yenidoğanın 1. ve 5. dakikadaki APGAR skorları kaydedildi. Tüm gruplarda üşüme, titreme, bulantı, kusma görülen hastalar kaydedildi.

Bulgular: Bebek sıcaklığı ve APGAR skorları spinal anestezi yapılan(Grup S1+S2) gruplarda genel anestezi alan(Grup G1+G2) gruplardan sırasıyla anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Anne sıcaklık ortalamaları Grup G1 ve S1 de sırasıyla G2 ve S2 istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05).

Sonuç: Maternal ısıtma uygulaması ve spinal anestezi anne ve yenidoğan vücut sıcaklığını ve yenidoğanın APGAR skorunu arttırmaktadır. Bu nedenle gebelerde maternal ısıtma ve spinal anestezi tekniği tercih edilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan hipotermisi, sezaryen, genel anestezi-spinal anestezi, maternal ısıtma, APGAR skoru

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Kamuran Uluc; Intensive Care Unit , Mus State Hospital, Mus, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (507) 786 74 34 e-mail/e-posta: kamuranuluc@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 17.03.2024

Accepted/Kabul: 21.05.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

Perioperative hypothermia is a decrease in body temperature below 36°C from the first hour before anesthesia to the first 24 hours after anesthesia.¹ Hypothermia develops as a result of disruption of the thermoregulation mechanism due to factors such as anesthesia and premedication drugs, antiseptic solutions, low ambient temperature, wet surgical sterile drapes on the patient, cold intravenous fluids, use of non-humidified gases and exposure of tissues.^{1,2} Hypothermia is observed with a frequency of 50-90% in the perioperative period.³ As a result of hypothermia, complications such as prolonged duration of action of anesthetic drugs, increased recovery time after anesthesia, increased surgical wound infection, coagulopathy, respiratory and cardiovascular system depression, and increased hospital stay may occur.⁴ Cesarean delivery has increased in many industrialized countries in recent years for various reasons. General or spinal anesthesia is the preferred method for cesarean section. Both methods have different advantages and disadvantages.^{5,6}

During general anesthesia, anesthetic agents cause hypothermia by inhibiting central thermoregulation by affecting hypothalamic functions, whereas neuraxial anesthesia causes hypothermia by causing vasodilation and subsequent heat redistribution in the internal organs.²

Considering the inadequacy of the thermoregulation mechanisms of newborns and the changes in maternal body temperature caused by all anesthetic approaches, it is very important to ensure maternal normothermia to protect the newborn from hypothermia and its adverse effects.⁷ Various methods can be applied to prevent perioperative hypothermia. Hot air fans, radiant heaters, and resistance blankets warm the patient from the outside and reduce heat distribution from the center to the periphery.^{4,8} Not enough studies show the effects of active heating techniques on maternal and neonatal body temperature during cesarean section.⁹

Our study aimed to retrospectively compare the effects of different anesthesia techniques and maternal warming on neonatal body temperature in cesarean section operations.

Methods

Our study was conducted retrospectively on the data of 112 patients who underwent cesarean section operation in the gynecology and obstetrics clinic between January 1 and May 1, 2017, after approval (approval dated 13/06/2017 and numbered 1576) was obtained from the Ethics Committee of Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. All procedures were performed following the ethical standards specified in the Declaration of Helsinki (2008). The data of American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II-III patients, for whom complete data were available by

reviewing anesthesia documents and neonatal unit records, were included. ASA IV patients, patients under 18 years of age, patients with neuropsychiatric diseases, and patients with substance abuse were excluded from the study.

The patients whose data were analyzed were divided into four groups. Of the 56 patients who underwent general anesthesia for cesarean section, 28 patients who were heated with a hot air blower system were defined as Group G, and 28 patients who were not heated were defined as Group G2. Of the 56 patients who underwent spinal anesthesia for cesarean section, 28 patients who were heated with a hot air blower system were defined as Group S1, and 28 patients who were not heated were defined as Group S2.

*Group G1 (n:28) General anesthesia / heated with a blown heater

*Group G2 (n:28) General anesthesia / no heating

*Group S1 (n:28) Spinal anesthesia / heated with a blown heater

*Group S2 (n:28) Spinal anesthesia / no heating

Demographic data such as age, weight, height, body mass index (BMI), body mass index (BMI), ASA, the number of weeks of pregnancy, and gestational week of the patient were recorded from the preanesthetic evaluation document. All patients were operated in the same operating room, and the ambient temperature was kept constant at 24°C. All patients underwent standard monitoring with electrocardiogram (ECG), non-invasive blood pressure (BP) [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)] and peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) after admission to the operating room. All patients in Group G1 and Group S1 were warmed with a warm air blower system (Bair Hugger™ brand heating device) from the beginning.

The patient's body temperature was measured with a laser thermometer (Medix® brand). Intravenous hydration was started with a 20-gauge angiocath.

After preoxygenation, anesthesia induction was performed with 2 mg/kg propofol and 0.6 mg/kg rocuronium, and orotracheal intubation was performed in Group G1 and Group G2 patients under general anesthesia. Sevoflurane with 50% oxygen and 50% air mixture was used to maintain anesthesia. Fentanyl 1 mcg/kg was administered intravenously after the baby's exit from the womb. Spinal anesthesia was performed with 2.1 cc bupivacaine hydrochloride (Marcain® Spinal 0.5% Heavy) after cerebrospinal fluid (CSF) flow was observed by entering the L3-4 spinal space with a 25-gauge Quincke spinal needle after skin disinfection in the sitting position in Group S1 and Group S2.

In all groups, apical heart peak (AHP), BP (SBP and DBP), SpO₂, and body temperature values were recorded at baseline and 5 minutes, 15 minutes, and 20 minutes afterward. In all groups, the body temperature of the newborn babies was measured and recorded with a laser thermometer by a neonatologist at the time of emergence from the mother's womb and 1 minute thereafter. In all groups, a neonatologist evaluated and

recorded APGAR scores of newborn babies at the 1st and 5th minute.

Patients with chills, shivering, nausea, and vomiting as complications in all groups were recorded. Ephedrine requirements of patients who underwent spinal anesthesia were recorded.

The patients who underwent general anesthesia were administered neuromuscular blockade antagonization with 0.01 mg/kg atropine and 0.03 mg/kg neostigmine at the end of the operation when spontaneous respiration occurred after anesthesia maintenance was terminated. After spontaneous respiration was adequate and airway reflexes were complete, they were extubated and sent to the ward.

Patients who underwent spinal anesthesia were followed up at the end of the operation until the motor and sensory blockade ended and sent to the ward.

Statistical Analysis

SPSS program (Version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for calculations. Descriptive statistics were given as numbers and percentages for categorical variables and mean, standard deviation, minimum, maximum, and median for numerical variables. Since the numerical variables did not fulfill the normal distribution condition, two independent group comparisons were made using the Mann-Whitney U test. The ratio of categorical variables between groups was tested by Chi-Square Analysis. The statistical alpha significance level was accepted as p<0.05.

Results

The data of 112 patients who underwent cesarean section in the Gynecology and Obstetrics Clinic were retrospectively analyzed. There was no statistically significant difference between the age, gestational week, number of pregnancies, and ASA distribution of the groups. BMI was statistically significantly higher in Group G2 compared to Group G1 (p<0.05). Mean height was statistically significantly higher in Group S1 than in Group S2 (p<0.05). The mean weight was statistically significantly higher in Group S1 than in Group G1 (p<0.05) (Table 1).

There was no statistically significant difference in systolic arterial pressure between general and spinal patient groups at all times (p>0.05). Mean SBP was statistically significant at all times in Group G1 compared to Group S1 (p<0.05). In Group G2, it was statistically significantly higher than Group S2 at 0 and 5 minutes. (p<0.05) (Table 2).

The mean diastolic arterial pressure was found to be statistically significantly higher in Group G1 compared to Group S1 at 20 minutes (p<0.05).

There was no statistically significant difference between Group G1 and Group G2, Group S1, and Group S2 patient groups at all times in maternal peak heart rate. The mean AHP was found to be statistically significantly higher in Group G1 at 5 minutes compared to Group S1 (p<0.05). In Group G2, it was statistically significantly higher than Group S2 at 0 and 5 minutes (p<0.05).

Table 1. Demographic Data of Patients

	Group G1			Group G2			Group S1			Group S2			G1 vs. S1		G2 vs. S2	
	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	p	p		
Age (years)	28.4±5.9	28.4±6.7	0.967	26.6±6.4	26.7±5.7	0.948	26.6±6.4	26.7±5.7	0.948	26.6±6.4	26.7±5.7	0.948	0.176	0.398		
Weight (kg)	74.4±7.8	77.6±7.6	0.119	80.3±8.9	75.1±13.8	0.098	80.3±8.9	75.1±13.8	0.098	80.3±8.9	75.1±13.8	0.098	0.008*	0.129		
Height (cm)	167.9±6.6	166.7±5.6	0.495	170.4±4	164.3±7.7	0.002*	170.4±4	164.3±7.7	0.002*	170.4±4	164.3±7.7	0.002*	0.148	0.162		
BMI (kg/m ²)	26.4±2.4	28.0±3.2	0.044*	27.6±2.9	27.8±4.7	0.474	27.6±2.9	27.8±4.7	0.474	27.6±2.9	27.8±4.7	0.474	0.112	0.328		
Gestational week	38.7±1.1	38.8±1.1	0.701	39.0±0.9	39.0±0.7	0.701	39.0±0.9	39.0±0.7	0.701	39.0±0.9	39.0±0.7	0.701	0.334	0.797		
Number of Pregnancies	2.2±0.8	2.6±1.1	0.256	2.1±0.8	2.2±1.2	0.877	2.1±0.8	2.2±1.2	0.877	2.1±0.8	2.2±1.2	0.877	0.485	0.194		
ASA	1.64±0.56	1.57±0.57	0.614	1.43±0.63	1.43±0.57	0.877	1.43±0.63	1.43±0.57	0.877	1.43±0.63	1.43±0.57	0.877	0.111	0.313		

*p<0.05

BMI: Body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists, SD: Standard deviation
kg: kilogram, cm: centimetre

Table 2. Systolic Blood Pressure Values

	Grup G1			Grup G2			Grup S1			Grup S2			G1 vs. S1		G2 vs. S2	
	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	p	p		
SBP (mmHg) 0. min	120.4±14.4	118.8±14.8	0.604	112.6±12.3	109.1±18.2	0.095	112.6±12.3	109.1±18.2	0.095	112.6±12.3	109.1±18.2	0.095	0.026*	0.015*		
SBP (mmHg) 5. min	119.9±13.2	115.1±13.1	0.158	111.1±11.1	107.6±16.8	0.124	111.1±11.1	107.6±16.8	0.124	111.1±11.1	107.6±16.8	0.124	0.009*	0.043*		
SBP (mmHg) X. min	117.8±11.3	113.9±12.3	0.146	110.4±11.1	107.4±14.5	0.139	110.4±11.1	107.4±14.5	0.139	110.4±11.1	107.4±14.5	0.139	0.019*	0.054		
SBP (mmHg) 15. min	117.4±10.6	112.8±11.6	0.194	110.3±12.2	108.5±12.8	0.640	110.3±12.2	108.5±12.8	0.640	110.3±12.2	108.5±12.8	0.640	0.035*	0.146		
SBP (mmHg) 20. min	117.3±10.8	111.9±10.5	0.155	110.6±12.1	109.3±13.1	0.543	110.6±12.1	109.3±13.1	0.543	110.6±12.1	109.3±13.1	0.543	0.046*	0.285		

*p<0.05

X. min : Maternal systolic blood pressure values at the time the baby leaves the womb
SBP: Systolic blood pressure, min: minutes, SD: Standard deviation

There was no statistically significant difference in mean SpO₂ between all patient groups at all times.

Mean maternal temperature was significantly higher in the heated groups (Group G1, Group S1) compared to the unheated groups (Group G2, Group S2) (p<0.05) (Table 3).

There was a significant difference in the mean infant temperatures and APGAR scores at all times in the heated patient groups. Mean infant temperatures and APGAR scores were statistically significantly higher in

Group G1 and Group S1 than in Group G2 and Group S2, respectively (p<0.05).

In the unheated groups, the mean APGAR scores of Group S2 were statistically significantly higher than Group G2 (p<0.05) (Table 4).

Patients did not need ephedrine in any of the groups. Chills and shivering rates were significantly higher in the non-heated groups (Group G2 and Group S2) than in the heated groups (Group G1 and Group S1) (p<0.05). Nausea and vomiting were significantly higher in Group S2 compared to Group G2 (p<0.05) (Table 5).

Table 3. Maternal Temperature Values

	Group G1		Group G2		Group S1		Group S2		G1 vs. S1	G2 vs. S2
	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	p
Maternal temperature(°C) 0. min	36.7±0.2	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	0.521	0.089
Maternal temperature (°C) 5. min	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	0.622	0.099
Maternal temperature(°C) X. min	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	0.327	0.993
Maternal temperature(°C) 15. min	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.8±0.2	36.4±0.1	<0.001*	36.8±0.2	36.4±0.1	0.056	0.729
Maternal temperature(°C) 20. min	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	0.123	0.171

*p<0.05

X. min: Maternal temperature at the time the baby leaves the womb, SD: Standard deviation, min: minutes

Table 4. Infant Temperature and APGAR score

	Group G1		Group G2		Group S1		Group S2		G1 vs. S1	G2 vs. S2
	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	mean ± SD	mean ± SD	p	p
Infant Temperature(°C) 0. min	36.6±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.6±0.1	36.4±0.1	0.001*	0.670
Infant Temperature(°C) 1. min	36.6±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.7±0.1	36.4±0.1	<0.001*	36.6±0.1	36.4±0.1	0.001*	0.622
APGAR Score 1. min	8.71±0.66	7.46±0.51	<0.001*	9.46±0.58	8.04±0.74	<0.001*	8.71±0.66	7.46±0.51	<0.001*	0.003*
APGAR Score 5. min	9.29±0.71	8.14±0.52	<0.001*	9.82±0.39	8.82±0.67	<0.001*	9.29±0.71	8.14±0.52	0.002*	<0.001*

*p<0.05

min: minutes

Table 5. Complications

	Group G1		Group G2		p	Group S1		Group S2		p	G1 vs. S1	G2 vs. S2
	n	%	n	%		n	%	n	%		p	p
Used Ephedrine	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-	-	-
Chills	0	0.0	15	53.6	<0.001*	0	0.0	24	85.7	<0.001*	-	0.009*
Shivering	0	0.0	11	39.3	<0.001*	0	0.0	19	67.9	<0.001*	-	0.032*
Nausea	0	0.0	3	10.7	0.236	5	17.9	12	42.9	0.080	0.051	0.007*
Vomiting	0	0.0	3	10.7	0.236	5	17.9	12	42.9	0.080	0.051	0.007*

*p<0.05

n: Number of patients, %: Percentage

Discussion

Both general anesthesia and regional anesthesia techniques affect the thermoregulation mechanism in different ways and cause perioperative hypothermia. The temperature drop during anesthesia develops with the redistribution of central heat to peripheral tissues.¹⁰ The preferred method of anesthesia is not the only factor affecting the occurrence of perioperative hypothermia. The size and duration of the surgical procedure, ambient

temperature, and the amount of fluids used are other factors that may cause hypothermia.^{11,12} It is thought that monitoring pregnant women at 24°C room temperature and the fact that cesarean section operations are not very long-lasting surgical procedures relatively reduce the incidence of hypothermia.¹³ In our study, the ambient temperature of the operation room was kept constant at 24°C.

There are no European or American national recommendations for the use of perioperative warming in women undergoing cesarean section.¹⁴ Although

several studies investigate active warming during cesarean section, there is no consensus that it improves maternal and neonatal outcomes.¹⁵ In a study conducted by Bernardis et al. in pregnant women undergoing spinal anesthesia during cesarean section, it was shown that active warming for thirty minutes starting before the procedure reduced the development of hypothermia.¹⁶ According to a meta-analysis including twelve patients, Munday J et al. stated that intravenous fluid warming must be applied during cesarean section.¹⁷ They also stated that opioids used during spinal anesthesia rather than spinal anesthesia constitute a risk factor for hypothermia. In a study conducted by Cobb B. et al. on pregnant women undergoing cesarean section with spinal anesthesia, it was shown that the combined use of blown and intravenous fluid warmers was insufficient to prevent hypothermia and shivering.¹⁸ Butwick AJ et al. also showed that active heating did not reduce hypothermia and shivering in pregnant women who underwent spinal anesthesia.¹⁹ It is known that prevention of surgical wound infection, myocardial ischemia, coagulopathy, and blood loss is important in general and regional anesthesia.

Fetal temperature is usually one degree higher than maternal temperature and is directly related to maternal temperature. Neonatal hypothermia is more likely to be seen in cesarean operations where maternal contact is kept shorter than normal delivery.²⁰ Negishi C et al. determined temperature gradients by measuring tympanic membrane and skin surface temperature in eleven pregnant women who underwent epidural anesthesia and showed that epidural anesthesia disrupted thermoregulation control in pregnant women and increased the central-peripheral temperature gradient.²¹ There are a limited number of studies showing the effects of different anesthesia techniques used during cesarean section on neonatal body temperature. Yentur EA et al. investigated the effects of epidural and general anesthesia on neonatal body temperature, APGAR scores, and fetal blood gases in 63 pregnant women undergoing cesarean section. The body temperature (37.4°C) of the babies born in the epidural anesthesia group was lower than the general anesthesia group. They attributed this low level to the length of the procedure and the large amount of intravenous fluid used in the epidural group. However, APGAR scores at one minute in newborns were found to be higher.²² Horn EP et al. emphasized that hypothermia was less common in pregnant women who underwent spinal anesthesia and in infants born from them.²³ There are conflicting data on APGAR scores of babies born to mothers who underwent different anesthesia techniques. Sendağ F et al. found similar APGAR scores in newborns born to pregnant women who underwent epidural and general anesthesia.²⁴ However, in one of the similar studies, APGAR scores of babies born to mothers who underwent general and epidural anesthesia were found to be lower. The other study showed no difference between the APGAR scores of babies born to mothers who underwent general and spinal anesthesia.^{25,26} According to a meta-

analysis including 13 studies in which Sultan P et al. evaluated the effects of maternal warming during cesarean section on the maternal and newborn, it was shown that maternal warming with a hot air blower or an intravenous liquid heater reduced the incidence of maternal hypothermia and shivering and improved APGAR scores and umbilical blood gas pH in the newborn.²⁷ In the study conducted by Hoefnagel et al., there was no significant difference in the neonatal APGAR values of patients who underwent regional anesthesia with or without active heating.²⁸ Our study found no difference between maternal temperature measurements in both groups. In the general and spinal anesthesia groups in which maternal heating was performed, the body temperatures of the newborns (36.6°C) were higher than in the non-heated groups. Neonatal temperature (36.7°C) was higher in the spinal anesthesia and maternal warming group. Hypothermia was not observed in any of the mothers and newborn babies. APGAR scores were higher in newborn babies in the spinal anesthesia and warming group, but none had an APGAR score below seven. This may be explained by keeping the ambient temperature constant. In addition, in spinal anesthesia, the heat reduction is limited to the lower extremities, and the emergence time of the baby is faster.

In a study by Topal et al., maternal hypothermia and shivering were found to be significantly lower in the heated patient group of patients undergoing cesarean section compared to the control group.²⁹ The findings were similar in our study.

The incidence of nausea and vomiting was not found to be different in patients who underwent heating compared to those who did not. Nausea and vomiting were more frequent in the group of patients who underwent spinal anesthesia and were not heated. We think that this is due to the sympathetic blockade in spinal anesthesia.

In our study, systolic blood pressure arterial values were lower in the spinal anesthesia group, as expected in neuraxial blocks, and there was no significant difference between diastolic blood pressure arterial and peak heart rate measurements. None of the patients had hypotension requiring ephedrine administration. Although the primary aim of our study was not to evaluate hemodynamic changes, no hemodynamic differences were found between patients with and without heating.

The limitations of our study are the experience of a single center and the retrospective nature of the study. In addition, the small number of patients in the study can be said to be another limitation.

Maternal warming and spinal anesthesia increase maternal and neonatal body temperature and neonatal APGAR score. Therefore, maternal warming and spinal anesthesia techniques are recommended for pregnant women.

Description

Presented as an oral presentation at 52nd Congress of the Turkish Society of Anaesthesiology and Reanimation, November 07-11, 2018 at Sueno Deluxe Hotel, Belek Antalya.

Compliance with Ethical Standards

The study protocol was approved by Ethics Committee of Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. (approval dated 13/06/2017 and numbered 1576)

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author Contribution

KU, ASÇ, HŞT: Concept; KU, ASÇ, HŞT: Design; KU, ASÇ, HŞT, EFG: Data Collection and Processing; KU, ASÇ, EFG: Analysis and Interpretation; KU, ASÇ, EFG: Literature Search; KU, ASÇ, HŞT: Writing, Reviewing and Editing. All the authors read and approved the final manuscript.

Financial Disclosure

The authors declared that this study received no financial support

References



1. The Turkish Anaesthesiology and Reanimation Society Guidelines for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2013;41(5):188-190. doi:10.5152/TJAR.2013.64
2. Egan C, Bernstein E, Reddy D, et al. A randomized comparison of intraoperative perfectemp and forced-air warming during open abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1076-1081. doi:10.1213/ANE.0b013e31822b896d
3. Hasegawa K, Nakagawa F, Negishi C, Ozaki M. Core temperatures during major abdominal surgery in patients warmed with new circulating-water garment, forced-air warming, or carbon-fiber resistive-heating system. *J Anesth.* 2012;26(2):168-173. doi:10.1007/s00540-011-1306-1
4. Fanelli A, Danelli G, Ghisi D, Ortu A, Moschini E, Fanelli G. The efficacy of a resistive heating under-patient blanket versus a forced-air warming system: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2009;108(1):199-201. doi:10.1213/ane.0b013e3181818e6199
5. Quality AHR. AHRQ quality indicators - Guide to inpatient quality indicators: quality of care in hospitals. Volume: Mortality, and utilization. Revision 4. IQI 21. Cesarean delivery rate. http://www.qualityindicators.ahrq.gov/iqi_overview.htm.
6. Anderson GM. Making sense of rising caesarean section rates. *BMJ.* 2004;329(7468):696-697. doi:10.1136/bmj.329.7468.696
7. Abboud TK, Nagappala S, Murakawa K, et al. Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores. *Anesth Analg.* 1985;64(10):996-1000.
8. Kimberger O, Held C, Stadelmann K, et al. Resistive polymer versus forced-air warming: Comparable heat transfer and core rewarming rates in volunteers. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1621-1626. doi:10.1213/ane.0b013e3181845502
9. Perl T, Flöther L, Weyland W, Quintel M, Bräuer A. Comparison of forced-air warming and resistive heating. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(12):687-690.
10. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology.* 2000;92(2):578-596. doi:10.1097/00000542-200002000-00042
11. Workhoven MN. Intravenous fluid temperature, shivering, and the parturient. *Anesth Analg.* 1986;65(5):496-498.
12. Arkiliç CF, Akça O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuraxial anesthesia: An observational study. *Anesth Analg.* 2000;91(3):662-666. doi:10.1097/00000539-200009000-00031
13. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;83(5):961-967. doi:10.1097/00000542-199511000-00008
14. Woolnough MJ, Hemingway C, Allam J, Cox M, Yentis SM. Warming of patients during Caesarean section: a telephone survey. *Anaesthesia.* 2009;64(1):50-53. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05677.x
15. Zhuo Q, Xu J Bin, Zhang J, Ji B. Effect of active and passive warming on preventing hypothermia and shivering during cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):720. doi:10.1186/s12884-022-05054-7
16. de Bernardis RC, Siaulyis MM, Vieira JE, Mathias LA. Perioperative warming with a thermal gown prevents maternal temperature loss during elective cesarean section. A randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(5):451-455. doi:10.1016/j.bjane.2014.12.007
17. Munday J, Hines S, Wallace K, Chang AM, Gibbons K, Yates P. A Systematic review of the effectiveness of warming interventions for women undergoing cesarean section. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2014;11(6):383-393. doi:10.1111/wvn.12067
18. Cobb B, Cho Y, Hilton G, Ting V, Carvalho B. Active warming utilizing combined iv fluid and forced-air warming decreases hypothermia and improves maternal comfort during cesarean delivery: a randomized control trial. *Anesth Analg.* 2016;122(5):1490-1497. doi:10.1213/ANE.0000000000001181
19. Butwick AJ, Lipman SS, Carvalho B. Intraoperative forced air-warming during cesarean delivery under spinal anesthesia does not prevent maternal hypothermia. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1413-1419. doi:10.1213/01.ane.0000286167.96410.27
20. Horn EP, Schroeder F, Gottschalk A, et al. Active warming during cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;94(2):409-414. doi:10.1097/00000539-200202000-00034
21. Negishi C, Ozaki M, Suzuki H, Ohno T. Temperature changes and thermoregulatory responses during epidural anesthesia in women undergoing cesarean delivery. *Japanese Journal of Anesthesiology.* 1996;45(5):558-564.
22. Yentur EA, Topcu I, Ekici Z, Ozturk T, Keles GT, Civi M. The effect of epidural and general anesthesia on newborn rectal temperature at elective cesarean section. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(9):863-867. doi:10.1590/s0100-879x2009000900014
23. Horn EP, Bein B, Steinfath M, Ramaker K, Buchloh B, Höcker J. The incidence and prevention of hypothermia in newborn bonding after cesarean delivery: a randomized

- controlled trial. *Anesth Analg.* 2014;118(5):997-1002. doi:10.1213/ANE.000000000000160
24. Sendağ F, Terek C, Oztekin K, Sağol S, Asena U. Comparison of epidural and general anaesthesia for elective caesarean delivery according to the effects of apgar scores and acid-base status. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39(4):464-468. doi:10.1111/j.1479-828x.1999.tb03134.x
 25. Kolatat T, Somboonnanonda A, Lertakyamanee J, Chinachot T, Tritrakarn T, Muangkasem J. Effects of general and regional anesthesia on the neonate (a prospective, randomized trial). *J Med Assoc Thai.* 1999;82(1):40-45.
 26. Kavak ZN, Başgül A, Ceyhan N. Short-term outcome of newborn infants: spinal versus general anesthesia for elective cesarean section. a prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100(1):50-54. doi:10.1016/s0301-2115(01)00417-1
 27. Sultan P, Habib AS, Cho Y, Carvalho B. The Effect of patient warming during Caesarean delivery on maternal and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015;115(4):500-510. doi:10.1093/bja/aev325
 28. Hoefnagel AL, Vanderhoef KL, Anjum A, et al. Improving intraoperative temperature management in elective repeat cesarean deliveries: a retrospective observational cohort study. *Patient Saf Surg.* 2020;19;14:14. doi:10.1186/s13037-020-00241-x
 29. Akdag Topal C, Yucel Ozcirpan C, Ozyuncu O. The effect of forced-air warming in the cesarean section on maternal hypothermia, shivering, and thermal comfort: a randomized controlled trial. *Health Care Women Int.* 2023;11:1-18. doi:10.1080/07399332.2023.2245366

Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLARDA NÖROJENİK OLMAYAN İŞEME BOZUKLUKLARI: ÜÇÜNCÜ BASAMAK ÇOCUK NEFROLOJİ MERKEZİNDE 10 YILLIK DENEYİM

NONNEUROGENIC VOIDING DYSFUNCTION IN CHILDREN: TEN YEARS EXPERIENCE IN A TERTIARY PEDIATRIC NEPHROLOGY CLINIC

 Belkis İpekçi^{1*},  Kenan Bek²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye



Öz

Amaç: Çalışmamızda geriye dönük 10 yıllık süreç içinde çocuk nefroloji bölümüne işeme disfonksiyonu ile başvurup takipte kalmış hastalarımızın klinik ve epidemiyolojik özelliklerini araştırarak sonrasında takip ettiğimiz hastaların takip sürecini revize etmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2002 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nefroloji polikliniğine ayaktan başvuran tüm hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelenerek 5-18 yaş arası işeme disfonksiyonu tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Nörolojik muayenesinde patoloji olanlar, nörolojik hastalık tanısı olanlar, konjenital anomalisi olanlar, sadece gece idrar kaçırması olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tedaviye cevap semptomların tamamen düzelmesi olarak kabul edildi.

Bulgular: Yedi bin dört yüz altmış üç hasta dosyası incelenerek işeme disfonksiyonu olan 872 (% 11,6) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $8,86 \pm 2,54$ yaş, kız erkek oranı 5:1 idi. Başvuru öncesi idrar yolu enfeksiyonu frekansı % 46,8, yıllık idrar yolu enfeksiyonu hızı 3,05 idi. Tedavi sonrası bu hızın 1,72 ye gerilemesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi cevabı tek yöntemle tedavi alanlarda, standart üroterapi ve antikolinergik beraber kullanılanlarda, aşikar olarak daha iyi bulundu.

Sonuç: İşeme disfonksiyonu özellikle çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olarak ciddi böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalıklarına zemin hazırlayabilir. Birçok hasta üroterapi ve /veya antikolinergik ilaçlar gibi basit yöntemlerle böbrek hasarı gelişmesinden korunabilir. Bu sebeple ailelerin eğitimi ve pediatrik hasta grubunda işeme disfonksiyonu semptomlarının sorgulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İşeme bozukluğu, disfonksiyonel işeme, çocuklarda aşırı aktif mesane

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the clinical and epidemiological features of children with voiding dysfunction admitted to our pediatric nephrology outpatient clinic within a 10- year period.

Method: Documents of all patients admitted to Kocaeli University pediatric nephrology outpatient clinic within the period between January 2002 and December 2011 were retrospectively reviewed and patients with a diagnosis of voiding dysfunction aged 5 to 18 years old at first admission were included in the study. Children with nocturnal enuresis without daytime symptoms, who had congenital anomalies or neurological problems that we detected, or neurological disorders that were known previously were excluded. Response to therapy was defined as the complete resolution of the symptoms.

Results: Files of 7463 patients were reviewed and 872 (11.6 %) patients with voiding dysfunction were included in the study. The mean age of patients 8.86 ± 2.54 years and female to male ratio was 5:1, respectively. The frequency of previous urinary tract infections was 46 % with a mean annual attack rate of 3.05. The reduction of this figure to 1.72/ year following therapy of voiding dysfunction was statistically significant. The treatment response was significantly better in patients treated with a single modality.

Conclusion: Voiding dysfunction may lead to serious renal damage and chronic kidney disease through recurrent urinary tract infections, especially in children with urinary tract abnormalities. In most cases, this can be prevented by simple measures like urotherapy and/or anticholinergics. Thus educating parents and questioning all pediatric outpatient population about voiding dysfunction are critical.

Keywords: Voiding disorders, dysfunctional voiding, overactive detrusor in childhood

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Belkis İpekçi; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (555) 289 43 00 e-posta/e-mail: belkisinepekci@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 26.10.2023

Kabul/Accepted: 22.05.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

İşeme disfonksiyonu (İD) çocuklarda çok yaygın görülmekte olup, yaş ve tıbbi öykü dikkate alınarak sorun tanımlanmalıdır.¹ Uluslararası çocuklarda inkontinans topluluğu (International Children's Continence Society, ICCS) İD teriminin organik nedenler dışlandıktan sonra özellikle gündüz vakitlerinde olan fonksiyonel idrar inkontinansı için kullanılmasını önermektedir.² İşeme bozukluklarının gerçek epidemiyolojisi literatürde yetersiz vaka seçimi gibi metodolojik farklılıklardan veya ailelerin sorunu göz ardı etmesi gibi problemlerden dolayı bilinmemektedir.³⁻⁵

Bu çalışma ile çocuk nefroloji polikliniğimize İD ile başvuran hastaların klinik, demografik, epidemiyolojik özelliklerinin belirlenerek yeni takibe girecek hastaların takip ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem

Kocaeli Üniversitesi çocuk nefroloji polikliniğine Ocak 2001-Aralık 2011 yılları arası başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve 5-18 yaş arası İD tanısını ilk kez bizim bölümümüzde alan hastaların dosyaları çalışmaya alındı. Nörolojik muayenede patolojik bulguları olan ya da daha önce nörolojik bir hastalık tanısı alanlar, spina bifida occulta, myelomeningosel, nörojenik mesaneyeye neden olabilecek spinal kord lezyonu olanlar, çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları bölümünde takip edilenler, gündüz semptomu olmadan sadece gece enürezisi (enürezis nokturna) olanlar çalışmadan dışlandı. Voiding sistouretrografi (VSUG) çekilen iki hastada radyoloji uzmanı spina bifida saptadığından bu hastalar da çalışmadan dışlandı.

Tedaviye cevap semptomların tamamen düzelmesi olarak kabul edildi. Dosyaların çoğunda ikamet yeri, sağlık sigortası türü, tuvalet eğitime başlama yaşı eksik olduğundan, hastalar telefon ile aranarak ulaşılabilenlerden öğrenildi. Standart üroterapi; tuvalete iki saate bir işemek için gidilmesi, ikili-üçlü işeme manevralarının her idrar yapıldıktan sonra uygulanması önerilerinden oluşmaktadır. İlaçlarını önerilen doz ve aralıklara uygun kullanarak, tuvalete iki saate bir giden, ikili-üçlü işeme manevralarını uygulayan hastalar tedaviye uyumlu hasta olarak tanımlandı. Bunlardan herhangi birini uygulamayan hastalar tedaviye uyumsuz olarak kabul edildi. Tedavi öncesi idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sayısı özgeçmişten öğrenildi, ulaşılabilen idrar kültür sonuçları kaydedildi, tedavi sonrası İYE sayısı ve idrar kültürleri dosyalarda ve hastane veri tabanında mevcuttu. Çocuk nefroloji bölümümüzde hastalara tedavi amaçlı verilen tek antikolinergik "oksibutinin hidroklorür" etken maddesi içeren ilacın tablet ve solüsyon formları idi, hastanın ağırlığına göre hesaplanan dozu çocuğun içebileceği ilaç formu sorularak seçilmekteydi.

İstatistiksel değerlendirmede "Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16)" paket program kullanıldı. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, dağılım normal olmadığından ortalama (minimum-

maksimum) şeklinde ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. Ki kare testi sayı ve yüzde şeklinde ifade edilen kategorik değişkenleri karşılaştırmak için kullanıldı. Bağımsız örneklem t testi iki bağımsız grup arasında ortalamalara bakarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için kullanıldı. Oneway ANOVA korelasyon testleri normal dağılımlı olup üç veya daha fazla bağımsız ortalama arasındaki anlamlılığın değerlendirilmesinde kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Yedi bin dört yüz altmış üç hasta dosyası arasından dahil etme kriterlerine uyan 872 (%11,6) hasta çalışmaya dahil edildi. Kız hastalarda İD sıklığı (732/ %83,9) belirgin şekilde erkeklerden (140/ %16,1) fazla bulundu. Hastaların ortalama yaşı 8,86±2,54 idi (Tablo 1). Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında cinsiyet, ikamet yeri, sağlık sigortası türü ve verilen tedavi türü açısından anlamlı bir fark yoktu. Korelasyon analizi ile daha önce idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerin takiplerine daha uyumlu olduğu anlamıydı (p=0,000). Çalışma grubumuzda ebeveynlerin tuvalet eğitimine ortalama 19 ayda (8-48 ay) başladığı bulundu. Hastaların 370 (%42)'inde İD belirtileri başlamadan önce gündüz kuruluğu, 349 (%40)'unda gece kuruluğu sağlanmaya başlanmıştı (Tablo 2). Hastaların polikliniğe ilk başvurularında daha önce 408'inde (%46,8) İYE geçirme öyküsü vardı. Bu hastalar arasında yıllık ortalama İYE sayısı 3,05±2,4/yıl (1-16/yıl) idi. Düzenli takiplerine gelen 318 (%36,5) hastanın içinde tekrarlayan İYE geçiren 162 hastanın yıllık ortalama İYE sayısı 1,72±1,03/yıl (1-7/yıl) azaldı ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p<0,05). Tedaviye yanıt gecikmesi enkoprezisi de olan hastalarda anlamlı olarak farklı bulundu (p<0,05).

Tablo 1. Yaş aralıklarına göre hastaların sayısı

Yaş aralığı	N	%
5-7	372	%42,6
8-10	333	%38,2
11-13	131	%15
14-17	36	%4,2

n: Hasta sayısı

Tablo 2. İşeme bozukluğu semptomlarının sıklığı

Semptom	n	oranı
Gündüz idrar kaçırma	803	(%92,1)
Tutma manevraları	662	(%75,9)
İşemeyi geciktirme	659	(%75,6)
Gece idrara kaçırma	279	(%32)
Kabızlık	79	(%9,1)
Sık işeme	46	(%5,3)
Enkoprezis	41	(%4,7)
Acil işeme hissi	36	(%4,1)
Kesintili işeme	19	(%2,2)
Zorlanarak işeme	8	(%0,9)

n: Hasta sayısı

Ortalama tedavi süresi 18,26±1,74 (1-96) aydı. Bu süre sık işeme ve idrar bekletme semptomu olanlarda anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$). En başarılı tedavi yanıtı işeme tedavisi ve antikolinergik tedavi beraber kullanılanlarda elde edildi ($p<0,05$).

Toplam tedavi süresi tedavi şekline göre anlamlı olarak fark göstermemekle beraber, beklendiği üzere tedaviye uyumlu olanlarda daha kısaydı ($p<0,001$). Benzer olarak daha önce İYE geçirme öyküsü olanlarda da tedavi süresi

belirgin olarak daha uzundu ($p<0,001$). İYE olanların %80'inde E. coli saptandı.

Her hastaya rutin ürodinami, VSUG ve Dimerkaptosüksinik asit statik böbrek sintigrafisi (DMSA) yapılmadı, görüntüleme endikasyonu konulan hastaların sonuçları tablo 3 ile gösterildi.

Diğer dikkat çeken anlamlı bir farklılık tedavi cevabı ile tuvalet eğitimine başlama yaşı arasındaydı. İşeme terapisine cevap verenlerde tuvalet eğitimine başlama yaşı belirgin olarak daha geçti ($p=0,01$).

Tablo 3. Ürodinami, VSUG ve DMSA yapılan hastaların sonuçları

DMSA BULGULARI (N:271)			ÜRODİNAMİ BULGULARI (N:152)			VSUG BULGULARI (N:227)		
	n	%		n	%		n	%
Normal	185	%68,3	Normal	8	%5,2	Normal	136	%58,8
Tek Taraflı Skar	48	%17,7	Aşırı aktif mesane	130	%85,5	Düzensiz mesane	6	%2,5
Çift Taraflı Skar	17	%6,3	Hipokomplan mesane	10	%6,5	Çift toplayıcı sistem	1	%0,4
Böbrek Atrofisi	20	%7,3	İnfravezikal obstrüksiyon	2	%1,3	Postmiksiyonel rezidü	3	%1,2
Atnalı Böbrek	1	%0,4	İnhibe edilemeyen detrusor ve infravezikal obstrüksiyon	1	%0,6	Mesanedede divertükilasyon	1	%0,4
			Nonnörojen nörojen mesane	1	%0,6	Spina bifida*	2	%0,8
						Evre 1 reflü	15	%6,4
						Evre 2 reflü	15	%6,4
						Evre 3 reflü	31	%13,4
						Evre 4 reflü	14	%6
						Evre 5 reflü	3	%1,2

n: Hasta sayısı, *spina bifida saptanan hastalar dışlandıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı

Tartışma

İşeme bozuklukları çocuklar arasında yaygındır ancak gerçek epidemiyolojisi bilinmemektedir. Enürezisi olan çocuklarda yapılan çalışmalarda işeme disfonksiyonu tanısı sıklığı %4,2-32 arasında değişmektedir.^{3,6,7} Bizim çalışmamızda da çocuk nefroloji poliklinik hastaları arasında incelenen on yıllık dönemde İD sıklığı %11,6 bulundu. Türkiye'de yakın zamanda Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da İD sıklığı %19,2 saptandı.⁷ Erkek kız cinsiyet oranı literatüre benzer şekilde 1:5 (%16,1 erkek/ %83,9 kız) idi.⁸⁻¹²

Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Topluluğu'nun tuvalet eğitimi için başlangıç yaş önerisi 18-24 aylardır.¹³ Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise ailelerin %31,2'sinin tuvalet eğitimine 18 aydan önce başladığı saptanmakta, özellikle düşük gelire sahip ailelerin %80'i eğitime bir yaş öncesi başlamaktadır. Yeterli gelir grubuna sahip ailelerde ise bir yaş altı tuvalet eğitimine başlanan çocuk bulunmamaktadır.¹⁴ Çalışmamız geriye dönük olduğu için ailelerin sosyoekonomik düzeyleri ile ilgili bilgi toplayamadık ancak ortanca tuvalet eğitimi başlangıç yaşı bizim çalışma grubumuzda 19 ay (8-48 ay) idi. İşeme bozukluğu etiyojisinde süt çocukluğunda edinilen uygunsuz davranışlar da suçlandığından, uygun tuvalet eğitimi yaşı için ailelerin eğitilmesi önem kazanmaktadır. İşeme bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda semptomların sıklığı ile ilgili değişik veriler bulunmaktadır. Örneğin Thibodau ve ark.'nın¹² İD ve yaşam kalitesi

arasındaki ilişkiyi incelediği 41 kişilik çalışmada hastaların hepsinde gündüz idrar kaçırma olduğu, %51'inde tekrarlayan İYE, %89'unda acil sıkışma semptomları olduğu belirtilmiştir. Mattson ve ark.¹⁵ da çalışma gruplarının %94'ünde başlangıç semptomu idrar kaçırma, %64'ünde acil ve sık işeme, %4'ünde kesintili işeme olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızın semptom sıklığı sıralaması %62,1 gündüz idrar kaçırma, %30 gündüz ve gece (ikisi beraber) idrar kaçırma, %5,3 sık işeme, %2,2'sinde kesintili işeme, %75,9'unda idrar tutma manevraları, %9,1'inde kabızlık, %4,7'sinde enkoprezis, %4,1'inde acil işeme ihtiyacı idi. Türkcan ve ark.'nın¹⁶ Türkiye'de yaptığı bir çalışmada ise acil işeme ihtiyacı %100, gündüz idrar kaçırma %88, gece idrar kaçırma %73, idrar tutma manevraları ise %66 oranlarında bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki semptom sıklıklarındaki bu farklılık dahil edilme kriterlerinin farklı oluşlarına bağlandı.

Voiding sistoüretrografi invazif bir işlem olduğu için güncel kılavuzlar tarafından sadece sonuç tedaviyi etkileyecekse önerilmektedir. Tekrarlayan İYE olan çocuklarda, mesane çıkış obstrüksiyonu, sintigrafide renal skar ya da USG'de hidroüretonefroz saptandığı durumlarda yapılması önerilebilir.^{1,17} Geniş kohorta sahip veziköretal reflüsü (VUR) olan çocuklarda yapılan çalışmalarda İD sıklığı %18-50 arası değişmektedir.^{18,19} Diğer taraftan İD olan çocuklarda yapılan çalışmalardaki VUR %14-47 arası değişmektedir.²⁰⁻²⁴ İşeme bozukluğu ve VUR arasında rastlantısal bir beraberlik olduğunu belirten çalışmalar mevcut ve bazı yazarlar da İD olan hastalarda VUR artışının

hasta gruplarının seçilme değişikliklerine bağlı olduğunu tartışmaktadır. Shaikh ve ark.²⁵ çalışmalarında VUR ve İD arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını, iki probleme birden sahip çocukların hastaneye başvurma sıklığının daha fazla olduğunu düşündüklerini belirtmektedir.

Ürokinamik çalışmalar genellikle konvansiyonel medikal tedavilere yanıt vermeyen nörojenik olmayan İD olan çocuklarda direncin nedenini belirlemek için yapılmaktadır, çalışmalarda %45 aşırı aktif mesane, %39 azalmış mesane kapasitesi, %32 hipokomplians saptanmıştır.²³ Literatürde ürokinamik çalışmaların gerekliliği konusunda çelişkili öneriler bulunmaktadır. Soygür ve ark.²⁶ sonuçların nihai tedaviyi değiştirmeyeceğinden dolayı videoürokinamik incelemeyi rutin önermezken, Kaufmann ve ark.²⁷, bu çalışmaların yüksek oranda klinik olarak anlamlı sonuçları olduğunu bildirmektedir. Bazı geriye dönük çalışmalar, işeme bozuklukları olan hastaların %40'ına varan oranda şiddetli sekel bildirmiştir, ancak hastaların ürokinamik çalışmalarında anlamlı farklılık gösterilememektedir.²⁶⁻²⁸ Çocuk nefroloji bölümümüzde de hala rutin her İD hastasına ürokinami yapılmamaktadır.

Tekrarlayan İYE ve VUR işeme bozukluklarında sıkça görülen komorbidite sorunlarıdır. İYE olan çocuklarda beraber VUR olsun ya da olmasın İD prevalansının arttığını gösteren birçok çalışma vardır. İşeme bozukluğu olanlarda İYE oranlarının %50-80 arasında değiştiği ve İD tedavisi ile tekrarlayan İYE sorununun %90'a yakın çözüldüğü belirtilmektedir.^{28,29,30} Çalışmamızdaki tekrarlayan İYE geçiren hasta sayısı %46,8'di (n=408). %50,9'unun İYE sorunu düzeldi, literatürde de belirtildiği gibi üroterapi ile ortanca İYE hızında anlamlı derecede azalma elde edildi. VUR ile idrar kültüründe extended spectrum beta lactamase (ESBL) üreten E.coli izoloasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaktadır.^{30,31,32} Hastalarımızın tedavi başlamadan öncesi başka merkezlerde yapılan idrar kültürü sonuçlarının büyük çoğunluğuna ulaşamadığından öncesi ve sonrası idrar kültür üremeleri ile ilgili analiz yapılamadı.

İdrar yolu enfeksiyonları renal parankimal hasar oluşturarak hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilir, parankimal hasarı göstermede en duyarlı yöntem statik renal sintigrafidir (DMSA).^{33,34} VUR ve renal skar oluşumu arasındaki ilişki iyi bilinen bir fenomendir. Çalışmamızda da VUR olan hastalarımızın %85'inde DMSA'da skar saptandı. DMSA bulguları ile USG bulguları arasındaki ilişki analiz edildi ancak anlamlı sonuç bulunamadı.

2020 yılında güncellenen Avrupa Pediatrik Üroloji topluluğunun kılavuzlarına göre standart üroterapinin amacı hastaya en uygun işeme pozisyonunu, sıklığı, yeterli sıvı alımını öğretmek ve kabızlığı, tutma manevralarını önleyerek alt üriner sistemi rehabilite etmektir.³⁵

Çalışmamızdaki morbidite oranı %8,9 idi. Bu hastaların beşine açık cerrahi ve subüreterik teflon injeksiyonu uygulandı, bir hastada da son dönem böbrek yetmezliği gelişti. Bu hastaların hepsinde VUR mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde renal replasman tedavisi başlanmadı veya ölüm olmasa da örneğin el Desoky ve arkadaşlarının tek merkezli retrospektif bir çalışmada 12

yıllık süre içinde hastalarının %22'sinde kronik böbrek hastalığı, %11.5'inde renal replasman tedavisi ihtiyacı geliştiği ve %4'ünün son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle öldüğü belirtilmiştir.³⁶ İD ile bir çocuk değerlendirilirken beraberinde VUR gibi önemli bir komorbidite nedeni olabileceği ve kronik böbrek hastalığına ilerleyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Literatürde standart üroterapinin başarısı %80 civarındadır. Ancak çoğu çalışmanın kontrolsüz ve geriye dönük olması nedeni ile kanıt düzeyi düşüktür.^{1,4,14,15,37}

Hastalarımızdan sadece standart üroterapi uygulanan küçük grubun (n = 22) cevap oranı %50 idi. Standart üroterapi ile antikolinergik ilaçlar beraber kullanılanlarda (n=328) ise tedavi başarısı %72 idi. Sadece standart üroterapi verilen hastaların takiplere uyumu çok düşüktü. Hastalara takiplere devam etmeleri için tedavi aşamaları hakkında yeterli bilgi verilmesi gerektiğinin önemini gösterdi. Peng ve arkadaşlarının 10 yıl boyunca sadece standart üroterapi ile takip ettiği hastaların %71.4 (n:10) inde işemede detrusor basıncının anlamlı olarak azaldığı ve semptomların, işeme durumunun düzeldiği belirtilmektedir.³⁸ İlaç başlanması standart üroterapi ile başarılı olunamadığında düşünülmesi. Bu konuda 1972'den beri en yaygın kullanılan ilaçlar antikolinergiklerdir.^{28,39,40} İlaçlar inhibe olamayan detrusor kasılmalarını azaltarak fonksiyonel mesane kapasitesini artırır.⁴¹ Çocuklarda en yaygın olarak kullanılan oksibutinindir, ancak yan etkileri erişkinlerde görüldüğünden dört kat fazla görülür.⁴² Bazı çalışmalarda ilaç yan etkisine bağlı ilaç kesilmesi oranı %10 verilmişken bizim çalışma grubumuzda %2 bulundu. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak literatürde de belirtildiği gibi en iyi sonuçlar standart üroterapi ve antikolinergiklerin beraber kullanımında görülmekte.⁴³ Ortalama tedavi süremiz 18,26±1,74 ay (1-96) aydı. Bu süre farklı çalışmalarda 7 aydan 22 aya kadar değişen sürelerde belirtilmektedir.^{28,41,42} Schulman ve ark.³¹ gündüz idrar kaçırmada tam iyileşme oranını %90, ortalama iyileşme süresini de 2,8 yıl olarak vermiştir. Tedaviye cevapta anlamlı bir gecikme sadece enkoprezisi olanlarda saptandı, bu da literatürde tedavinin en önemli parçalarından birinin barsak hareketlerinin düzenlenmesi olmasını destekler nitelikteydi.⁴⁴⁻⁴⁷

Çalışmamızdaki kısıtlılıkların ilki geriye dönük olması nedeniyle dosyalardaki eksik olan ikamet yeri, sağlık sigortası türü, tuvalet eğitimine başlama yaşı bilgilerinin aileler aranarak elde edilmeye çalışılmasıydı. Diğer bir kısıtlılık ise İD alt tiplerinin açık sınırlı tanımlamaları olmamasıydı, buna rağmen epidemiyolojik özellikleri güncel literatüre çok yakın bulduk.

İşeme bozukluğunun oranını tüm çocuk nefroloji poliklinik hastalarının %11,6'sı olarak saptadık, genel çocuk popülasyonda sıklığının daha yüksek olduğunu çoğu aile tarafından semptomların göz ardı edildiğini düşünmekteyiz. Çocuk büyüdükçe işeme bozukluğuna bağlı ürolojik semptomların arttığı kanıtlanmıştır.^{48,49} Bu nedenle ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde morbiditeden korumak için erken çocukluk dönemlerinde hızla tedavi edilmelidirler.

İşeme bozuklukları çocuklar arasında yaygın bir problemdir. Tekrarlayan İYE, altta yatan anatomik veya

fonksiyonel anormallikler olduğu durumlarda ise hipertansiyon, renal replasman tedavisine kadar ilerleyebilecek böbrek hasarlarına yol açmaktadır. Bu nedenle ebeveynlerin bu konudaki farkındalığı artırılmalı, çocuk hastalar başka şikayetlerle gelse de İD semptomları sorgulanmalıdır. Üroterapi ve /veya antikolinerjikler gibi basit ve ucuz yöntemlerle ömür boyu sürebilecek ve masraflı komorbiditelerden çocukları koruyabileceğimiz unutulmamalıdır.

Ayrıca hastalara tedaviler başlanırken özellikle daha önce İYE ve enkoprezis öyküleri olanların tedaviye daha geç cevap vereceği belirtilerek hastaların tedaviye uyumu artırılmalı, antikolinerjik tedaviye başlanırken yan etkileri anlatılarak ilacı bırakmaları önlenmeli, özellikle kabızlık oluşması halinde de uygun kabızlık tedavisi başlanarak İD seyrinin daha kısa sürede düzelmesine katkıda bulunulmalıdır.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Onay tarihi ve numarası: 02.05.2012 KOU/KAEK 2012/19).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkısı

Bİ: Çalışmanın tasarımı, kaynak tarama, veri toplama, veri analizi, makale yazımı; KB: Çalışmanın tasarımı, veri analizi, makale yazımı.

Kaynaklar

- Hans G Pohl, Part j Urological Disorders, Chapter 52 Voiding Disorders, In: Kher, K., Schnaper, H.W. ed, *Clinical Pediatric Nephrology* (3rd edition). Greenbaum, L.A., CRC Press., 2016:1025-1048.
- Tekgöl S., Numan R.J.M., P. Hoebeke, Canning D., Bower W., Von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood .9th comitte In Abrams P, Khoury S, Wein A ed, *Incontinence* 4th Edition 2009:701-792.
- Hoebeke P, Bower W, Combs A, De Jong T, Yang S. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol*, 2010,183(2),699-703. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.038
- Bauer A. Dysfunctional voiding: update on evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr*, April 2021,33(2):p235-242. doi: 10.1097/MOP.0000000000000980
- Rakowska-Silska M, Jobs K, Paturej A, Kalicki B. Voiding Disorders in Pediatrician's Practice. *Clin Med Insights Pediatr*. 2020;14:1179556520975035. Published 2020Nov27. doi:10.1177/1179556520975035
- Haid B, Tekgöl S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus*. 2017;3(2-3):198-206. doi:10.1016/j.euf.2017.08.010
- Kaplan F, Tabel Y, Elmas AT. Prevalence estimates of voiding disorders in Turkish school-age children. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021;13(2):244-248. doi:10.1111/luts.12358
- Homayoon K, Chen JJ, Cummings JM, Steinhardt GF. Voiding dysfunction: outcome in infants with congenital vesicoureteral reflux. *Urology*. 2005;66(5):1091-1094. doi:10.1016/j.urology.2005.05.053
- Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol*. 2008;179(4):1564-1567. doi:10.1016/j.juro.2007.11.095
- Yurdakul Ç. *Denizli ilinde 6-15 yaş arası okul çocuklarında işeme bozukluğu prevalansı ve eşlik eden faktörler* (Uzmanlık tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 2012.
- Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139-147. doi:10.1097/01.mop.0000193289.64151.49
- Thibodeau BA, Metcalfe P, Koop P, Moore K. Urinary incontinence and quality of life in children. *J Pediatr Urol*. 2013;9(1):78-83. doi:10.1016/j.jpuro.2011.12.005
- Lang ME. Among healthy children, what toilet-training strategy is most effective and prevents fewer adverse events (stool withholding and dysfunctional voiding)? Part B: Clinical commentary. *Paediatr Child Health*. 2008;13(3):203-204. doi:10.1093/pch/13.3.203
- Önen S, Aksoy İ, Taşar MA, Bilge YD. Çocuklarda tuvalet eğitimi etkileyen faktörler. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2012, 8(3), 111-115.
- Glad Mattsson G, Brännström M, Eldh M, Mattsson S. Voiding school for children with idiopathic urinary incontinence and/or bladder dysfunction. *J Pediatr Urol*. 2010;6(5):490-495. doi:10.1016/j.jpuro.2009.11.004
- Türkcan GA. *İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların işeme bozukluğu semptom skorlaması ile değerlendirilmesi*, (Uzmanlık Tezi), Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 2012.
- Swithbank LV, Carr JC, Abrams PH. Longitudinal study of urinary symptoms in children. Longitudinal study of urinary symptoms and incontinence in local schoolchildren. *Scand j of urol nephrol supp.*,1994:163, 67-73.
- Van Gool JD, De Jong T, Winkler-Seinstra P, Tamminen-Möbius T, Lax H, Hirche H. Randomised controlled trial of standart treatment, placebo, oxybutynin, bladder training and pelvic floor training in children with non-neurophathic bladder sphincter dysfunction. In: Bael A. editor. *Functional urinary incontinence in children: clinical and urodynamic diagnosis, comorbidity, and interventions in multicenter controlled trial Utrecht; Hellas, Rome; 2008. p.85-10316.*
- Sinha S. Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J Urol*. 2011;27(4):437-447. doi:10.4103/0970-1591.91429
- van Gool JD, Hjälmås K, Tamminen-Möbius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992;148(5Pt2):1699-1702. doi:10.1016/s0022-5347(17)37006-4
- Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology*. 1991;38(4):341-344. doi:10.1016/0090-4295(91)80148-z
- Homayoon K, Chen JJ, Cummings JM, Steinhardt GF. Voiding dysfunction: outcome in infants with congenital

- vesicoureteral reflux. *Urology*. 2005;66(5):1091-1094. doi:10.1016/j.urology.2005.05.053
23. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Van De Walle J. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int*. 2001;87(6):575-580. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.00083.x
 24. Koff SA, Lapidus J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol*. 1979;122(3):373-376. doi:10.1016/s0022-5347(17)56417-4
 25. Shaikh N, Hoberman A, Wise B, et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life?. *Pediatrics*. 2003;112(5):1134-1137. doi:10.1542/peds.112.5.1134
 26. Soygür T, Arıkan N, Tokatlı Z, Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int*. 2004;93(6):841-843. doi:10.1111/j.1464-410x.2003.04734.x
 27. Kaufman MR, DeMarco RT, Pope JC 4th, et al. High yield of urodynamics performed for refractory nonneurogenic dysfunctional voiding in the pediatric population. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 2):1835-1837. doi:10.1016/j.juro.2006.03.125
 28. Hoebeke P. Twenty years of urotherapy in children: what have we learned?. *Eur Urol*. 2006;49(3):426-428. doi:10.1016/j.eururo.2005.12.033
 29. Yang CC, Mayo ME. Morbidity of dysfunctional voiding syndrome. *Urology*. 1997;49(3):445-448. doi:10.1016/S0090-4295(96)00631-0
 30. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, et al. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(6):1489-1497. doi:10.1007/s00467-020-04853-4
 31. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics*. 1999;103(3):E31. doi:10.1542/peds.103.3.e31
 32. Ahmed SM, Swedlund SK. Evaluation and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician*. 1998;57(7):1573-1584.
 33. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989;299(6701):703-706. doi:10.1136/bmj.299.6701.703
 34. Sürücü E, Demir Y, Torun Bayram M, Kavukçu S, Durak H. Is Imaging Time Between two Tc 99m DMSA Scans Sufficient for Reporting as Renal Parenchymal Scarring? Healed Parenchymal Renal Defect After 6 Years. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2013;22(1):14-17. doi:10.4274/Mirt.22
 35. Tekgul S, Stein R, Bogaert G, et al. EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1069-1077. doi:10.1007/s00431-020-03681-w
 36. El Desoky SM, Banakhar M, Khashoggi K, Zaher ZF, Kari JA. Voiding dysfunction in children causes, management, and prognosis: A single-center retrospective study. *Saudi Med J*. 2021;42(8):869-877. doi:10.15537/smj.2021.42.8.20210327
 37. Qi W, Zhou Y, Zhong M, et al. The effect of biofeedback treatment for children with non-neurogenic voiding dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2022;41(4):868-883. doi:10.1002/nau.24886
 38. Peng CH, Chen SF, Kuo HC. Long-Term Follow-Up of Lower Urinary Tract Outcome in Children with Dysfunctional Voiding. *J Clin Med*. 2022;11(24):7395. Published 2022 Dec 13. doi:10.3390/jcm11247395
 39. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology*. 2004;63(3Suppl1):45-50. doi:10.1016/j.urology.2003.11.004
 40. McKenna PH, Herndon CD, Connery S, Ferrer FA. Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol*. 1999;162(3 Pt 2):1056-1063. doi:10.1016/S0022-5347(01)68065-0
 41. Vasconcelos M, Lima E, Caiafa L, et al. Voiding dysfunction in children. Pelvic-floor exercises or biofeedback therapy: a randomized study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(12):1858-1864. doi:10.1007/s00467-006-0277-1
 42. Chin-Peuckert L, Salle JL. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-year experience. *J Urol*. 2001;166(4):1470-1475.
 43. Elmissiry M, Abdelkarim A, Badawy H, Elsalmy S, Ali GA. Refractory enuresis in children and adolescents: how can urodynamics affect management and what is the optimum test?. *J Pediatr Urol*. 2013;9(3):348-352. doi:10.1016/j.jpuro.2012.04.015
 44. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):486-489. doi:10.1136/adc.2006.098335
 45. Halachmi S, Farhat WA. Interactions of constipation, dysfunctional elimination syndrome, and vesicoureteral reflux. *Adv Urol*. 2008;2008:828275. doi:10.1155/2008/828275
 46. O'Regan S, Yazbeck S. Constipation: a cause of enuresis, urinary tract infection and vesico-ureteral reflux in children. *Med Hypotheses*. 1985;17(4):409-413. doi:10.1016/0306-9877(85)90100-8
 47. Morin F, Akhavadegan H, Kavanagh A, Moore K. Dysfunctional voiding: Challenges of disease transition from childhood to adulthood. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(4 Suppl 1):S42-S47. doi:10.5489/cuaj.5230
 48. Aal AA, Khalil A. Bladder instability and upper renal tract damage. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2004;15(4):463-467.



Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUĞUN EKРАН MARUZİYETİ VE ANNENİN AKILLI TELEFON KULLANIM DÜZEYİ DİL GELİŞİMİNİ ETKİLER Mİ? KESİTSEL BİR ÖN ÇALIŞMA

DO CHILD'S SCREEN EXPOSURE AND MOTHER'S SMART PHONE USAGE LEVEL EFFECT LANGUAGE DEVELOPMENT? A CROSS-SECTIONAL PRELIMINARY STUDY

Burcu Kardaş^{1*}, Ömer Kardaş¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye



Öz

Amaç: Erken dönemde ekran maruziyetinin dil gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Son yıllarda ebeveynlerin dijital medya araçlarını fazla kullanması çocukla olan iletişimi azaltmaktadır. Aynı zamanda dijital medya kullanım yaşının gittikçe düşmesi nedeniyle çocukların erken dönem ekran maruziyeti artmaktadır. Bu sonuçlar göz önüne alınarak; dil gelişiminde sorun olduğu düşünülen çocukların gelişim düzeyleri ve ekran kullanım özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi, ikincil olarak ise çocukların gelişim düzeyleri ile annelerin akıllı telefon kullanımları arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçlıyoruz.

Yöntem: Konuşamama ve/veya akranlarına göre yetersiz konuşma nedeni ile polikliniğimize başvuran 69 çocuğa DSM-5-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) kriterleri temel alınarak psikiyatrik muayene ve Ankara Gelişim Testi Envanteri (AGTE) uygulanmıştır. Annelerin akıllı telefon kullanımları Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa form (ATBÖ-KF) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda televizyon (TV) izleme başlangıç yaşı; ATBÖ-KF ($\rho=-0,367$, $p=0,007$), TV izleme-günlük süre ($\rho=-0,677$, $p<0,001$) ve TV izleme-total süre ($\rho=-0,677$, $p<0,001$) arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Akıllı telefon (AT) izleme başlangıç yaşı; AGTE-dil/bilişsel ($\rho=0,400$, $p=0,007$) ve AGTE-genel gelişim düzeyi ($\rho=0,409$, $p=0,005$) ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda annelerin akıllı telefon kullanımları arttığında çocukların TV izleme yaşının düştüğü, AT izleme başlangıç yaşı düştüğünde ise hem dil gelişimi hem genel gelişim düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Literatürde çocukların kullanım düzeylerini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen annelerin akıllı telefon bağımlılıklarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu alanda yapılacak geniş örneklemli toplum temelli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dil gelişimi, ekran kullanımı, akıllı telefon bağımlılığı

ABSTRACT

Objective: In recent years, parents' excessive use of digital media tools has reduced communication with children. At the same time, the early exposure to screens is increasing due to the decreasing age of digital media use. Considering these results, we aim to investigate the relationship between developmental levels and screen usage characteristics of children with suspected language development problems, and secondarily, to determine the relationship between children's developmental levels and mothers' smartphone use.

Method: Psychiatric examination was performed based on DSM-5-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) criteria and Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI) was administered to 69 children who applied to our outpatient clinic because of inability to speak and/or inadequate speech compared to their peers. Mothers' smartphone usage was assessed with the Smartphone Addiction Scale-Short Version (SAS-SV).

Results: In our study, there was a negative correlation between the age at the beginning of television (TV) watching and the SAS-SV ($\rho=-0.367$, $p=0.007$), daily and total duration of TV watching (respectively $\rho=-0.677$, $p<0.001$ and $\rho=-0.677$, $p<0.001$). Age at the onset of smartphone using was positively correlated with ADSI-language/cognitive ($\rho=0.400$, $p=0.007$) and ADSI-general developmental level ($\rho=0.409$, $p=0.005$).

Conclusions: As a result of the study, it was determined that when mothers' smartphone use increased, children's TV watching age decreased, and when the starting age of smartphone viewing decreased, both language and general development level decreased. Although there are many studies in the literature examining the usage levels of children, there is no study evaluating mothers' smartphone addiction. Community-based studies with large samples are needed in this field.

Keywords: Language development, screen use, smartphone addiction

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Burcu Kardaş; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (33) 303 88 52 e-posta/e-mail: burcu-atar@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 09.02.2024

Kabul/Accepted: 23.05.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Konuşma ve dile özgü gelişimsel bozukluklar çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel hastalıklarındandır. Çocuğun konuşmasının hiç olmaması veya istenen düzeyde gelişim gösterememesi çocuk psikiyatri polikliniklerine yapılan başvuru nedenlerinin başında gelmektedir. Dil gelişimi sürecinde, genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir.¹ Çevresel faktörlerin rolünün araştırıldığı çalışmalar gün geçtikçe artmakta birçok faktör tanımlanmaktadır. Yetersiz gelir düzeyi, annenin eğitim düzeyinin düşük olması, doğum sonrası bakımın yetersiz olması üzerinde en çok durulan risk faktörlerinin başında gelmektedir.² Bu faktörlerin başında uyaran eksikliği ve erken dönemde ekran maruziyeti gelmektedir.^{3,4} Özellikle ilk 2 yaşta ekran maruziyetinin olması konuşma ve dil bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur.⁴ Ekran kullanım özellikleri ve dil gelişiminin incelendiği bir çalışmada çocukların dil gelişimini etkileyen en olumsuz faktörler; ekran kullanım süresi, ekran kullanımına başlangıç yaşı ve arka planda televizyonun açık olması şeklinde belirtilmiştir.⁵

Çocuk ile konuşulan dilin niteliği ve niceliği kuşkusuz çocuğun dil gelişimini etkilemektedir. Son yıllarda dijital medya kullanımı her yaşta artmaktadır. Bu durum çocuğa ayrılan sürenin azalmasına, çocuğun dili öğrenme fırsatlarının azalmasına neden olmaktadır. Akıllı telefon kullanımları yaygınlaştıkça ebeveynin çocukla geçirilen sürenin azaldığı, çocukların da akıllı telefon kullanım yaşlarının düştüğü saptanmıştır. Bir çalışmada annenin akıllı telefon bağımlılığı ile çocukların erken dönemde akıllı telefona maruz kalması arasında ilişki tespit edilmiştir.⁶ Başvuru şikayetlerinin başında gelmesine rağmen dil bozuklukları konusu çocuk psikiyatri literatüründe yeterince ele alınmamıştır. Terminoloji ve sınıflandırma alanında hala uzlaşmanın olmaması araştırmaların kısıtlı olmasına yol açmaktadır. Dil gelişimini etkileyen çevresel faktörleri incelemek ve risk faktörlerini belirlemek erken tanı ve müdahale şansı oluşturacaktır. Çalışmamızın amacı; dil gelişiminde sorun olduğu düşünülen çocukların gelişim düzeyleri ve ekran kullanımları özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek, ikincil amacı ise çocukların gelişim düzeyleri ile annelerin akıllı telefon kullanımları arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Yöntem

Prosedürler

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne dil ve konuşma sorunları (konuşmama, akranlarına göre yetersiz konuşma) ile başvuran, okul öncesi (henüz ilkökula başlamayan) çocuklar ve anneleri dahil edilmiştir. Dil alanında sorun olduğu düşünülen: anlamlı kelimesi olmayan, kelime haznesi yetersiz olan, cümle kurmayan, kelime salatası şeklinde konuşan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm olgular değerlendirilmiştir. Çalışmaya etik kurul onayı sonrasında üç ay süre içinde polikliniğe başvuran,

kriterlere uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar alınmıştır. Anne ve babası ile yaşayan, belirgin motor geriliği bulunmayan (desteksiz oturma ve yürümesi mevcut olan olgular) çocuklar ve okuryazarlığı olan anneler alınmıştır. Anne ve babası ayrı olan, anneden ayrı yaşayan, motor becerilerinde belirgin düzeyde yetersizliği olan ve evde birden fazla dilin konuşulduğu ortamda büyüyen çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen 81 çocuktan; 3 tanesi motor defisit geliştirebilecek fiziksel hastalığa sahip olmaları nedeniyle, 9 tanesi anne dışındaki kişiler tarafından getirilmesi sebebiyle çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya 69 çocuk ve annesi dahil edilmiştir.

Ölçümler

Tüm hastalar Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)⁷e göre psikiyatrik muayeneleri yapıldıktan sonra Ankara Gelişim Testi Envanteri (AGTE) ile değerlendirilmiştir. Daha sonra annelerden Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Form'u doldurmaları istenmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu

Bu form araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Çalışmaya alınan çocukların yaş, cinsiyet, aile özellikleri, doğum öyküleri, ekran kullanım özellikleri ve psikiyatrik muayene sonuçları kaydedilmiştir. Çocukların ekran kullanım özellikleri annelerin bildirimlerine dayanmaktadır.

Ankara Gelişim Testi Envanteri (AGTE)

0-6 yaş grubu için geliştirilmiş, 154 maddeden oluşan bir gelişim tarama envanteridir. Envanter anne veya bakıcılardan alınan bilgiler çerçevesinde bebek veya çocuğun gelişim düzeyini ölçmektedir. Envanter, Genel Gelişimin yanı sıra Dil Bilişsel, İnce Motor, Kaba Motor, Sosyal Beceri - Özbakım olmak üzere beş alanda, ayrı ayrı değerlendirme yapmaya olanak sağlamaktadır.⁸⁻¹¹ Ölçeğin güvenilirlik ve geçerlik çalışmaları iç tutarlılık ve test-tekrar test güvenilirliklerinin yanı sıra, AGTE'nin eşzamanlı ve ölçüt geçerliklerinin de yüksek olduğunu göstermektedir.¹²⁻¹⁵

Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Form (ATBÖ-KF)

Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği bireylerin akıllı telefonlarına olan bağımlılıklarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin orijinali Kwon, Kim, Cho ve Yang (2013) tarafından geliştirilmiştir ve ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Noyan, Enez Darçın, Nurmedov, Yılmaz ve Dilbaz (2015) tarafından yapılmıştır.^{16,17} Toplamda 10 maddeden oluşan ölçek 6'lı Likert tipindedir. Bazı örnek maddeler, "Akıllı telefon kullanmaktan dolayı planladığım işleri aksatırım" ya da "Akıllı telefonumu hedeflediğimden daha uzun süre kullanırım" şeklindedir. Ölçek tek faktörlü bir yapı göstermektedir ve alınan puanlar 10-60 arasında değişmektedir. Puanların artması akıllı telefon bağımlılığının artması olarak yorumlanmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip olan değişkenler için tek-yönlü varyans analizi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal-Wallis ile belirlendi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 69 çocuğun %78,3'ü (n=54) erkek, %21,7'si (n=15) kız cinsiyetten oluşmaktadır. Çocukların yaş ortalaması $39,6 \pm 11,9$ ay (min:15-maks:76), annelerin yaş ortalaması ise $30,07 \pm 4,3$ yıl (min:20-maks:43) olarak tespit edilmiştir. Örneklem ile ilgili sosyodemografik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Değerlendirmeye alınan çocukların ekran kullanımları televizyon, tablet ve akıllı telefon olmak üzere üç medya aracı üzerinden sorgulanmıştır. Çocukların tablet kullanımlarının olmadığı tespit edilmiştir. Televizyon ve akıllı telefon kullanım özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma örnekleminin sosyodemografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

		n	%	Ort.-SS	Min-Maks
Cinsiyet	Kız	15	78,3		
	Erkek	54	21,7		
Yaş ort. (ay)				$39,6 \pm 11,9$	15-76
Anne yaş ort. (yıl)				$30,07 \pm 4,3$	20-43
Anne eğitim süresi (yıl)				$8,2 \pm 5,05$	1-16
SED	Düşük	36	52,2		
	Orta	27	39,1		
	Yüksek	6	8,7		
Anne-baba arasında akrabalık öyküsü	Var	18	26,1		
	Yok	51	73,9		
Ailede konuşma ile ilgili gerilik (birinci derece yakın)	Var	29	42		
	Yok	40	58		
Prematürite	Var	6	8,7		
	Yok	63	91,3		
Postnatal yoğunbakım desteği	Var	6	8,7		
	Yok	63	91,3		
Sarılık öyküsü	Var	19	27,5		
	Yok	50	72,5		
Fototerapi öyküsü	Var	12	17,4		
	Yok	57	82,6		

n: Kişi sayısı, %: yüzde, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer, SED: Sosyoekonomik düzey

Tablo 2. Çalışmaya alınan çocukların ekran kullanım özellikleri

		n	%	Ort.-SS	Min-Maks
TV izleme	Var	64	92,8		
	Yok	5	7,2		
TV izlemeye başladığı yaş (/ay)				$9,3 \pm 4,5$	3-24
TV izleme (günlük süre/saat)				$3,9 \pm 2,4$	0,5-12
TV izleme (Total süre/ay)				$30,8 \pm 13,2$	6-69
AT izleme	Var	45	65,2		
	Yok	24	34,8		
AT izlemeye başladığı yaş (/ay)				$15,2 \pm 5,7$	6-36
AT izleme (günlük süre/saat)				$2,5 \pm 3$	0,5-6
AT izleme (Total süre/ay)				$23,5 \pm 12,7$	3-59

n: Kişi sayısı, %: yüzde, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer, TV: Televizyon, AT: Akıllı telefon

Yapılan psikiyatrik muayene sonucunda 2 hastanın tanı almadığı ve yaşı ile uyumlu gelişim gösterdiği tespit edilmiştir. En sık saptanan tanı (%78,3) bilişsel gelişimde gerilik olarak belirlenmiştir. Tanı alan çocukların psikiyatrik muayene sonucunda aldıkları tanıları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan çocukların psikiyatrik tanı dağılımları

		n	%
Psikiyatrik tanı	Var	67	97,1
	Yok	2	2,9
DB	Var	19	27,5
	Yok	50	72,5
BGG	Var	54	78,3
	Yok	15	21,7
OSB	Var	5	7,2
	Yok	64	92,8
DEHB	Var	13	18,8
	Yok	56	81,2
Kororbid İB	Var	7	10,1
	Yok	62	89,9

n: Kişi sayısı, %: yüzde, DB: Dil bozukluğu, BGG: Bilişsel gelişimde gerilik, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, İB: İletişim bozukluğu

Annelerin akıllı telefon kullanımlarını değerlendirmizde 11 annenin akıllı telefonunun olmadığı belirlenmiştir. Geriye kalan 58 annenin akıllı telefon kullanımları değerlendirildiğinde 6 kişinin ATBÖ'nin kesim noktası olan 33 puan üstünde puan aldıkları saptanmıştır. Çocukların gelişim düzeyi (AGTE-Dil/bilişsel ve AGTE-Genel gelişim düzeyi) ve annelerin akıllı telefon bağımlılığı düzeyleri yapılan korelasyon analizinde herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($r_{\text{spearmen}}=0,133$, $p>0,01$), ($r_{\text{spearmen}}=0,114$, $p>0,01$). TV izleme başlangıç yaşı ile ATBÖ ve TV izleme günlük süre arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır. TV izleme toplam süre ile AGTE-Dil gelişim düzeyi, AGTE-Genel gelişim düzeyi, TV izleme başlangıç yaşı negatif yönde ilişkili iken ATBÖ ve TV izleme günlük süre ile pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. AT izleme günlük süre ile ATBÖ ve TV izleme toplam süre arasında pozitif yönde ilişki varken, AT izleme başlangıç yaşı düştükçe dil gelişimi ve genel gelişimin negatif yönde etkilendiği ve TV izleme yaşının düştüğü belirlenmiştir. AT izleme toplam süre arttıkça dil gelişim düzeyi ve genel gelişim düzeyinin olumsuz etkilendiği, TV izleme toplam süre ve AT izleme günlük sürenin arttığı bulunmuştur. Çalışma örnekleminin ekran kullanım özellikleri ile AGTE sonucunda belirlenen dil/bilişsel ve genel gelişim düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya alınan çocukların gelişim düzeyleri ile ekran kullanım özellikleri ve anne ATBÖ-KF puanları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. AGTE-Dil/bilişsel gelişim düzeyi	1.000								
2. AGTE-Genel gelişim düzeyi	,941**	1.000							
3. ATBÖ-KF	,133	,114	1.000						
4. TV izleme (günlük süre)	,025	-,051	,226	1.000					
5. TV izleme başlangıç yaşı	,076	,093	-,367**	-,677**	1.000				
6. TV izleme (Total süre)	-,588**	-,574**	,478**	,459**	-,400**	1.000			
7. AT izleme (günlük süre)	,050	-,033	,387*	,254	-,205	,379*	1.000		
8. AT izleme başlangıç yaşı	,400**	,409**	-,135	-,250	,524**	-,038	-,120	1.000	
9. AT izleme (total süre)	-,519**	-,520**	,514**	,274	-,248	,920**	,310*	-,234	1.000

Spearman Korelasyon Analizi, AGTE: Ankara Gelişim Testi Envanteri, ATBÖ-KF: Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa form, TV: Televizyon, AT: Akıllı telefon

Tartışma

Bu çalışmada; çocukların ekran kullanım özellikleri ile dil/bilişsel ve genel gelişim düzeylerinin, ikincil olarak anne akıllı telefon kullanımları ile çocukların ekran kullanım özelliklerinin ve dil/bilişsel ve genel gelişim düzeylerinin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya alınan çocukların çoğunluğunun erkek olduğu ve en sık saptanan tanının bilişsel gelişimde gerilik olduğu belirlenmiştir. Erkeklerde kadınlara göre dil gelişiminde gerilik her zaman yüksek oranda rapor edilmiştir. İkiz

çalışmaları, ailesel kümelenme çalışmaları ve cinsiyet kromozomu çalışmalarında erkek cinsiyetin dil gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Bilişsel gelişimi erken dönemde en iyi gösteren belirteç dil gelişimidir.¹⁹ Erken çocukluk döneminde dil gelişimi ve bilişsel gelişim arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada zeka puanları ile dil gelişiminin doğrudan bağlantılı olduğu tespit edilmiştir.²⁰ Çalışmamızda en sık saptanan tanının bilişsel gelişimde gerilik olması beklenen bir sonuçtur. Çocukların dil/bilişsel ve genel gelişim düzeyleri; TV izleme toplam süre ve AT izleme toplam süre ile negatif yönde, AT

izlemeye başlama yaşı ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Ekran maruziyetinin süresi arttıkça ve ekran kullanım yaşı düştükçe dil gelişiminin olumsuz etkilendiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Erken dönemde medya maruziyetinin dil becerilerine etkisinin incelendiği bir çalışmada doğumdan itibaren 60 dakika ekran maruziyeti olan ve doğumdan itibaren ekran maruziyeti olmayan 14 aylık bebekler gelişim açısından karşılaştırılmıştır. Sonucunda ekrana maruz kalan bebeklerin akranlarına göre dil gelişimlerinin anlamlı düzeyde geri kaldığı saptanmıştır.²¹ Yaşları 1 ve 3 arasında olan 85 çocuğun haftalık-günlük ekran kullanım özellikleri ve dil gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada ifade edici dil gelişiminde (kullanılan kelime sayısı ve ortalama ifade uzunluğu) ekran kullanımının olumsuz bir faktör olduğu belirlenmiştir.⁵ Ekran kullanım süresi; ekran kullanımına başlangıç yaşı, günlük maruz kalınan süre ve arka planda TV açık olması ile ölçülmüştür. Ekran kullanımı ve dil gelişimi arasındaki ilişki araştıran bir çalışmada çocukların çevrelerinden öğrendikleri becerileri başarıyla taklit edebildikleri, ancak TV gibi ekrandan izledikleri becerileri daha başarısız olarak taklit edebildikleri sonucuna ulaşılmıştır.²² Ayrıca dil gelişimi açısından risklere sahip olan çocuklarda (prematürite, ailede dil bozukluğu, otizm ve zihinsel gerilik varlığı gibi) ekran maruziyetinin daha olumsuz sonuçlara neden olabileceği öngörülmüştür.²³

Annelerin ATBÖ-KF puanları ile TV izlemeye başlama yaşının negatif korelasyon gösterdiği, TV izleme toplam süre, AT izleme toplam ve günlük süre pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Annelerin akıllı telefon kullanımının artması sonucunda çocuklarının da ekran maruziyetinin arttığı sonucuna varılmıştır. Çocukların akıllı telefon ve tablet kullanımını değerlendiren bir çalışmada çocukların ekran kullanım süresi ile annelerin ekran kullanım sürelerinin pozitif yönde anlamlı bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır.²⁴ Bir meta-analiz çalışmasında çocukların akıllı telefon kullanımları ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ebeveynlerin akıllı telefon kullanım süreleri ve akıllı telefon bağımlılığı eğilimi ile çocukların akıllı telefon kullanımları doğru orantılı şekilde artmıştır.²⁵ Annelerin akıllı telefon kullanımı ile çocukların akıllı telefon kullanımlarının arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada annenin akıllı telefon bağımlılığı çocuğun maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur.⁶ Okul öncesi çocukların sosyal-duygusal gelişimlerini değerlendiren bir çalışmada daha düşük sosyal-duygusal gelişim gösteren çocukların ekran sürelerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.²⁶ Bebeklerin ve yeni yürümeye başlayan çocukların akıllı telefona maruz kaldığı ve mobil cihazlara ilk maruz kalma yaşının giderek azaldığı saptanmıştır.²⁷ Hindistan'da yapılan bir çalışmada annelerin akıllı telefona sahip olması ve evde üçten fazla ekranın olması çocukların ekran süresini özellikle artırmıştır. Ekran süresi arttıkça çocukların açık havada aktivite yapma süreleri anlamlı düzeyde azalmıştır.²⁸

Annelerin akıllı telefon kullanımları ile çocukların gelişim düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde annelerin akıllı telefon bağımlılığı ve çocukların dil gelişimlerini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak annelerin ekran kullanım süreleri,

evde bulunan ekran sayısı, arka planda TV'nin açık olması gibi birçok faktörün çocuğun dil gelişimini doğrudan veya bağlantılı bir şekilde etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir.^{6, 27, 28}

Çalışmamızın ana kısıtlılıklarından biri çocukların ekran kullanım bilgilerinin annelerden alınmasıdır. Anneler burada ekran kullanımına izin verdikleri için eleştirileceklerini düşünerek veya günlük kayıt tutmadıkları için doğru bilgi vermemiş olabilir. Ayrıca kendi akıllı telefon kullanımlarını yine aynı nedenden ötürü kısıtlı göstermiş olabilir. Dil gelişimini değerlendirmek amacıyla genel gelişimi değerlendiren ve öz bildirime dayalı bir test kullanılması çalışmayı sınırlandıran bir durum olarak tanımlanabilir. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmanın tasarımı doğasıyla kesitsel bir çalışma olması sebebiyle neden-sonuç ilişkisi çıkarılamamasıdır.

Çalışmamız erken çocukluk döneminde ekran kullanımının dil gelişimi ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Annelerin akıllı telefon kullanımları ile dil gelişimi arasında bir ilişki bir ilişki saptayamadık. Bu alanda öz bildirim dışında daha objektif yöntemlerin kullanıldığı geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Açıklama

Bu çalışma daha önce 32.Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde (10-13 Mayıs, İstanbul) sözel bildiri olarak yayınlanmıştır.

Etik Standartlara Uygunluk

Araştırma yapılmadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Etik Kurul no:2021/733).

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada herhangi bir kişi/kurum ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkısı

BK: Fikir ve tasarım; BK: Veri toplama-işleme; BK: Analiz ve yorum; BK, ÖK: Literatür taraması; BK, ÖK: Makale yazımı; BK, ÖK: Eleştirel inceleme.

Kaynaklar







1. Mutluer T, Motavalli Mukaddes N. İletişim Bozuklukları. İçinde: Motavalli Mukaddes N, Ercan ES, eds. *Yaşamboyu Nörogelişimsel Bozukluklar*. 2th eds. İstanbul, Simurg Art Yayınevi; 2023:165-207.
2. Sania A, Sudfeld CR, Danaei G, et al. Early life risk factors of motor, cognitive and language development: a pooled analysis of studies from low/middle-income countries. *BMJ Open*. 2019;9(10):e026449. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026449
3. Fernald A, Marchman VA, Weisleder A. SES differences in language processing skill and vocabulary are evident at 18 months. *Dev Sci*. 2013;(2):234-248.

4. Christakis DA, Gilkerson J, Richards JA, et al. Audible Television and Decreased Adult Words, Infant Vocalizations, and Conversational Turns: A Population-Based Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(6):554-558.
5. Alroqi H, Serratrice L, Cameron-Faulkner T. The association between screen media quantity, content, and context and language development. *J Child Lang.* 2023;50(5):1155-1183. doi:10.1017/S0305000922000265
6. Kim B, Han SR, Park EJ, Yoo H, Suh S, Shin Y. The Relationship between Mother's Smartphone Addiction and Children's Smartphone Usage. *Psychiatry Investig.* 2021;18(2):126-131. doi:10.30773/pi.2020.0338
7. APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM 5). Washington, DC, American Psychiatric Association.
8. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. 0-6 Yaş Çocukları için Gelişim Tarama Envanteri Geliştirilmesi: Ön Çalışmalar. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1992;3(2): 33-38.
9. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. *Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı*, 1. Basım. Rekmay, Ankara; 1994a.
10. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. *Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı*, Genişletilmiş 2. Basım. Rekmay, Ankara; 1998.
11. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. *Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı*, Genişletilmiş 3. Basım. Rekmay, Ankara; 2005.
12. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. *Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı*, Düzeltilmiş 4. Basım. Rekmay, Ankara; 2006.
13. Sezgin N, Erol N, Savaşır I. 0-6 yaş çocukları için gelişim tarama envanteri. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1993;4(1):9-17.
14. Erol N, Sezgin N, Savaşır I. Gelişim tarama envanteri ile ilgili geçerlik çalışmaları. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1994a;8(29):16-22.
15. Erol N, Sezgin N, Savaşır I. Validity Studies of The Ankara Developmental Screening Inventory. 23rd International Congress of Applied Psychology, Madrid, İspanya; 1994b.
16. Kwon M, Lee JY, Won WY, et al. Development and validation of a smartphone addiction scale (SAS). *Plo On.* 2013;8:e56936.
17. Noyan CO, Darçın AE, Nurmedov S, Yılmaz O, Dilbaz N. Validity and reliability of the Turkish version of the smartphone addiction scale-short version among university students. *Anat J Psychi.* 2015; 16: 73-81.
18. Chilosi AM, Brovedani P, Cipriani P, Casalini C. Sex differences in early language delay and in developmental language disorder. *J Neurosci Res.* 2023;101(5):654-667. doi:10.1002/jnr.24976
19. Acha J, Agirregoikoa A, Barreto-Zarza F, Arranz-Freijo EB. Cognitive predictors of language abilities in primary school children: A cascaded developmental view. *J Child Lang.* 2023;50(2):417-436. doi:10.1017/S0305000921000908
20. Liao SF, Liu JC, Hsu CL, Chang MY, Chang TM, Cheng H. Cognitive development in children with language impairment, and correlation between language and intelligence development in kindergarten children with developmental delay. *J Child Neurol.* 2015;30(1):42-7. doi:10.1177/0883073814535486
21. Tomopoulos S, Dreyer BP, Berkule S, Fierman AH, Brockmeyer C, Mendelsohn AL. Infant media exposure and toddler development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(12):1105-1111.
22. Barr R, Hayne H. Developmental changes in imitation from television during infancy. *Child Dev.* 1999;70(5):1067-1081.
23. Zimmerman FJ, Gilkerson J, Richards JA, et al. Teaching by listening: the importance of adult-child conversations to language development. *Pediatrics.* 2009;124(1):342-349.
24. Chaibal S, Chaiyakul S. The association between smartphone and tablet usage and children development. *Acta Psychol (Amst).* 2022;228:103646. doi:10.1016/j.actpsy.2022.103646
25. Lee G, Kim S, Yu H. Parental Factors Associated with Smartphone Overuse in Preschoolers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Acad Nurs.* 2020;50(3):349-368.
26. Wan MW, Fitch-Bunce C, Heron K, Lester E. Infant screen media usage and social-emotional functioning. *Infant Behav Dev.* 2021;62:101509. doi:10.1016/j.infbeh.2020.101509
27. Chang HY, Park EJ, Yoo HJ, Lee JW, Shin Y. Electronic media exposure and use among toddlers. *Psychiatry Investig.* 2018;15:568-573.
28. Shah RR, Fahey NM, Soni AV, Phatak AG, Nimbalkar SM. Screen time usage among preschoolers aged 2-6 in rural Western India: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(6):1999-2002. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_206_19

Research Article | Araştırma Makalesi

EFFECTS OF REVERSAL AGENTS ON AWAKENING TIME AND BISPECTRAL INDEX AFTER SEVOFLURANE ANESTHESIA: SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINE

SEVOFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA REVERSE AJANLARININ BİSPEKTRAL İNDEKS VE UYANMA ZAMANINA ETKİLERİ: SUGAMMADEKSE KARŞI NEOSTİGMİN

  Yasemin Masatlıoğlu^{1*},  Pelin Çorman Dinçer²,  Alper Kararmaz¹,  Didem Dal³,  İsmail Cinel⁴

¹ Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Türkiye. ² Memorial Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Türkiye. ³ Liv Hospital, Department of Anesthesiology, Istanbul, Türkiye. ⁴ Acıbadem Atasehir Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: Sugammadex has widely changed clinical approach to the reversal of neuromuscular agents, owing to its particular mechanism of action. Studies on the effects of sugammadex on bispectral index (BIS) and clinical arousal are limited. Thus, we aimed to compare the effects of sugammadex and neostigmine on the BIS and awakening time after sevoflurane anesthesia.

Methods: A hundred patients scheduled to receive sevoflurane anesthesia under neuromuscular blockade were divided into two groups based on the reversal agent: Group S (sugammadex) and Group N (neostigmine). Anesthesia was maintained with sevoflurane, at BIS values 40-60. At the end of surgery, 2 mg/kg sugammadex (group S) or 0.03 mg/kg neostigmine (group N) was administered. Postoperative BIS and train-of-four (TOF) values, time-to-extubation, response to painful stimulus, eye opening, spontaneous movements and response to verbal commands were recorded. Additionally, the fraction of inspired sevoflurane (FiSEV) and end-tidal expired sevoflurane concentration (EtSEV) were recorded in 40 patients and analyzed in two subgroups (group S' and group N').

Results: Time to extubation, response to painful stimulus, eye opening after extubation, response to verbal commands, and spontaneous movements were significantly shorter ($p < 0.001$) in Group S than in Group N. Postoperative BIS values were significantly higher in Group S than in Group N ($p < 0.05$). EtSEV decreased faster in group S' than in Group N' ($p < 0.05$).

Conclusion: Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex was associated with a faster increase in BIS values and shorter awakening time compared with neostigmine.

Keywords: Bispectral index, neostigmine, postoperative recovery, sevoflurane, sugammadex.

ÖZ

Amaç: Sugammadex özel etki mekanizması sayesinde nöromusküler ajanların etkilerinin revers edilmesine yönelik yaklaşımı büyük ölçüde değiştirmiştir. Sugammadexin bispektral indeks (BIS) ve klinik uyarılma üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle sugammadex ve neostigminin sevofluran anestezisi sonrası BIS ve uyanma süresi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Sevofluran anestezisi altında operasyon planlanan nöromusküler blokaj yapılacak 100 hasta revers ajanına göre 2 gruba ayrıldı: Grup S (sugammadex) ve Grup N (neostigmin). Anestezi idamesi BIS değerleri 40-60 arasında olmak üzere sevofluran ile yapıldı. Cerrahi işlem bitiminde, 2 mg/kg sugammadex (grup S) veya 0.03 mg/kg neostigmin (grup N) uygulandı. Postoperatif BIS ve train-of-four (TOF) değerleri, ekstübasyon, ağrılı uyarana yanıt, göz açma, spontan hareket ve sözel uyarılara cevap süreleri kaydedildi. Ek olarak, 2 alt grup (grup S' ve grup N') olarak 40 hastada inspire edilen sevofluran fraksiyonu (FiSEV) ve end-tidal sevofluran konsantrasyonu kaydedildi.

Bulgular: Ekstübasyon süresi, ağrılı uyarana yanıt, ekstübasyon sonrası göz açma, sözlü uyarılara cevap ve spontan hareket süresi Grup S'de Grup N'deki hastalardan belirgin daha kısaydı ($p < 0.001$). Postoperatif BIS değerleri Grup S'de anlamlı olarak Grup N'den yüksekti ($p < 0.05$). EtSEV Grup S' de Grup N' den daha hızlı azaldı ($p < 0.05$).

Sonuç: Neostigmin ile karşılaştırıldığında sugammadex ile nöromusküler revers, BIS değerlerinin daha hızlı artışı ve daha kısa uyanma zamanı ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Bispektral indeks, neostigmin, postoperatif derlenme, sevofluran, sugammadex.

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Yasemin Masatlıoğlu; Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (532) 5805096 e-mail/e-posta: yaseminmasatlioglu@gmail.com

Submitted/Başvuru: 09.09.2023

Accepted/Kabul: 04.06.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

The number of ambulatory surgeries increasing worldwide, and the need for rapid recovery from the anaesthetic agents, especially neuromuscular blocking agents, is gaining more importance. Thus, the discovery of sugammadex, a selective reversal agent for amino steroid neuromuscular blocking agents, having a high affinity for rocuronium bromide, is an important clinical development.¹ Its mechanism of action is completely different from that of other reversal agents, such as neostigmine.

Awareness and consciousness during general anaesthesia and recovery period can be detected via bispectral index (BIS) monitoring.²⁻⁵ Neuromuscular blocking agents do not cause amnesia or unconsciousness; hence, their reversal would not result in arousal of the patient. However, Dahaba et al. demonstrated that the administrations of sugammadex and neostigmine increases the BIS values during propofol/remifentanyl recovery, in the presence of some electromyographic (EMG) activity.⁶ Their study highlighted the need for further evaluation of the effects of these agents on the awakening time and recovery characteristics after general anaesthesia. Based on the fact that sugammadex provides clinical benefits, such as fast and safe reversal with a low incidence of residual block, we hypothesized that it may aid in the rapid increase in BIS values by the accelerating the wash-out of the inhalational anaesthetics.

We aimed to compare the effects of sugammadex and neostigmine on BIS and awakening time after sevoflurane anaesthesia. The primary outcome of the study was the increase in BIS values and decrease in awakening time after sugammadex administration. The secondary outcome was the identification of a possible relationship between BIS values and the end inspiratory and end expiratory sevoflurane concentrations.

Methods

This prospective randomized controlled study was approved by the local ethics committee (B104İSM4340029/1009/89; 13/11/2012. Marmara University School of Medicine Ethical Committee). All patients provided written informed consent. A total of 100 consecutive patients with ASA classification I-II, aged 18-65 years, who were planned to undergo minor or moderate surgery lasting 1-3 hours, with neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia were enrolled in the study. Figure 1 demonstrated the CONSORT flow-diagram. The inclusion criteria were as follows: patients with no clinically manifestation of infections; no history alcohol or drug abuse, no contraindication to administration of atropine sulphate, neostigmine and sugammadex, and patients who underwent moderate (such as extremity surgeries other than tumor resections) and minor (such as varicose vein surgery, varicocele, ureteroscopy) surgeries. The excluding

criteria were no written informed consent, history of respiratory or cardiac arrest, cerebral hemorrhage, cerebral infarct or ischemic events during the procedure, allergy to drugs used in the study (atropine sulphate, neostigmine or sugammadex) and operative time >3 hours. All data were collected from a single center, Anesthesiology and Reanimation Department of the Marmara university.

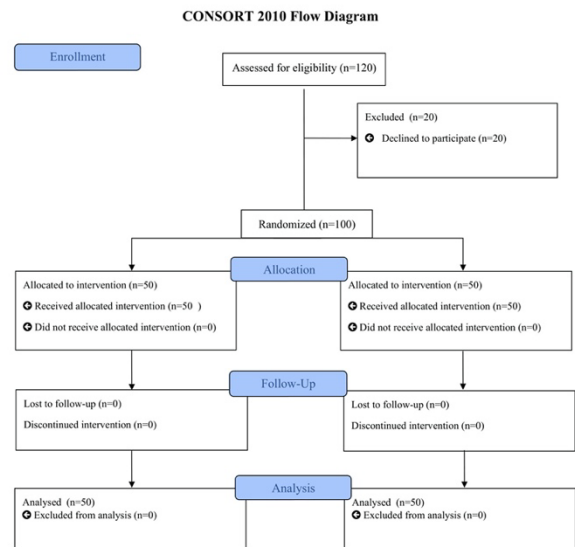


Figure 1. CONSORT flow-diagram.

Patients were randomized into two groups (n = 50) according to the administered reversal agent: sugammadex (Group S) and neostigmine (Group N). Sequentially numbered, sealed, opaque envelopes were used for randomization. All patients were premedicated with midazolam 3 mg intramuscularly, 45 minutes before the operation. Anesthesia was induced with intravenous thiopental sodium (5 mg/kg). After recording the basal train-of-four ratio (TOF%), rocuronium bromide (0.6 mg/kg) was intravenously administered for muscle relaxation. When TOF was zero, the patients were intubated orotracheally. Heart rate (HR), noninvasive mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂), BIS (Bispectral Index Monitor Covidien, Dublin, Ireland) and TOF (TOF-Watch Organon, Ireland) values in all groups were recorded with 10-minutes intervals. Sevoflurane concentration was adjusted to maintain BIS values at 40-60. Patients were ventilated with a mixture of oxygen (40%) and nitrous oxide (60%). No additional neuromuscular blocking agent was administered within the last 45 minutes of the surgery. At the end of surgery, sugammadex (2 mg/kg) or neostigmine (0.03 mg/kg) were administered intravenously in Group S and N, respectively. Sevoflurane vaporizer was switched off, the mixture of oxygen and nitrous oxide was discontinued, and patients were ventilated with oxygen (100%) manually. The injection time of the reversal agents was accepted as "time zero". TOF and BIS values in all groups and the fraction of inspired sevoflurane concentration (FiSEV) and postoperative end tidal sevoflurane (EtSEV)

concentration in subgroups were recorded with 1-minute intervals during the subsequent 10 minutes. When TOF reached to 0.90, the patients were extubated. Time to extubation, first response to painful stimulus, eye opening, spontaneous movement and response to verbal stimulus were recorded.

In Group N, if the HR reduced by ≥ 5 beats after the administration of neostigmine, atropine sulfate 0.5 mg was administered intravenously. All patients were observed for potential adverse effects, including bradycardia, bronchospasm, desaturation, and allergic reactions.

During the study implementing, at first 60 patients rapid clinical awakening and fast increase in TOF and BIS values were pointedly observed. The results of the interim statistical analysis on these patients demonstrated that sugammadex provided faster clinical awakening time and faster increase in BIS values than neostigmine. We updated the study design and postoperative EtSEV and FiSEV values, as well as the difference between EtSEV and FiSEV were recorded for the remaining 40 patients were recorded with 1-minute intervals during the subsequent 10 minutes. These 40 patients were evaluated in two subgroups ($n = 20$) according to the administered reversal agent again: sugammadex (group S') and neostigmine (group N').

Table 1. Demographic data of groups.

	Group N n=50	Group S n=50	p
Age (years)	41,46 \pm 11,20	38,90 \pm 12,15	0,28
Gender			
Male	25 (%50)	25 (%50)	1
Female	25 (%50)	25 (%50)	1
Weight (kg)	76,88 \pm 13,52	73,24 \pm 13,26	0,18
Surgery time (min)	69,90 \pm 33,19	72,20 \pm 36,24	0,74
Anesthesia time (min)	89,20 \pm 35,73	95,10 \pm 40,06	0,44
Total rocuronium dose (mg)	52,14 \pm 14,08	51,70 \pm 14,41	0,88
Extubation time (sec)	191,28 \pm 109,69	76,12 \pm 54,64	<0,001*
First response to painful stimulus (sec)	355,98 \pm 147,80	211,22 \pm 90,61	<0,001*
Eye opening after extubation (sec)	654,42 \pm 192,98	414,12 \pm 152,38	<0,001*
Response to verbal stimulus (sec)	969,86 \pm 294,85	608,44 \pm 158,22	<0,001*
Spontaneous movement (sec)	691,74 \pm 268,97	348,02 \pm 128,96	<0,001*

p<0,001, Min: Minutes. Sec: Seconds

The postoperative TOF values recorded for 10 minutes were statistically higher in Group S than they were in Group N at all time points, except at 0, 8 and 9 min. Postoperative TOF values in Group S were 90% higher than those of Group N at 1 min and 4 min (Table 2). Intraoperative MAP, HR, SpO₂, BIS and TOF values were not statistically different between Group S and N at any measurement time point ($p < 0.05$). The baseline and postoperative 0-minute BIS values were similar in both groups, whereas the subsequent values were higher in Group S than they in Group N ($p < 0.05$) (Figure 2).

In 90- and 20-s postoperative EtSEV was significantly lower in Group S' than it was in Group N'. There was no significance difference at other time points

Statistical Analysis

Student's t-test was used to compare statistical significance between two sample means. Chi-square (χ^2) test was used to compare categorical variables. Repeated measures analysis of variance was used to compare timely changes in parameters in groups and between groups. Statistical significant was set at $p < 0.05$.

The sample size was calculated based on data from a similar study¹ where the BIS value increased significantly, compared to baseline values, after injection of the reversal agent. The difference in increase in the BIS values with the other agent (7.1 ± 7.5 versus 2.2 ± 3.4) was considered significant. Accordingly, the minimum sample size required was calculated as 74 ($n = 37$ in each group), at an alpha of 0.05 with 80% power. To account for a high possible drop-out rate, a total of 100 patients were included in the study.

Results

There was no statistically significant difference in the demographic data between Group S and N ($p < 0.05$). The operative and anesthesia time and the total amount of rocuronium bromide administered was similar in both groups (Table 1).

(Figure 3). EtSEV was completely cleared at 180 s and 240 s in the Groups S' and N', respectively (Figure 4).

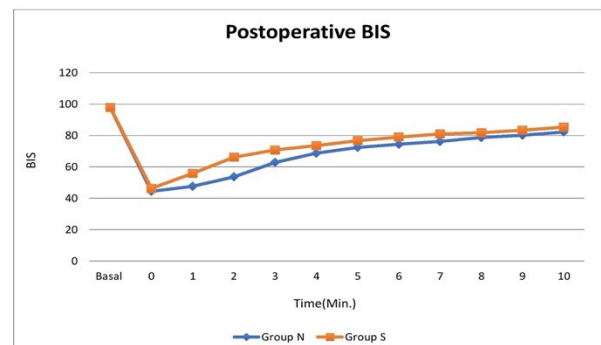
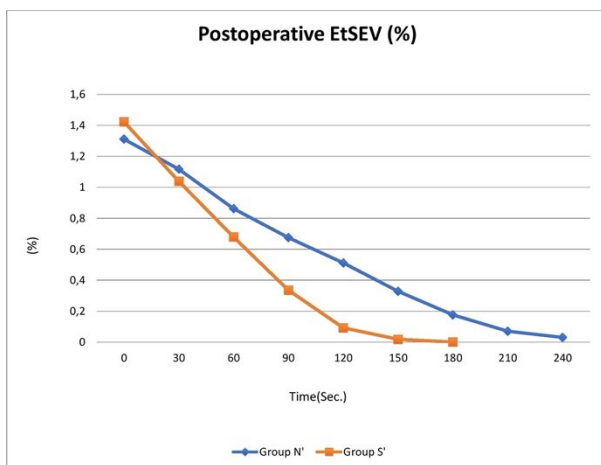
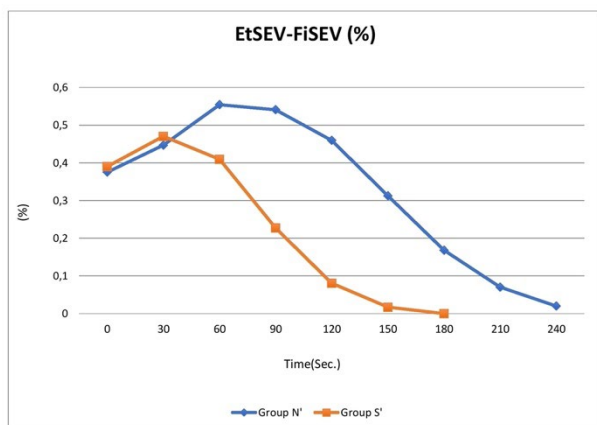


Figure 2. Postoperative BIS values. Min: Minutes

Table 2. Comparison of median postoperative TOF measurements.

	Group N (n=50)	Group S (n=50)	p
Basal TOF	113.30 ±18.27	115.06 ±18.26	0.63
Postoperative			
0. Minute	54.46 ±30.81	62,20 ±23,77	0.16
1. Minute	65.12 ±28.87	94.48 ±18.88	<0.001*
2. Minute	78.00 ±24.45	106.50 ±17.16	<0.001*
3. Minute	88.68 ±24.35	117.82 ±18.04	<0.001*
4. Minute	99.08 ±21.98	121.98 ±19.76	<0.001*
5. Minute	106.84 ±21.18	120.66 ±17.78	0.001*
6. Minute	106.78 ±16.21	119.40 ±15.77	<0.001*
7. Minute	108.38 ±16.45	121.86 ±17.21	<0.001*
8. Minute	113.34 ±19.29	120.18 ±17.74	0.07
9. Minute	114.44 ±19.40	119.48 ±15.51	0.16
10. Minute	115.63 ±19.89	121.72 ±14.10	0.08

(*: p<0,001)

**Figure 3.** Postoperative EtSEV concentration (%). Sec: Seconds. EtSEV: End-tidal Sevoflurane.**Figure 4.** Postoperative EtSEV minus FiSEV concentration (%). Sec: Second. EtSEV: End-tidal sevoflurane. FiSEV: Fraction of inspiratory sevoflurane.

In Group S, extubation, first response to painful stimulus, eye opening, spontaneous movement, and response to verbal stimulus times were significantly lower than in Group N ($p < 0.001$).

All patients' HR reduced by ≥ 5 beats after the administration of neostigmine in Group N, were received atropine sulfate 0.5 mg intravenously. All patients in Group N received. In Group S, no adverse effect was observed.

At the end of the surgery, patients were ventilated manually and were observed for vital signs. All patients had begun to respire spontaneously and no patients had desaturated.

Discussion

The present study showed that the reversal of neuromuscular blockade with sugammadex results in enhanced clinical awakening. This was confirmed by the quicker increase in BIS values in Group S than in Group N. These effects may be associated with the quick and powerful return of respiratory efforts, resulting in faster elimination of the inhalational agents. The BIS monitor has two components: electroencephalography and EMG. EMG measures the activity of the frontalis muscle and interferes with BIS signal, thereby influencing the BIS calculation. For example, an increase in muscle tone will cause an increase in EMG activity and BIS value. Neuromuscular blocking agents do not provide amnesia and analgesia⁷; however, some clinical trials have demonstrated that these agents could decrease BIS.⁶⁻⁸ Therefore, we hypothesized that administration of any reversal agent could increase the BIS values to some degree. Anticholinesterase agents, such as physostigmine and neostigmine, reportedly induce clinical arousal via different mechanisms.⁹ Physostigmine can cross the blood-brain barrier and induce some degree of arousal via a central cholinergic transmission.¹⁰ In contrast, neostigmine cannot cross the blood-brain barrier; it stimulates the brain arousal centers via the afferentation theory.¹⁰ In this theory, afferent signals arising from the muscle stretch receptors play an important role.¹⁰ This theory is also applicable to sugammadex; its particular mechanism of action makes reversing muscle block quicker than by neostigmine. Dahaba et al.⁶ reported that in patients with high EMG activity, both sugammadex and neostigmine were associated with a significant rise in BIS values, under propofol-remifentanil anaesthesia. Because the administration of propofol-remifentanil infusions was not discontinued at the time of reversal, they concluded that the rise in BIS values was related to increased EMG

activity and not to the arousal itself.^{6,11} They suggested to take into consideration EMG activity reappearance after administration of the reversal agents.⁶ Studies on the effects of sugammadex on BIS and clinical arousal are limited. Furthermore, they focused on the effects of reversal agents on BIS under intravenous, rather than inhalational, anaesthesia. Therefore, we compared the effects of sugammadex and neostigmine on the BIS values and awakening time after sevoflurane anaesthesia.

Rapid clinical awakening and fast increases in TOF and BIS values were subjectively observed in the first 60 patients during the study period. The interim statistical analysis results demonstrated that sugammadex provided faster clinical awakening and increase in BIS values than neostigmine did. For the remaining 40 patients, the postoperative EtSEV and FiSEV values and the difference between them were also recorded and analysed. The results confirmed the rapid recovery of muscle activity due to accelerated anaesthetic gas elimination. After sugammadex administration, the EtSEV in Group S' reached zero faster than it did in Group N' (240 vs. 180 s), implying a quicker wash-out of sevoflurane in group S'. The quick wash-out theory was also supported by the lower postoperative FiSEV values in Group S' than in Group N' (90 s vs. 120 s) after the discontinuation of the anaesthetic gas. Effective ventilation is an important factor in the reversal of the effects of volatile anaesthetic agents. This phenomenon may be explained by the faster return of muscle activity with sugammadex due to its particular mechanism of action. Anaesthetic agent elimination in Group S' may have been facilitated by the effective ventilation, resulting in the difference between the two groups. In our study, sevoflurane was discontinued at the end of the surgery to allow for the comparison of the net effects of sugammadex and neostigmine on BIS.

Sugammadex provides faster neuromuscular recovery than neostigmine.¹² However, in one study, sugammadex and neostigmine effectively and comparably reversed a rocuronium-induced shallow block in 2 min at a TOF of 0.5. In our study, although there was no significant difference in the immediate postoperative TOF values between the study groups, the time to reach a TOF of 0.9 was faster with sugammadex than with neostigmine (1 min vs. 4 min). This may be attributed to the administration of clinically recommended doses, which were higher doses than that used in the study by Schaller et al.¹³ (2 mg/kg vs. 0.22 mg/kg). Time-to first-response to painful stimulus, eye opening, and reaction to verbal stimulus were significantly shorter in patients administered sugammadex than in those administered neostigmine, demonstrating better clinical recovery characteristics with sugammadex. Moreover, administration of neostigmine after the total recovery from neuromuscular block decreases the upper airway expanding volume and activity of the diaphragm and genioglossus muscle due to negative pharyngeal pressure, causing impaired respiration.¹⁴⁻¹⁵ This was not the case in our study; the time-to-TOF \geq 0.9 was 4 min in

group N, implying that muscle activity was not completely recover, and thereby avoiding the negative effect of neostigmine.

This study had some limitations. One limitation was that the respiratory parameters, such as tidal volume, respiratory rate, and inspiratory to expiratory ratio, were not recorded after the administration of reversal agents. Furthermore, the EMG component was not taken into consideration in the evaluation of BIS values. Therefore, we could not demonstrate both the effects of increased sevoflurane wash-out and the reflection of muscle stimulation on BIS. Fast recovery time leads to early discharge from the OR, decreased complication rates, and increased patient satisfaction.¹⁶⁻¹⁷ Another limitation of the study was that we did not record the times spent in the recovery room because of various logistic issues of our center prevented the recording of time spent in the PACU.

The study also had its strengths. Increased elimination of the anesthetic gas from the respiratory system as a result of increased respiratory effort, the quick wash-out theory, was the proposed theory in the study. Sugammadex administration resulted in rapid clinical awakening and increase in BIS. Furthermore, the anesthesia used was opioid-free, excluding the possibility of opioid-related respiratory depression. Therefore, the effects of both sugammadex and neostigmine on awakening were more clearly studied. For example, in the study by Dahaba et al., remifentanyl infusion was continued for 10 min after the administration of the reversal agents, which may have interfered with the ventilation and awakening process.⁶ Eliminating the possibility of opioid-related respiratory depression, may affect the time spent in recovery room and PACU, and also the length of the hospital stay. This may help discharging the patient safely from PACU to ward. Apart from this, rapid awakening and stronger respiration may provide safer recovery especially in patients predicted muscle weakness. As mentioned in a recently published systematic review "Recent evidence indicates that sugammadex plays a role in accelerating postoperative recovery, specifically with regard to pulmonary functions".¹⁸ Further investigations are needed to determine the aforementioned issues.

In conclusion, sugammadex provides faster neuromuscular recovery than neostigmine and indirectly increases BIS values through eliminating inhalational anaesthetic agent. Anesthesia providers can prefer sugammadex to neostigmine for faster and safe postoperative recovery. Further investigations may determine the cost effectivity of sugammadex in faster postoperative recovery.

Compliance with Ethical Standards

Marmara University School of Medicine Ethical Committee approved this study (B104İSM4340029/1009/89; 13/11/2012). Informed consent was obtained from all participants.

Conflict of Interest

The author declares no conflicts of interest.

Author Contribution

All the authors equally contributed to this work.

Financial Disclosure

None




References

- Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007;104(3):575-581. doi: 10.1213/01.ane.0000244594.63318.fc
- Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19(4):947-xi. doi:10.1016/s0889-8537(01)80018-3.
- Kaskinoro, K. (2013). The Effects of Anesthetic Induced Loss of Consciousness on Quantitative Electroencephalogram, and Bispectral and Spectral Entropy Indices. Studies on Healthy Male. Publications of the University of Turku (D 1075). Retrieved from: <https://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-5425-4>.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1757-1763. doi:10.1016/S0140-6736(04)16300-9.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1097-1108. doi:10.1056/NEJMoa0707361
- Dahaba AA, Bornemann H, Hopfgartner E, et al. Effect of sugammadex or neostigmine neuromuscular block reversal on bispectral index monitoring of propofol/remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2012;108(4):602-606. doi:10.1093/bja/aer495
- Flood P. The importance of myorelaxants in anesthesia. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(3):322-327. doi: 10.1016/j.coph.2004.12.009
- Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B. Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth.* 2013;57(1):46-51. doi:10.4103/0019-5049.108562
- Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):742-747. doi:10.1093/bja/aei120.
- Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, Sharbrough FW. The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology.* 1994;80(2):392-401. doi:10.1097/00000542-199402000-00019.
- Aho AJ, Kamata K, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Kulkas A, Jäntti V. Elevated BIS and Entropy values after sugammadex or neostigmine: an electroencephalographic or electromyographic phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(4):465-473. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02647.x.
- Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg.* 2011;112(1):63-68. doi:10.1213/ANE.0b013e3181fd889.
- Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1054-1060. doi:10.1097/ALN.0b013e3181f4182a
- Murphy G., Boer H. D. D., Lars I. E., Miller R. D. Reversal (Antagonism) of Neuromuscular Blockade. In: Gropper M. A. (Ed.). *Miller's Anesthesia.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:849.
- Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86(4):836-847. doi:10.1097/00000542-199704000-00014.
- Bilen-Rosas G, Karanikolas M, Evers A, Avidan M. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality: are we convinced? *Anesthesiology.* 2006;104(1):204-206. doi:10.1097/00000542-200601000-00033.
- Gu X, Gao R, Li P, et al. Sugammadex enhances recovery after abdominal surgery in cancer patients: a real-world, observational study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12566-12574. doi:10.21037/apm-21-3398.
- Liu, HM., Yu, H., Zuo, YD. et al. Postoperative pulmonary complications after sugammadex reversal of neuromuscular blockade: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Anesthesiol* 23, 130 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02094-0>.

Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLUK ÇAĞI VASKÜLİTİ İLE TAKİPLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE KLİNİK İZLEMLERİ

DEMOGRAPHIC DATA AND CLINICAL FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CHILDHOOD VASCULITIS

 Kübra Uçak^{1*},  Nihal Şahin¹,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli Türkiye



ÖZ

Amaç: Vaskülitler, damar duvarlarının iltihaplanmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Vaskülitlerin çoğu belli büyüklükteki damarlarda inflamasyon yapar ve belirli hedef organlarda tutulum yaparlar. Bu çalışmada kliniğimizde vaskülit tanısı almış çocuk hastaların verilerini inceleyerek bölgemizdeki çocuk hekimlerinin bu konuda farkındalığını arttırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada vaskülit tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar incelendi. Vaskülit alt grupları, hastaların demografik verileri klinik bulguları ve tanı anındaki laboratuvar bulguları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 95 hastadan 78'i (%83) Henoch-Schönlein purpurası/Immunoglobulin A vaskülit (HSP/IgAV), 8'i (%8,4) Kawasaki hastalığı (KH), 6'sı (%6,4) Behçet Hastalığı (BH), 1'i (%1,1) eozinofilik granülomatöz polianjitis/Churg-Strauss sendromu ve 1'i (%1,1) de santral sinir sistemi (SSS) vaskülit tanısı aldı. Yaş aralıklarına göre dağılımına bakıldığında; KH bebeklik ve oyun çocuğu döneminde daha sıkken BH sıklığı ergenlik döneminde artmaktaydı. Ancak IgAV bebeklik dönemi hariç her yaş grubunda en sık görülen vaskülit türüydü.

Sonuç: Çocukluk çağı vaskülitlerinin klinik olarak tanınması oldukça güçtür ve bu konuda yapılmış epidemiyolojik çalışmalar oldukça yetersizdir. Sonuçlarımız bu hastalarla günlük pratiğinde karşılaşan çocuk hekimlerinin farkındalığını artırmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası/Immunoglobulin A vaskülit, Kawasaki hastalığı, Vaskülit

ABSTRACT

Objective: Vasculitides are distinguished by the inflammation of blood vessel walls. These conditions affect vessels of particular sizes and specific target organs. Herein, we aimed to increase the awareness of pediatricians concerning vasculitides by conducting a retrospective analysis of patients. **Methods:** We conducted an examination of individuals aged 0-18 years who had been diagnosed with vasculitis. Subgroups of vasculitis, demographic, clinical, and laboratory findings of patients were reviewed retrospectively.

Results: Among the 95 patients included in the study, Henoch-Schönlein purpura/Immunoglobulin A vasculitis (HSP/IgAV) was the predominant vasculitis, afflicting 78 (83%) of the patients. Kawasaki disease (KD) was identified in 8 patients (8.4%), while Behçet's Disease (BD) was diagnosed in 6 (6.4%). One patient (1.1%) presented with eosinophilic granulomatosis polyangiitis/Churg-Strauss syndrome. One patient (1.1%) was diagnosed with central nervous system vasculitis. In terms of age distribution, KD was more prevalent in infancy and early childhood while the incidence of BD rises during adolescence. However, IgAV emerged as the most common vasculitis type across all age groups, except for infancy.

Conclusion: The clinical diagnosis of vasculitis in children can be particularly challenging. Moreover, there is a notable lack of comprehensive epidemiological studies in this area. The outcomes of our study have the potential to augment the awareness of pediatricians who routinely care for children with vasculitis in their clinical practice.

Keywords: Henoch-Schönlein purpura/Immunoglobulin A vasculitis, Kawasaki disease, Vasculitis

Giriş

Vaskülitler damar duvarının inflamasyonu ile seyreden ve tutulan damar yapısına göre klinik bulgu veren heterojen bir grup hastalıktır.^{1,2} Vaskülitlerin çoğunda etiyoloji bilinmemektedir. Ancak genetik olarak yatkın bireylerde çevresel etkenlerle tetiklenen inflamatuvar bir durum olduğu düşünülmektedir.^{3,4} Bazı vaskülit formları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ortaya çıksa da, çocukluk ve yetişkin vaskülitleri arasında önemli farklılıklar vardır. Çocukları etkileyen vaskülitlerde klinik bulgular ve hastalığın ciddiyeti etkilenen kan damarının büyüklüğüne bağlıdır.^{1,2} Vaskülitlerin sınıflaması tutulan damar çapına göre yapılmaktadır. Vaskülitler 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen sınıflandırmaya göre; büyük damar vaskülitleri (Takayasu arteriti, büyük hücre arteriti), orta damar vaskülitleri (Poliarteritis nodoza [PAN], Kawasaki hastalığı [KH]), küçük damar vaskülitleri (Immunoglobulin A vaskülit, ANCA ilişkili vaskülitler ve immün kompleks ilişkili vaskülitler), değişken çapta damarları tutan vaskülitler (Behçet hastalığı ve Cogan sendromu), tek organ vaskülitleri (kutanöz lökostatik vaskülit, kutanöz arterit, birincil merkezi sinir sistemi vaskülitleri, izole aortit), sistemik hastalıkla ilişkili vaskülitler (Lupus vaskülit, romatoid vaskülit, sarcoid vaskülit) ve etyolojisi olası bilinen vaskülitler (Hepatit C virüsü ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit, ilaca bağlı ANCA ilişkili vaskülit) şeklinde sınıflanmaktadır.⁵

Çocukluk çağında en sık görülen vaskülitler Henoch-Schönlein purpurası/Immunoglobulin A vaskülit (HSP/IgAV) ve Kawasaki hastalığı (KH)'dir.^{1,2} Pediatrik vaskülitler çocukluk çağı romatizmal hastalıklarının %1-6'sını oluşturur.^{6,7} Ancak vaskülitlerin dağılımı farklı etnik gruplara göre değişir. Örneğin KH'nin yıllık insidansı Japonya'da 100,000 çocukta 4,9 iken beyaz ırkta bu oran 1,9'dur.⁶

Bu çalışmada kliniğimizde vaskülit tanısı almış hastaların klinik bulguları ve demografik verilerini inceleyerek bölgemizdeki çocuk hekimlerinin bu konuda farkındalığını arttırmayı, erken tanı ve tedavi için literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmamızda Haziran 2022-Haziran 2023 arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran ve vaskülit tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar incelendi. Çalışmaya başlanmadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/11.20, 16.Haziran.2023).

Vaskülit tanılı hastaların verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak tarandı. Vaskülit alt grupları, hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik bulguları ve tanı anındaki laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca hastaların eşlik eden hastalıklarının olup olmadığı, kullandığı tedaviler ve tedavi sonrasında klinik durumları not edildi. Vaskülitlerin gruplandırılması 2012'de yapılan Uluslararası Chapel Hill Uzlaşma Konferansı

sonuçlarına göre yapıldı.⁵ Bu sınıflamaya göre, vaskülitler tutulan damar çaplarına göre büyük, orta ve küçük olarak ayrıldı.

IgAV tanısı Ankara kriterlerine göre belirlendi.⁸ Palpabl purpura varlığında, karın ağrısı, biyopside IgA depositi, artrit veya artralji ve renal tutulum bulgularından birinin olması durumunda o hasta IgAV olarak tanılandırıldı.⁸

KH tanısı, en az beş gün süren ateş varlığında; vezikül dışı polimorf eritematöz döküntü, bilateral pürülan olmayan konjunktivit, oral mukoza ve dudaklarda değişiklikler (yaygın orofarengiyal hiperemi, çilek dil, dudak şişliği, dudakta fissürler gibi), ekstremitelerde değişiklikler (başlangıçta avuç içinde ve ayak tabanında eritem ve ödem, subakut dönemde parmak ucu ve perianal bölgede soyulmalar) ve tek taraflı, 1.5 cm'den büyük servikal lenfadenopati bulgularının en az dördünün olması ile belirlendi.⁹

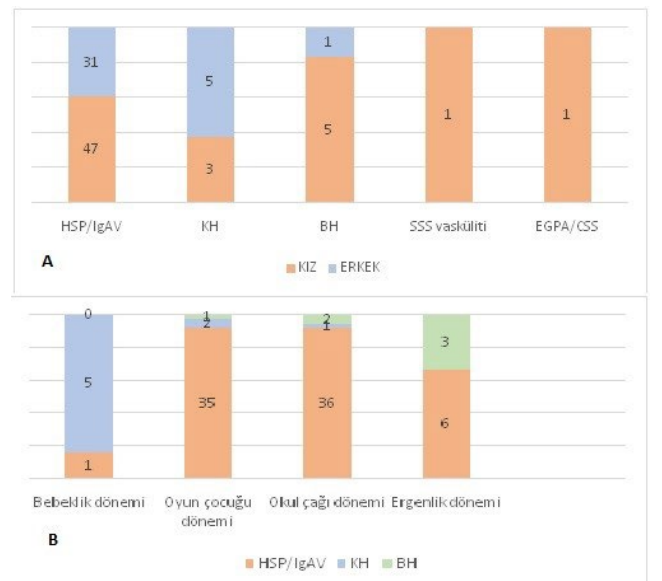
Behçet Hastalığı'nın tanısı pediatrik BH sınıflama kriterlerine göre konuldu.¹⁰ Oral aft, genital aft, cilt bulguları üveit, sinir sistemi tutulumu, damar tutulumu bulgularından en az üçüne sahip hastalar BH olarak sınıflandı.¹⁰

Eozinofilik granülomatöz polianjitis (Churg-Strauss sendromu) (EGPA/CSS) tanısı ise Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre belirlendi.¹¹ Astım, eozinofili, alerji hikayesi, nöropati, pulmoner infiltrasyon, paranasal sinüs anormalliyi ve damar dışı eozinofili bulgularının en az dördünün olması durumunda hastalar EGPA kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Kategorik değişkenler frekans tabloları ile, sayısal değişkenler ise normal dağılıma uymadıkları için ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu.

Bulgular



Şekil 1. A) Vaskülit tanılı hastaların cinsiyet dağılımları B) Vaskülit tanılı hastaların yaşa göre dağılımları

Çalışmaya 95 hasta dahil edildi. Hastaların 78'i (%83) IgAV, 8'i (%8,4) KH, 6'sı (%6,4) BH, 1'i (%1,1) EGPA ve 1'i (%1,1) de santral sinir sistemi (SSS) vaskülitini tanıdı (Şekil 1). Tüm hastaların ortanca tanı yaşları 74 (5-220) aydı.

Hastaların 78'i IgAV tanısı aldı. Bu hastaların 47'si (%60,3) kız, 31'i (%39,7) erkekti. IgAV hastaların ortanca tanı yaşları 76 (19-197) aydı. Hastaların 47'sinde (%60,3) IgAV tanısı almadan dört hafta öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve 1 hastada ise akut gastroenterit geçirme hikayesi vardı. Hastaların başvuru mevsim dağılımlarına bakıldığında, 25'i (%32,1) ilkbahar, 25'i (%32,1) kış, 21'i (%26,8) sonbahar ve 7'si (%9) yaz mevsimiydi. Hastaların hepsinde (%100) purpura vardı, 3'ünde (%3,8) ek olarak büllöz purpurik döküntü mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 2. Her iki ayakta büllöz IgAV vaskülit döküntüsü

Hastaların 68'inde (%87,2) sadece alt ekstremitelerde, kalan 10 hastada (%12,8) ise hem alt hem üst ekstremitelerde döküntü vardı. Ayrıca dört (%5,1) hastada yüzde de tutulum vardı. Hastaların 53'ünde (%67,9) artralji, 39'unda (%50) artrit, 39'unda (%50) el ayak sırtında ödem, 3'ünde (%3,8) skalpta ödem, 2'sinde (%2,6) miyalji, 2'sinde (%2,6) skrotal ödem vardı. Gastrointestinal tutulum 33 (%42,3) hastada mevcuttu. En sık bulgu karın ağrısıydı (n=32, %41), sonrasında sırasıyla bulantı ve kusma (n= 12, %15,4) idi. Ultrasonografik incelemede 3 (%3,8) hastada bağırsak duvar ödemi ve 1 (%1,3) hastada da ise invajinasyon saptandı. Bir (%1,3) hastada hematekezya görüldü. Renal tutulum 8 (%10,3) hastada saptandı. Bu hastaların; 4'ünde mikroskopik hematüri, 2'sinde hipertansiyon, 2'sinde non-nefrotik düzeyde proteinüri ve 1'inde nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; ortanca beyaz küre sayıları 11150 (4720-33110)/mm³, hemoglobin 12,1 (10,1-15,3) mg/dL, trombosit sayısı 381000 (227000-782000)/mm³ ve C-reaktif protein düzeyi 7,68 (0,5-75) mg/L'di.

KH tanılı hastalar incelendiğinde 3'ü (%37,5) kız 5'i (%67,5) erkekti. Hastaların ortanca tanı yaşları 15 (5-79) aydı. Hastaların 7'sinde (%87,5) KH tanısı almadan dört hafta öncesinde ÜSYE ve 1'inde (%12,5) akut gastroenterit geçirme hikayesi vardı. Hastaların 4'ü (%50) ilkbahar, 2'si (%25) yaz, 1'i (%12,5) sonbahar ve 1'i (%12,5) kış

mevsiminde başvurmuştu. Hastaların 6'sında (%75) döküntü, 5'inde (%62,5) pürülan olmayan konjonktivit, 4'ünde (%50) mukozal tutulum, 4'ünde (%50) el ve ayakta ödem ve 4'ünde (%50) servikal lenfadenopati vardı. Hastaların 5'i klasik KH kriterlerini karşılarken, kalan 3'ü inkompletti. İnkomplet hastaların 1'inde koroner arter dilatasyonu vardı, diğer 2'si ise destekleyici laboratuvar bulguları ile tanı almıştı.

BH tanısı alan 6 hastanın 5'i (%83,3) kız, 1'i (%16,7) erkekti. Ortanca yaşları 136 (47-220) aydı. Klinik bulgular incelendiğinde; hepsinde (%100) oral aft, 5'inde (%83,3) genital aft, 3'ünde (%50) psödofolikülit, 1'inde (%16,3) üveit vardı. Hastaların hiçbirinde nörolojik ve vasküler tutulum yoktu. Paterji testi tüm hastalarda negatifti. Hastaların 3'ünde (%50) pozitif aile hikayesi vardı.

Lökoklastik vaskülit döküntü ile başvuran 16 yaşında kız hasta, dirençli astım öyküsünün olması, kanda ve dokuda eozinofili bulunması ve pANCA pozitifliği ile EGPA tanısı aldı.

On bir yaşında kız hasta ise konuşamama, sağ kolda güçsüzlük nedeni ile çekilen kranial anjiyografi ile primer progresif santral sinir sistemi vaskülitini tanıdı.

Tartışma

Primer çocukluk çağı vaskülitini tanıyan 95 hastanın incelendiği bu çalışmada en sık vaskülit tipinin /IgAV, sonrasında sırasıyla KH ve BH olduğu görüldü. Hastalıkların görülme sıklıkları ülkelere, etnik kökenlere ve coğrafik bölgelere göre değişebilmektedir. Örneğin KH ve Takayasu arteriti Japon ırkında, granümatöz polianjitis ise Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sıktır.¹² Ülkemizde çocukluk çağı vaskülitlerine yönelik yapılmış epidemiyolojik çalışmalar oldukça yetersizdir. Özen ve ark.'ın.¹³ 2007 yılında yaptıkları ulusal çalışmada en sık çocukluk çağı vaskülitinin IgAV olduğu, bunu sırasıyla KH, poliarteritis nodosa (PAN), BH, Takayasu arteriti ve granümatöz polianjitisin izlediği bildirilmiştir. Çalışmamızda daha önceki verilerin aksine üçüncü en sık vaskülit tipinin BH olduğu görüldü. Hastalık sıklıkları etnik kökene göre değişebildiği gibi zaman içerisinde de değişebilmektedir. Örneğin, ülkemizde PAN sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada; 2010 yılından sonra PAN tanısı sıklığının belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir.¹⁴ Bu durum; patogeneizde sorumlu tutulan hepatit B enfeksiyonunun prevalansının azalmasına, PAN ile yakın ilişkili olan ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığında inflamasyonun etkili kontrolüne ve PAN'a benzer bulgular ile gelen bazı hastaların aslında adenoazin deaminaz 2 (ADA2) eksikliğine sahip olduğunun anlaşılmasına bağlanmaktadır. ADA2 eksikliği tek gen kalıtmalı bir hastalık olup, tıpkı PAN'a benzeyen vasküler tutulum ile karşımıza çıkabilir.¹ Yine aynı çalışmada daha önce PAN tanısı almış 9 hastanın aslında ADA2 eksikliği olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda PAN sıklığının yerini BH alması yukarıda sayılan nedenlere bağlı olabilir. Ayrıca, ülkemiz eski tarihi İpek Yolu'nda yer almakta olup, bu coğrafyada BH sıklığı Avrupa'ya göre daha fazladır.¹⁶

Hastalıkların dağılımı tanı yaşlarına göre de değişebilmektedir. Örneğin IgAV hastalarının %90'ı 10 yaşından önce bulgu verirken, ortalama tanı yaşı 6'dır.¹⁵ KH en sık 6 ay-5 yaş aralığında görülürken; çocukluk çağında BH ortalama tanı yaşı genellikle 11 yaşır.¹⁶ BH her ne kadar 20'li yaşlarda sıklıkla karşımıza çıksa da, hastaların %5-10'u çocukluk çağında bulgu verir.¹⁶ Bizim çalışmamızda da IgAV tanılı hastaların ortalama yaşları 76 ay (6,3 yıl), KH tanılı hastaların 15 ay (1,3 yıl) ve BH tanılı hastaların ise ortalama yaşı 136 aydı (11,5 yıl). Benzer şekilde çalışmamızda da KH bebeklik ve oyun çocuğu döneminde sıkken BH sıklığı ergenlik döneminde artmaktaydı. Ancak IgAV bebeklik dönemi hariç her yaş grubunda en sık görülen vaskülit.

IgAV çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir. Mevsimsel fark gösterse de her mevsimde karşımıza çıkabilir.¹⁷ Hastalığın en tipik bulgusu palpabl purpuradır. Tipik olarak alt ekstremitelerde görülse de tüm vücutta lezyonlar saptanabilir.¹⁸ Gastrointestinal tutulumu sıklığı %40 ile %80 arasında değişmektedir. Genellikle karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, kanlı dışkılama (meleno, hematemez) gibi semptomlarla karşımıza gelir. Renal tutulum hastaların %40-%50'sinde görülmektedir.¹⁵ En yaygın olarak mikroskobik hematüri, daha sonrasında mikroskobik proteinüri görülse de, nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon, nefrit, renal yetmezlik bulgularıyla da hasta karşımıza gelebilir. Renal tutulum hastalığın ilk iki yılında ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastalığın akut fazındaki takibinin yanı sıra uzun dönem izlemi de önemlidir.^{15, 17} Bizim çalışmamızda da; hastalarımızın hepsinde purpura, yarısından fazlasında artralji, yarısında artrit ve el, ayak sırtında ödem, %5'inden azında skalpta ödem, miyalji ve skrotal ödem vardı. Eklem tutulumundan sonra yaklaşık %40'ında üçüncü sıklıkta gastrointestinal tutulum mevcuttu. Renal tutulum ise yaklaşık %10'unda saptandı. Renal tutulum dört hastada mikroskopik hematüri, ikisinde hipertansiyon, ikisinde nefritik düzeyde proteinüri ve birinde nefrotik düzeyde proteinüri şeklindeydi.

Toplumumuzda ikinci sıklıkla görülen vaskülit KH'dir. Klasik olarak; KH beş gün veya daha uzun süren ateş varlığında akla gelmelidir. Hastaların fizik muayenesinde; konjonktivit varlığı (bilateral pürülan olmayan), oral mukoza değişikliklerinin (dudaklarda eritem, dudaklarda çatlak görünüm, çilek dil), ekstremitelerde değişikliklerinin (el-ayakta ödem ya da soyulma), döküntü ve servikal lenfadenopatinin olup olmadığı dikkatli incelenmelidir. Ancak bu klasik bulguların yanı sıra meningeal inflamasyon bulguları, nöbet, yüz felci, akut karın, akut pankreatit, kolestatik sarılık, artrit, böbrek hasarı, zatürre gibi atipik klinik özelliklerinde hastalığa eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Ateş ile beraber dört klinik bulgunun varlığında hastalığın tanısı koymak zor değildir. Ancak bazı hastalar daha az klinik bulgu ile gelir. Bu durumda klinisyenlere laboratuvar bulguları yardımcıdır. Eritrosit sedimentasyon hızının 40 mm/saat veya C reaktif proteinin 3 mg/dL'den yüksek olduğu durumlarda, yaşa göre anemi, albümin düşüklüğü (≤ 3 g/dL), alanin aminotransferaz

yüksekliği, lökositoz ($\geq 15000/\text{mm}^3$), steril piyüri (≥ 10 lökosit/hpf) ve yedi günden kısa ateş süresine rağmen trombosit sayısını yüksekliği ($\geq 450000/\text{mm}^3$) gibi laboratuvar bulgularından üç ya da daha fazla olması KH tanısı için anlamlı kabul edilmektedir.¹⁸ Bizim çalışmamızda da hastaların %75'inde döküntü, %62,5'indepürülan olmayan konjonktivit, %50'inde mukozal tutulum, %50 el ve ayakta ödem ve servikal lenfadenopati vardı. Beş hasta komplet KH kriterlerini karşılarken, kalan üçü inkompletti. İnkomples hastaların birinde koroner arter dilatasyonu vardı, diğer ikisi ise destekleyici laboratuvar bulguları ile tanı almıştı.

BH tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler, cilt lezyonları, artrit, üveit, tromboflebit, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı semptom ve bulgularla gelebilir.¹⁸ En sık bulgu oral aft olsa da sadece oral aft varlığı tanı koymak için yetersizdir. Ülkemizde BH tanılı 225 çocukla yapılan küme çalışmasında hastaların %81,7'sinde ilk bulgunun oral aft olduğu ve izlemde hastaların %99,1'inde oral aft görüldüğü bildirilmiştir.¹⁹ Tekrarlayan oral aft varlığında hastalar BH bulguları açısından dikkatli sorgulanmalıdır. Bizim çalışmamızda da hepsinde oral aft, %83,3'ünde genital aft, %50'inde psödofolikülit, %16,3'ünde üveit vardı.

Sık görülen vaskülitler dışında nadir vaskülit tipleri de mevcuttur. Bu hastalıkların tanısını koyabilmek için öncelikle farkındalık olması gerekmektedir. Her vaskülitin kendine özgü bulguları olsa da odağı bilinmeyen ateş, kilo kaybı, kronik yorgunluk, ürtiker, livedo retikülaris, palpabl purpura, nodül, ülser, nekroz gibi cilt lezyonları, başka nedenle açıklanamayan miyalji, artrit ya da artralji, hipertansiyon, yumuşak doku ödemi gibi klinik bulguların varlığında ayırıcı tanıda muhakkak vaskülitler akılda tutulmalıdır. Vaskülitlere özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak ANCA pozitifliği, akut faz yüksekliği, idrar sedimentinde ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir.²⁰ Bu çalışmamızda da lökoklastik vaskülit döküntüsü ile başvuran 16 yaşındaki kız hastaya dirençli astım öyküsünün olması, kanda ve dokuda eozinofili bulunması ve pANCA pozitifliği ile EGPA/CSS tanısı ve 11 yaşındaki bir kız hastaya da konuşamama, sağ kolda güçsüzlük nedeni ile çekilen kranial anjiyografi sonucunda primer progresif santral sinir sistemi vaskülit tanısı konuldu.

Çalışmamızın tek merkezli ve geriye dönük olması hasta sayısı açısından kısıtlılık yaratmaktaydı. Fakat kliniğimizin Kuzey Marmara bölge hastanesi olması nedeniyle yaptığımız çalışmanın literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; 95 hastanın incelendiği bu çalışmada en sık vaskülit tipinin IgAV, sonrasında sırasıyla KH ve BH olduğu görüldü. Kliniğimiz Doğu Marmara Bölgesi'nde referans merkez olarak çalışmaktadır. Bu nedenle tecrübemizin paylaşılması bu hastalarla günlük pratiğinde karşılaşan çocuk hekimlerinin bir yol haritası çizmelerine yardımcı olabilir.

Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/11.20, 16.Haziran.2023).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı esnasında ortak çalışmıştır.








Kaynaklar

1. Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant*. Apr 2015;30 Suppl 1:i94-103. doi:10.1093/ndt/gfu393
2. Demir S, Sonmez HE, Ozen S. Vasculitis: Decade in Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(1):14-22. doi:10.2174/1573397114666180726093731
3. Trindade TS, Morais CG, Maia A, Rodrigues M, Brito I. Demographic and clinical features of pediatric vasculitis: a single-center study. *ARP Rheumatol*. 2023;2(1):30-40.
4. Cannon L, Wu EY. Recent Advances in Pediatric Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 2021;47(4):781-796. doi:10.1016/j.rdc.2021.07.007
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. Jan 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
6. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol*. Nov 1996;23(11):1981-1987.
7. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group*. *J Rheumatol*. 1996;23(11):1968-1974.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-2771. doi:10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78
10. Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):958-964. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208491
11. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-1100. doi:10.1002/art.1780330806
12. Ross E, Petty DAC. Vasculitis and Its Classification. In: Ross E, Petty RML, Carol B, Lindsley, Lucy R, Wedderburn, ed. *TEXTBOOK OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGY, SEVENTH EDITION*. Vol 4. Philadelphia: Elsevier; 2016:448-451
13. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):196-200. doi:10.1007/s10067-006-0266-6
14. Sonmez HE, Armagan B, Ayan G, et al. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 117(2):52-56.
15. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schonlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(4):265-276. doi:10.2174/1573396316666200508104708
16. Ozen S, Eroglu FK. Pediatric-onset Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):636-642. doi:10.1097/BOR.0b013e328363ea8b
17. Karadag SG, Tanatar A, Sonmez HE, et al. The clinical spectrum of Henoch-Schonlein purpura in children: a single-center study.1 *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1707-1714. doi:10.1007/s10067-019-04460-1
18. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr*. 2019;7:257. doi:10.3389/fped.2019.00257
19. Demir F, Sonmez HE, Baglan E, et al. Cluster analysis of paediatric Behcet's disease: Data from The Pediatric Rheumatology Academy-Research Group. *Mod Rheumatol*. 2023;33(3):574-578. doi:10.1093/mr/roac044
20. Sönmez HE, Bilginer Y, Özen S. Systemic Vasculitis in Adolescence and Young Adulthood. İçinde: McDonagh Janet E, Tattersall Rachel S, ed. *Adolescent and Young Adult Rheumatology In Clinical Practice*. 1. Baskı. Springer Nature, Switzerland, Inc; 2019:131-145

Research Article | Araştırma Makalesi

IS ONLY RESTING BLOOD PRESSURE MONITORING SUFFICIENT IN OBESE HYPERTENSIVE INDIVIDUALS?

OBEZ HİPERTANSİF HASTALARDA SADECE İSTİRAHAT KAN BASINCI İLE TAKİP YETERLİ Mİ?

 Mahmut Esat Elbistan¹,   Hakan Ozer^{2*},  İsmail Baloglu³,  Yasin Ozturk³,  Mehmet Akif Duzenli⁴,  Halil Zeki Tonbul³

¹Department of Endocrinology and Metabolism Disease, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye. ²Department of Nephrology, University of Health Sciences, Konya City Hospital, Konya, Türkiye. ³Department of Nephrology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye. ⁴Department of Cardiology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: Both intraday blood pressure changes and blood pressure response to exercise differ in obese and non-obese individuals. Blood pressure changes in exercise pose an increased risk for cardiovascular events independent of resting blood pressure. In this study, we evaluated the effect of exercise on blood pressure variability in obese and non-obese hypertensive (HT) individuals whose resting blood pressures were within normal ranges with medical treatment.

Methods: This retrospective study included 30 obese and non-obese (total 60) patients, each undergoing 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24h ABPM) and Bruce protocol exercise testing. All patients' mean resting blood pressures at 24h ABPM were within the normal range. The two groups' blood pressure changes in the exertion test were compared.

Results: Systolic and diastolic blood pressure increases were higher in obese than in non-obese at all three levels of the exercise test. Although it varies according to the stages of the exercise test, the increase in systolic blood pressure in obese was 1.3-2 times that of non-obese, and the increase in diastolic blood pressure was 2-2.5 times. When the factors associated with the blood pressure changes in the patients' exertion test were investigated, the BMI was correlated with the blood pressure changes in all 3 stages of the exercise test.

Conclusion: It seems that evaluation with resting blood pressure alone is insufficient in the follow-up of obese HT patients. Therefore, treatment strategies aimed at weight loss in patients should be an absolute and continuous part of blood pressure control with antihypertensives. In addition, exercise programs such as antihypertensive treatments should be determined individually for these patients.

Keywords: Hypertension, obesity, blood pressure change in exercise, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

Öz

Amaç: Obez bireylerde gün içi ve egzersize cevap olarak oluşan kan basıncı değişkenliği obez olmayan bireylere göre farklılık göstermektedir. Egzersiz sırasındaki kan basıncı değişiklikleri, istirahat kan basıncından bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar açısından artmış risk oluşturur. Bu çalışmada, medikal tedavi ile istirahat kan basıncı normal aralıklarda olan obez ve obez olmayan hipertansif (HT) bireylerde egzersizin kan basıncı değişkenliği üzerine etkisini değerlendirdik.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, her biri 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi (24s AKBM) ve Bruce protokolünde egzersiz testine tabi tutulan 60 hasta (30 obez ve 30 obez olmayan) dahil edildi. Tüm hastaların 24 saatlik AKBM'deki ortalama istirahat kan basınçları normal aralıktaydı. İki grubun efor testindeki kan basıncı değişiklikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Egzersiz testinin her üç düzeyinde de sistolik ve diyastolik kan basıncı artışları obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksekti. Egzersiz testinin aşamalarına göre değişimle birlikte obezlerde sistolik kan basıncındaki artış obez olmayanlara göre 1,3-2 kat, diyastolik kan basıncındaki artış ise 2-2,5 kattı. Hastaların efor testindeki kan basıncı değişiklikleriyle ilişkili faktörler incelendiğinde, VKI'nin egzersiz testinin her 3 aşamasında da kan basıncı değişiklikleriyle korele olduğu görüldü.

Sonuç: Obez HT hastalarının takibinde tek başına istirahat kan basıncı ile değerlendirmenin yetersiz olduğu görülmektedir. Bu nedenle hastalarda kilo kaybına yönelik tedavi stratejileri, antihipertansiflerle kan basıncı kontrolünün mutlak ve sürekli bir parçası olmalıdır. Ayrıca antihipertansif tedaviler gibi egzersiz programları da bu hastalarda bireyselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, obezite, egzersiz kan basıncı değişkenliği, 24-saat ambulatuvar kan basıncı monitoziyasyonu

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Hakan Ozer; Department of Nephrology, University of Health Sciences, Konya City Hospital, 42080, Konya, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (537) 259 62 51 e-mail/e-posta: hakanazer724@gmail.com

Submitted/Başvuru: 08.01.2024

Accepted/Kabul: 18.06.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

The prevalence of hypertension (HT) is approximately 25-30% and is a significant risk factor for cardiovascular diseases (CVD).¹ HT is the most common modifiable risk factor for death related to CVD.² Controlling blood pressure reduces CVD-related and all-cause mortality, and this positive effect is correlated with blood pressure reduction.³ HT is strongly and positively linked with visceral and ectopic fat.²

Obesity is defined as a body mass index (BMI) over 30 kg/m² and its prevalence is estimated to be approximately 15-20% worldwide.⁴ Obesity causes increases in blood pressure due to structural or functional changes in arterial/arteriolar vascular area resulting from increased sympathetic activation, tubular sodium reabsorption, RAS activation and sympathetic activity, and deterioration in endothelial function and baroreceptor activity.⁵ The prevalence of HT in non-obese individuals is 15%; in obese women and men, it is 38% and 42%, respectively.⁶ The risk of developing HT increases by 2.2 to 2.6 times in obese individuals.⁷ In the treatment of HT in obese patients, it is recommended to lose weight by increasing physical activity in addition to drug therapy.⁸

Moderate increases in blood pressure are expected during physical activity.¹¹ Studies show that individuals with higher blood pressure increases during exercise have higher cardiovascular-related mortality and morbidity, regardless of higher resting blood pressure averages.¹⁰⁻¹² An exaggerated blood pressure response during an acute exercise bout is defined as an increase in systolic or diastolic blood pressure of >10 mmHg per metabolic equivalent at any workload and is considered an indicator of increased cardiovascular risk.¹³ Evidence suggests that the arterial pressure response to exercise is exacerbated in obese individuals compared with normal-weight adults.¹³

This study aimed to investigate the effect of obesity on blood pressure variability during exercise in patients diagnosed with HT, all of which were regulated by medical treatment.

Methods

This is a retrospective study, and it was approved by Konya Necmettin Erbakan University's ethics committee with the number 2020-2798. The study included 60 patients, 30 obese and 30 non-obese, who underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and exercise stress tests between 01.01.2019 and 30.06.2020.

The inclusion and exclusion criteria were as follows. Inclusion criteria; 1) Between 30-60 years old, 2) Diagnosed with HT, 3) Having 24-h ABPM and exercise test (in Bruce protocol), 4) Average of 24h ABPM measurements below 130/80 mmHg. Exclusion criteria: 1) Not between 30-60 years of age, 2) BMI >35 kg/m² (as there will be a restriction in effort capacity and

compliance with the test will not be complete), 3) Patients with anemia, 4) Patients with heart failure, 5) Patients with chronic kidney failure, 6) Patients with hyperthyroidism or hypothyroidism, 7) patients with uncontrolled diabetes, 8) Using beta blockers, 9) History of an acute coronary syndrome in the last six months, 10) Not using medical therapy for blood pressure control or using more than two antihypertensive drugs.

The patients' personal and medical information was scanned from the hospital system. Concomitant disease information, height, weight, age, gender, drug status, serum urea, creatinine, sodium, potassium, fasting glucose, serum alanine aminotransferase, albumin, and hemoglobin values were recorded.

Patients were divided into two groups: obese with a BMI between 30 and 35 kg/m² and non-obese with a BMI below 30 kg/m². There were 30 patients in each group. Those with more than a 10% difference in nighttime blood pressure reduction compared to the mean daytime blood pressure were considered dippers, and those with less than a 10% difference were considered non-dippers. The blood pressure data of all patients before the exercise test, at all stages of the exercise test, and at 24h ABPM were evaluated. The blood pressure values of the patients subjected to equivalent exercise by applying the Bruce protocol on the treadmill were recorded as systole-1, diastole-1, etc., at each stage of the effort test. The difference between these values with resting was recorded as Δ systol-1, Δ diastole-1, etc.

Exercise Test

The standard Bruce protocol for the Exercise Test was applied to all patients, and the "GE-T2100" device was used. This protocol is a graded continuous test for maximal effort on a cycle ergometer or a treadmill. The workload at the beginning of the test is 25 W, and it increases with 25 W every 2 minutes up to the maximal voluntary capacity or until ventricular arrhythmias such as ventricular tachycardia or ventricular fibrillation occur. Continuous ECG and blood pressure measurements are obtained during the test.¹⁴ To compare our findings with the blood pressure values obtained from the bicycle ergometer test, used as an effort test in different studies, the matching table recommended in the 8th edition of the Exercise Test and Instruction Manual of ACSM was used.¹⁵

24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring

"Mobile Graph New Generation 24H ABPM Classic" was used for 24-h ABPM. Standard deviations of 24-hour ambulatory blood pressure measurements were used to compare blood pressure variability. This value was specified as SD₂₄.

Statistical Analysis

All statistics were done with SPSS 20 program. Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk, and skewness-kurtosis analyses were performed for the normal distribution. Parametric tests were applied to the variables found to be normally distributed by the

kurtosis-skewness analysis. Parameters without normal distribution were evaluated with nonparametric tests. The means and standard deviations of the data were calculated. Pearson and Spearman correlation analysis was performed for numerical variables. Student T-test and Mann-Whitney U test were used for the effect of obesity and gender difference. The chi-square test was used to compare the categorical variables between the obese and nonobese groups. The data were evaluated with a confidence interval of 95% and a $p < 0.05$ as significant.

Results

A total of 60 patients, 19 female and 41 male, were included in the study. The mean age of all patients was 50.2 ± 7.3 , and the mean BMI was 29.8 ± 4 kg/m². The patients were divided into two groups: obese and non-obese. There were 30 patients in each group. Demographic characteristics of the two groups, laboratory values, and results of 24h ABPM are given in Table 1. There was no difference between the two groups in both 24-h ABPM measurements and resting blood pressures at the beginning of the exercise test.

Table 1. Clinicopathological features of patients with CRC (n=50)

	Non-Obese Patients (n=30)	Obese Patients (n=30)	p Value
Age (years)	48.3±7.2	52.2±7	0.056
Gender (Male/Female)	21/9	20/10	0.781
BMI (kg/m ²)	26.3±2	33.5±1.38	0.001
Patients with Diabetes Mellitus	5	6	0.739
Urea (mg/dl)	31.8±15.3	27.5±5.6	0.392
Creatinine (mg/dl)	1±0.5	0.9±0.3	0.829
SGPT (U/L)	22±9.4	19.9±6	0.588
Sodium (mmol/L)	139.8±1.9	139±1.9	0.185
Potassium (mmol/L)	4.4±0.4	4.4±0.3	0.722
Blood Glucose (mg/dl)	120.2±56.2	121.5±46.2	0.880
Hemoglobin (g/dl)	15.3±1.6	15.1±1.2	0.372
Albumin (g/dl)	4.4±0.4	4.3±0.4	0.405
Resting Systolic BP (mm/Hg)	129.3±9	129.6±8.4	0.882
Resting Diastolic BP (mm/Hg)	84.7±11.8	79.8±7.7	0.061
24h ABPM Systolic (mm/Hg)	119±8.9	119.5±8.2	0.811
24h ABPM Diastolic (mm/Hg)	72.4±6.5	73±6.4	0.795

BMI: Body mass index, SGPT: Serum glutamate pyruvate transaminas, BP: Blood Pressure, ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring

In the study, exercise testing was performed on all patients using the Bruce protocol. When the change of blood pressure in all three stages of the exercise test was examined according to the initial blood pressures, the increases in systolic and diastolic blood pressure in all three stages of the exercise test were higher in obese individuals than in non-obese individuals (Table-2).

When the factors related to the blood pressure changes of the patients in the exercise test were investigated, BMI was found to be correlated with both the resting blood pressure and the blood pressure changes in all three stages of the exercise test (Figure 2).

Except for obese and non-obese patients, they were divided into two subgroups, dipper and non-dipper, according to the difference in blood pressure changes between day and night. The number of dippers and non-dipper patients was 10 and 20 in the obese group, respectively, and 8 and 22 in the non-obese group, and there was no significant difference between the two groups ($p=0.573$).

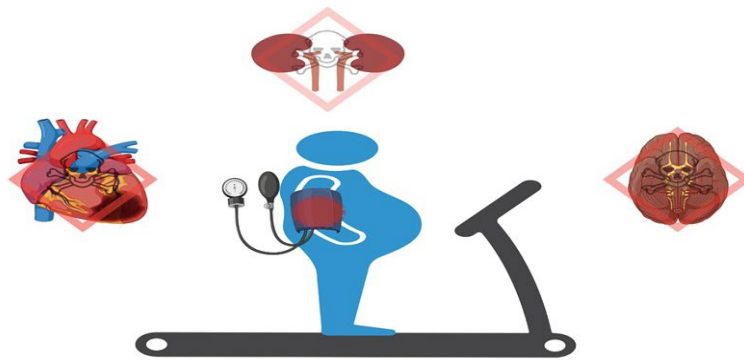
Discussion

In our study investigating the role of obesity in blood pressure changes during exercise in patients with regulated HT, we reached two significant results. First, while there was no difference between obese and non-obese individuals regarding intraday blood pressure changes at 24-h ABPM, there was a substantial increase in systolic and diastolic blood pressure in obese subjects during exercise. According to the exercise test levels, the increase in systolic blood pressure in obese individuals was 1.3-2 times that of non-obese individuals, and the increase in diastolic blood pressure was 2-2.5 times. Second, we found that BMI correlated with increased blood pressure during exercise.

Table 2. Blood pressure variability in all three stages of the exercise test

Parameters	Average		Average Difference (Obese vs Non-obese)	95% Confidence Interval		p Value
	Non-Obese Patients (n=30)	Obese Patients (n=30)				
Systolic-1	150.4±22	162.9±16.5	12.6	2.5	22.6	0.015
Diastolic-1	92.3±10.6	92.4±10.6	0.1	-5.4	5.6	0.971
ΔSystolic-1	19.9±15.3	34.9±15.5	14.9	7	22.9	0.000
ΔDiastolic-1	7.3±10.4	13±10.6	5.7	3.1	9.8	0.015
Systolic-2	160±21.3	171.2±17.4	11.2	1.2	21.2	0.03
Diastolic-2	95.2±11.9	96.5±11.3	1.4	-4.6	7.4	0.649
ΔSystolic-2	30±14.7	43.3±15.2	13.3	5.6	21	0.001
ΔDiastolic-2	10.7±11.9	17.3±11.8	6.6	0.45	12.7	0.036
Systolic-3	167.1±21.7	178.8±15.1	11.7	2.02	21.4	0.019
Diastolic-3	94±11.1	98.5±11.4	4.6	-1.2	10.4	0.12
ΔSystolic-3	37.2±17.6	49.2±12	12	4.2	19.8	0.003
ΔDiastolic-3	11.5±12	18.6±9.6	7	1.4	12.7	0.015

ΔSystolic-1=1. Stage systolic blood pressure – Resting systolic blood pressure
 ΔDiastolic-1=1. Stage diastolic blood pressure – Resting diastolic blood pressure
 ΔSystolic-2=2. Stage systolic blood pressure – Resting systolic blood pressure
 ΔDiastolic-2=2. Stage diastolic blood pressure – Resting diastolic blood pressure
 ΔSystolic-3=3. Stage systolic blood pressure – Resting systolic blood pressure
 ΔDiastolic-3=3. Stage diastolic blood pressure – Resting diastolic blood pressure



- Blood pressure increase during exercise is higher in obese than non-obese patients
- In obese, during exercise increasing of systolic blood pressure is ~2 times higher and diastolic ~2.5 times higher than non-obese
- BMI correlates with blood pressure increase during exercise
- Treatment strategies for weight loss in obese HT individuals must be an absolute and constant part of blood pressure control with antihypertensives, and exercise programs, like antihypertensive treatments, must be individualized.

Figure 1. Study Brief

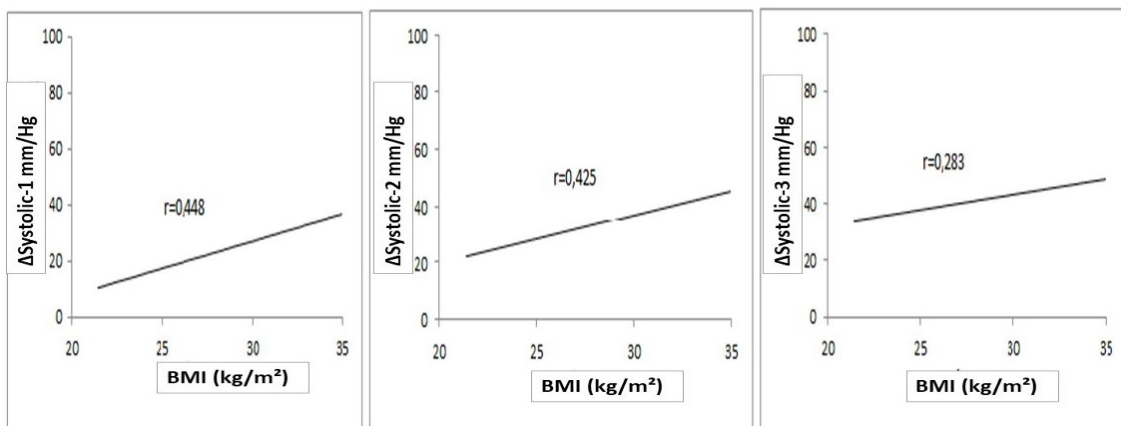


Figure 2. Correlation of exercise blood pressure variability with BMI

Physicians recommend that obese patients exercise frequently to provide more accessible and more successful blood pressure regulation and to promote weight loss. However, personalizing these exercises is unfortunately not part of daily practice. As is known, blood pressure rises during physical activity. Studies have shown that high resting blood pressure and high blood pressure variability, especially systolic blood pressure, in daily life or during physical activity are also associated with increased cardiovascular risk. The risk of death due to cerebral, renal, and cardiovascular causes increases in these patients.^{16,17}

There is an increased propensity for both HT and cardiovascular events in obesity. Evidence indicates that intraday blood pressure variability is more remarkable in obese individuals than in non-obese subjects.¹⁸ Our study showed no significant difference in intraday blood pressure variability between the two groups. We think this is because our patient group comprises patients who successfully regulate blood pressure with medical treatment. This is due to their sedentary lifestyle with limited physical activity. High resting blood pressure is among the important risk factors for blood pressure increases in response to exercise. Individuals with high resting blood pressure are expected to have higher blood pressure elevations during exercise.¹⁸ All the patients in our study were patients with regulated HT and did not use β -blocker group drugs that block the sympathetic nervous system. Therefore, it may be possible to attribute the difference in blood pressure changes during exercise between the two groups to metabolic events brought about by obesity.

We found that the increase in blood pressure during exercise was 1.5-2 times higher in obese patients than non-obese patients. Numerous studies have shown increased blood pressure during exercise in HT patients.¹⁹⁻²¹ Our study is valuable because it investigates changes in obese and non-obese patients whose blood pressure regulation is ensured and resting blood pressure is in the normal range. The number of studies examining the effect of obesity on exercise blood pressure variability is limited.²²⁻²⁴ Filipovski et al. evaluated BMI and exercise blood pressure variability in a subgroup analysis of their studies and found a difference between blood pressure variability as BMI increased. Still, there was no comparison between obese and non-obese individuals.²³ Thanassoulis et al. have shown that every 4.6 kg/m² increase in BMI causes a 3.3 mm/Hg increase in exercise systolic pressure.²⁴ Our study supports the literature, and the increase in systolic and diastolic blood pressure at all stages of the exercise test was correlated with BMI.

Increased sympathetic and RAS activation, impaired endothelial function, and baroreceptor activity in obese individuals predispose to increased blood pressure during exercise. In addition, structural and functional deteriorations in the arterial and arteriolar vascular areas contribute to the difficulty of hypertension regulation and the development of complications secondary to HT in these patients.^{5,26,27} Perivascular adiposity and

increased inflammatory adipokine activity in obese individuals predispose to vascular inflammation and endothelial dysfunction.^{26,27} In addition, increased vascular inflammation and subsequent vascular stiffness impair the activity and bioavailability of NO, causing increased endothelin-1 up-regulation in the vascular pathway. As a result, blood pressure regulation becomes more complex in obese individuals, especially when sympathetic activity and vascular contraction increase.

In the follow-up of HT patients, resting blood pressure measurements are generally taken as a basis. However, our study and other studies have shown no clear relationship between resting blood pressure and BMI.²⁸ There are no definitive recommendations on blood pressure variability in the hypertension guidelines, and the physiological limits of blood pressure variability are not clearly defined.²⁹ However, due to the relationship between blood pressure variability and mortality and end-organ damage, there are recommendations such as choosing antihypertensives that reduce blood pressure variability in the treatment of hypertension, administering drugs in divided doses, or using combined treatments³⁰. It is incomplete to evaluate HT patients with resting blood pressures only and to ignore that these patients have more blood pressure changes during exercise than non-obese individuals, thus facing an increased risk of cardiovascular events. For this reason, treatment strategies for weight loss in obese individuals must be an absolute and constant part of blood pressure control with antihypertensives, and exercise programs must be individualized. More extensive studies are needed to determine the physiological limits of increased blood pressure during exercise testing and the need for additional treatment in individuals with increased exercise blood pressure. Unfortunately, when obesity-related complications are mentioned, we mean only "unable to regulate resting blood pressure." Our study showed that blood pressure response to exercise was much higher in these patients than in non-obese individuals. In this patient group, blood pressure response to exercise may be considered when evaluating complications for surgical indications in treating obesity. The study's inadequacy of the variables that may affect blood pressure changes, such as smoking or hyperlipidemia, and the low number of patients are significant limitations.

Summary

- While resting blood pressure and intraday blood pressure changes in 24-h ABPM are similar in obese and non-obese patients, blood pressure increase during exercise may be higher in obese.
- According to the stages of the exercise test, the increase in systolic blood pressure in obese individuals was 1.3-2 times that of non-obese individuals and 2-2.5 times in diastolic, and BMI correlates with blood pressure increase during exercise.
- It is not sufficient to evaluate only resting blood pressure in the follow-up of HT patients.

Acknowledgement

We would like to thank all patients and healthy study participants.

Compliance with Ethical Standards

The ethics committee of Konya Necmettin Erbakan University approved this study with the number 2020-2798.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Author Contribution

MEE, HZT and MAD: Study idea, hypothesis, study design; MEE, HO, YO and IB: Material preparation, data collection and analysis; HO and IB: Writing the first draft of the article; HZT and MAD: Critical review of the article finalization and publication process.

Financial Disclosure

None

Data Availability Statement

If requested, the data can be shared with the readers.

References

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrology*. 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
- Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(12):1523-44. doi:10.1042/CS20210384
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;5:387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. doi:10.3389/fendo.2021.706978
- DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364. doi:10.1038/nrendo.2014.44
- Volpe M, Gallo G. Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC). *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1136340. doi:10.3389/fcvm.2023.1136340
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8
- Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, et al. The Effects Of The Dash Diet Alone And In Combination With Exercise And Caloric Restriction On Insulin Sensitivity And Lipids. *Hypertension*. 2010;55(5):1199. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149153
- Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The Blood Pressure Response to Dynamic Exercise Testing: A Systematic Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;1;51(2):135-60. doi:10.1016/j.pcad.2008.07.001
- Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise Blood Pressure and Future Cardiovascular Death in Asymptomatic Individuals. *Circulation*. 2010;5;121(19):2109. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895292
- Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-Induced Hypertension, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients Undergoing Exercise Stress Testing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):357-66. doi:10.1093/ajh/hps053
- Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res*. 2010;8;33(8):757-66. doi:10.1038/hr.2010.110
- Dipla K, Nassis GP, Vrabas IS. Blood Pressure Control at Rest and during Exercise in Obese Children and Adults. *J Obes*. 2012;2012:1-10. doi:10.1155/2012/147385
- Hayashi M, Denjoy I, Hayashi M, et al. The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands. *Europace*. 2012;14(9):1344-51. doi:10.1093/europace/eus031
- N.F.G. Walter R. Thompson LSP. ACSM'S Guidelines For Exercise Testing and Prescription. *Lippincott Williams&Wilkins*: 2010;
- Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension*. 1996;27(3):324-9. doi:10.1161/01.hyp.27.3.324
- Gupta MP, Polena S, Coplan N, et al. Prognostic Significance of Systolic Blood Pressure Increases in Men During Exercise Stress Testing. *Am J Cardiol*. 2007;100(11):1609-13. doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.070
- Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: Findings from the hypertensive population. *J Hypertens*. 2016;1;34(4):772-80. doi:10.1097/HJH.0000000000000830
- Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood Pressure During Normal Daily Activities, Sleep, and Exercise: Comparison of Values in Normal and Hypertensive Subjects. *JAMA J Am Med Assoc*. 1982;19;247(7):992-6.
- Rasmussen PH, Staats BA, Driscoll DJ, Beck KC, Bonekat HW, Wilcox WD. Direct and indirect blood pressure during exercise. *Chest*. 1985;87(6):743-8. doi:10.1378/chest.87.6.743
- Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in hypertensive men. *Hypertension*. 1991;17(4):574-8. doi:10.1161/01.hyp.17.4.574
- Keating SE, Coombes JS, Stowasser M, Bailey TG. The Role of Exercise in Patients with Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;1;22(10). doi:10.1007/s11906-020-01087-5
- Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertens*. 1992;20(3):333-9. doi:10.1161/01.hyp.20.3.333
- Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, et al. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart

- Study. *Circulation*. 2012;125(23):2836-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063933
25. Prasad VK, Drenowatz C, Hand GA, et al. Relation of Body's Lean Mass, Fat Mass, and Body Mass Index With Submaximal Systolic Blood Pressure in Young Adult Men. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):394-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.060
 26. Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, et al. The adventitia: Essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:23-47. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183802
 27. Sehgel NL, Zhu Y, Sun Z, et al. Increased vascular smooth muscle cell stiffness: A novel mechanism for aortic stiffness in hypertension. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2013;1;305(9). doi:10.1016/j.bj.2013.11.2024
 28. Miyatake N, Matsumoto S, Nishikawa H, Numata T. Relationship between body composition changes and the blood pressure response to exercise test in overweight Japanese subjects. *Acta Med Okayama*. 2007;61(1):1-7. doi:10.18926/AMO/32913
 29. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;1;26(5):353-9. doi:10.1007/s40292-019-00339-z
 30. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: Its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(3):199-204.

Research Article | Araştırma Makalesi

COMPUTED TOMOGRAPHIC ANALYSIS OF FRONTAL RECESS CELL PREVALENCE ACCORDING TO INTERNATIONAL FRONTAL SINUS ANATOMY CLASSIFICATION

ULUSLARARASI FRONTAL SİNÜS ANATOMİ SINIFLAMASINA GÖRE FRONTAL RESES HÜCRE PREVALANSININ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANALİZİ

 Atılay Yaylacı^{1*},  Hasan Mervan Değer¹

¹Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kocaeli, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: To examine the prevalence of frontal recess (FR) cells based on the International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) in healthy sinuses, as well as evaluate the interrater agreement of the IFAC system.

Methods: Five hundred nine adult patients with non-diseased paranasal sinuses on computed tomography (CT) were retrospectively included in this study. Two researchers independently identified FR cells on 1018 sides using triplanar CT reconstructions. The prevalence of each cell type was assessed, and interobserver agreement was measured using the Kappa coefficient (κ).

Results: In our population, the agger nasi cell (ANC) had the highest prevalence (88.0%), followed by supra bulla cell (43.0%), supra agger cell (SAC) (25.0%), frontal septal cell (22.0%), supraorbital ethmoid cell (17.1%), supra agger frontal cell (SAFC) (8.3%), and supra bulla frontal cell (SBFC) (7.1%). Bilateral incidence was highest for the ANC (80.4%) and lowest for the SBFC (2.2%). The prevalence of most IFAC cells was similar between males and females, except in SAC (27.8% in females vs. 22.2% in males) and SAFC (11.6% in males vs. 5.1% in females). FR cells that pneumatize into the frontal sinus were observed in 28.6% of cases, with a significantly higher prevalence in male patients compared to females. Excellent interrater agreement was found for all FR cells, with κ values ranging from 0.94 to 1.0.

Conclusion: The prevalence of FR cells demonstrates variations specific to the population. Gender differences appear to influence the presence of cells pneumatizing into the frontal sinus. The IFAC is a reliable tool for identifying cells in the FR.

Keywords: International frontal sinus anatomy classification, sinus anatomy, frontal cells, computed tomography

ÖZ

Amaç: Sağlıklı paranasal sinüslerde frontal reses (FR) hücrelerinin prevalansını Uluslararası Frontal Sinüs Anatomisi Sınıflandırmasına (IFAC: International frontal sinus anatomy classification) dayalı olarak incelemek. Ayrıca, IFAC sisteminin gözlemciler arası uyumunu değerlendirmek.

Yöntem: Bu çalışmaya bilgisayarlı tomografik görüntülemelerinde (BT) paranasal sinüsleri hastalık bulunmayan 509 yetişkin hasta retrospektif olarak dahil edildi. İki araştırmacı birbirinden bağımsız olarak üç düzlemli BT rekonstrüksiyonlarını kullanarak 1018 taraftaki FR hücrelerini tanımladı. Her hücre tipinin prevalansı değerlendirildi ve gözlemciler arası uyum Kappa katsayısı (κ) kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Popülasyonumuzda, agger nasi hücresi (ANH) en yüksek prevalansa sahipti (%88,0), bunu supra bulla hücre (%43,0), supra agger hücre (SAH) (%25,0), frontal septal hücre (%22,0), supraorbital etmoid hücre (%17,1), supra agger frontal hücre (SAFH) (%8,3) ve supra bulla frontal hücre (SBFH) (%7,1) izledi. Bilateral insidans ANH için en yüksek (%80,4) ve SBFH için en düşük (%2,2) idi. SAH (kadınlarda %27,8; erkeklerde %22,2) ve SAFH (erkeklerde %11,6; kadınlarda %5,1) dışında diğer IFAC hücrelerinin prevalansı erkekler ve kadınlar arasında benzerdi. Vakaların %28,6'sında frontal sinüse pnömatize olan FR hücreleri gözlemlendi. Bu hücrelerin prevalansı erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Tüm FR hücreleri için 0,94 ile 1,0 arasında değişen κ değerleri ile mükemmel bir gözlemciler arası uyum bulunmuştur.

Sonuç: FR hücrelerinin prevalansı popülasyona özgü farklılıklar göstermektedir. Cinsiyet farklılıkları, frontal sinüse pnömatize olan hücrelerin varlığını etkiler. IFAC, FR'deki hücreleri tanımlamak için güvenilir bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Uluslararası frontal sinüs anatomisi sınıflandırması, sinüs anatomisi, frontal hücreler, bilgisayarlı tomografi

*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Atılay Yaylacı; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kocaeli, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (262) 303 74 33 e-mail/e-posta: dratilay@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 03.03.2024

Accepted/Kabul: 28.06.2024

Published Online/Online Yayın: 30.06.2024

Introduction

The frontal sinus presents a significant challenge in endoscopic sinus surgery (ESS) due to its location and complex anatomy. In particular, access to the frontal sinus requires dissection across the intricate frontoethmoid region using angled optics and instruments, making it one of the most difficult areas to address during ESS.¹ Furthermore, the proximity of the frontal sinus to critical structures such as the orbit and skull base complicates the procedure.²

The frontal sinus drains through the frontal recess (FR), which is a funnel-shaped space containing a number of cells that determine the direction and position of its drainage pathway. Accurate identification of these cells is essential for determining the appropriate surgical intervention and can only be achieved through careful analysis of preoperative computed tomography (CT) imaging.¹ By tailoring the surgical approach to the unique configuration of each patient's FR cells, the surgeon can ensure the most effective and individualized treatment. Since the first detailed description of FR cells by Van Alyea³ in 1941, numerous attempts have been made to classify these cells using various nomenclatures and classifications.⁴⁻⁸ However, these attempts have resulted in inconsistencies in nomenclatures, overlapping definitions, and inadequate anatomic detail across different classifications. To address these challenges, the International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) was developed in 2016 as an international consensus document to precisely characterize FR cells in a reproducible and surgically relevant manner. IFAC has significantly enhanced our understanding of various FR cell variants, improved surgical planning, facilitated accurate teaching of surgical steps, and standardized reporting of ESS outcomes.¹

Many studies have investigated the prevalence of FR cells using different frontal sinus classification systems. However, there is limited research utilizing the newly developed IFAC. In this radiological study, our aim was to assess the prevalence of FR cells in an adult population using the IFAC system and to evaluate the interrater agreement of this classification for FR cells.

Methods

The study involved a retrospective analysis of paranasal sinus CT scans from adult patients with healthy paranasal sinuses to establish the prevalence of FR cells using the IFAC system (Table 1). CT scans conducted from February 2021 to November 2021 were acquired from the database of our Department of Radiology, regardless of the indication. Adult patients over 18 years old with non-diseased paranasal sinuses and fine-cut axial image acquisition CT scans (0.5 mm) were included in the study. Patients with chronic rhinosinusitis, paranasal sinus pathology, unilateral or bilateral frontal sinus aplasia, maxillofacial trauma, congenital anomalies, or prior sinus surgery were excluded. Moreover, CT scans with

significant motion or beam hardening artifacts that impeded proper evaluation were also eliminated.

The CT images were captured using a multidetector CT scanner (Aquilion 64; Canon Medical, Tokyo, Japan) featuring a 64-channel, 0.5 mm detector row. A single acquisition was performed following the standard diagnostic protocol for paranasal sinus examination: collimation 0.5–2 mm, 120 kV, 50–80 mAs, pitch 0.84, acquisition FOV 150 mm. The scans, all stored in Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) format, were retrieved from our radiology database. Utilizing the Picture Archiving and Communication System (PACS) (Sectra, Linköping, Sweden), two experienced researchers (AY and HMD, with 20 and 15 years of practice in the field, respectively) independently assessed the FR cells in triplanar fashion. The left and right sides were assessed independently. A consensus was reached if both researchers agreed on the presence of an IFAC cell on the CT scan. In the case of a tie, another rhinologist in our department was consulted, and his decision was used to break the tie. The prevalence, lateral symmetry, and interrater agreement of each IFAC cell were all evaluated.

The present study was submitted to and approved by the local ethics committee of Kocaeli University Faculty of Medicine in accordance with protocol number KU-GOKAEK-2022/224. As this study involved a retrospective design, the ethical committee determined that informed consent was not required. All procedures conducted in this study adhere to the ethical standards for human research established by institutional and/or national research committees, as well as the principles outlined in the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS version 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical variables were presented as frequencies and percentages. The level of agreement between the two observers was determined using the Kappa coefficient (κ). A κ value of 0 indicates no agreement, while values of 0–0.2, 0.21–0.4, 0.41–0.6, 0.61–0.8, and 0.81–1.0 indicate slight, fair, moderate, substantial, and almost perfect agreements, respectively.⁹ The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Table 1. International Frontal Sinus Anatomy Classification (Modified from: reference [1])

Cell type	Definition
<i>Anteriorly based cells</i>	
Agger nasi cell (ANC)	Cell that sits either anterior to the origin of the middle turbinate or sits directly above the most anterior insertion of the middle turbinate into the lateral nasal wall
Supra agger cell (SAC)	Anterior-lateral ethmoidal cell, located above the agger nasi cell (not pneumatizing into the frontal sinus)
Supra agger frontal cell (SAFC)	Anterior-lateral ethmoidal cell that extends into the frontal sinus. A small SAFC will only extend into the floor of the frontal sinus, whereas a large SAFC may extend significantly into the frontal sinus and may even reach the roof of the frontal sinus
<i>Posteriorly based cells</i>	
Supra bulla cell (SBC)	Cell above the bulla ethmoidalis that does not enter the frontal sinus
Supra bulla frontal cell (SBFC)	Cell that originates in the supra-bulla region and pneumatizes along the skull base into the posterior region of the frontal sinus. The skull base forms the posterior wall of the cell
Supraorbital ethmoid cell (SOEC)	An anterior ethmoid cell that pneumatizes around, anterior to, or posterior to the anterior ethmoidal artery over the roof of the orbit. It often forms part of the posterior wall of an extensively pneumatized frontal sinus and may only be separated from the frontal sinus by a bony septation
<i>Medially based cells</i>	
Frontal septal cell (FSC)	Medially based cell of the anterior ethmoid or the inferior frontal sinus, attached to or located in the interfrontal sinus septum, associated with the medial aspect of the frontal sinus outflow tract, pushing the drainage pathway laterally and frequently posteriorly

Results

During the specified time frame, we obtained 731 paranasal sinus CT scans of adult patients, of which 509 scans (1018 sides) met the inclusion criteria for our study. The cohort consisted of almost an equal number of male (n=255; 50.1%) and female (n=254; 49.9%) subjects. The subjects' mean age was 38.35 ± 14.11 years (range: 18–83). The ethnic distribution of our cohort was predominantly mixed between European and Asian ethnicities.

I. Prevalence of FR cells

The most common group of cells were the anterior group cells, which accounted for 57.6% of all cells. Among all IFAC cell types, ANC had the highest prevalence (88.0%), followed by SBC (43.0%), SAC (25.0%), FSC (22.0%), SOEC (17.1%), SAFC (8.3%), and SBFC (7.1%) (Table 2). In 28.6% of the frontal recesses, we observed the presence of at least one FR cell pneumatizing into the frontal sinus, such as SAFC, SBFC, and SOEC. Examples of various types of IFAC cells are illustrated in Figure 1.

Table 2. Prevalences of frontal recess cells in this study and previous studies employing patients with healthy sinuses

Authors	Number of patients	Anterior group cells			Posterior group cells			Medial cell
		ANC (%)	SAC (%)	SAFC (%)	SBC (%)	SBFC (%)	SOEC (%)	FSC (%)
Sjogren et al. ¹³	95 patients (190 sides)	88.9	29.5	22.1	55.8	18.9	11.6	13.2
Choby et al. ¹⁰	100 patients (200 sides)	96.5	30.0	20.0	72.0	5.5	28.5	30.0
Gotlib et al. ¹¹	103 patients (206 sides)	86.9	34.0	17.5	77.2	22.8	5.8	27.2
Tran et al. ¹⁴	114 patients (208 sides)	95.7	16.3	13.0	46.2	4.3	17.3	10.6
Pham et al. ¹²	506 patients (757 sides with non-diseased sinuses)	91.5	34.1	13.7	60.0	20.7	6.3	14.7
Yaylacı et al. (Current study)	509 patients (1018 sides)	88.0	25.0	8.3	43.0	7.1	17.1	22.0

Abbreviations: ANC agger nasi cell, SAC supra agger cell, SAFC supra agger frontal cell, SBC supra bulla cell, SBFC supra bulla frontal cell, SOEC supraorbital ethmoidal cell, FSC frontal septal cell

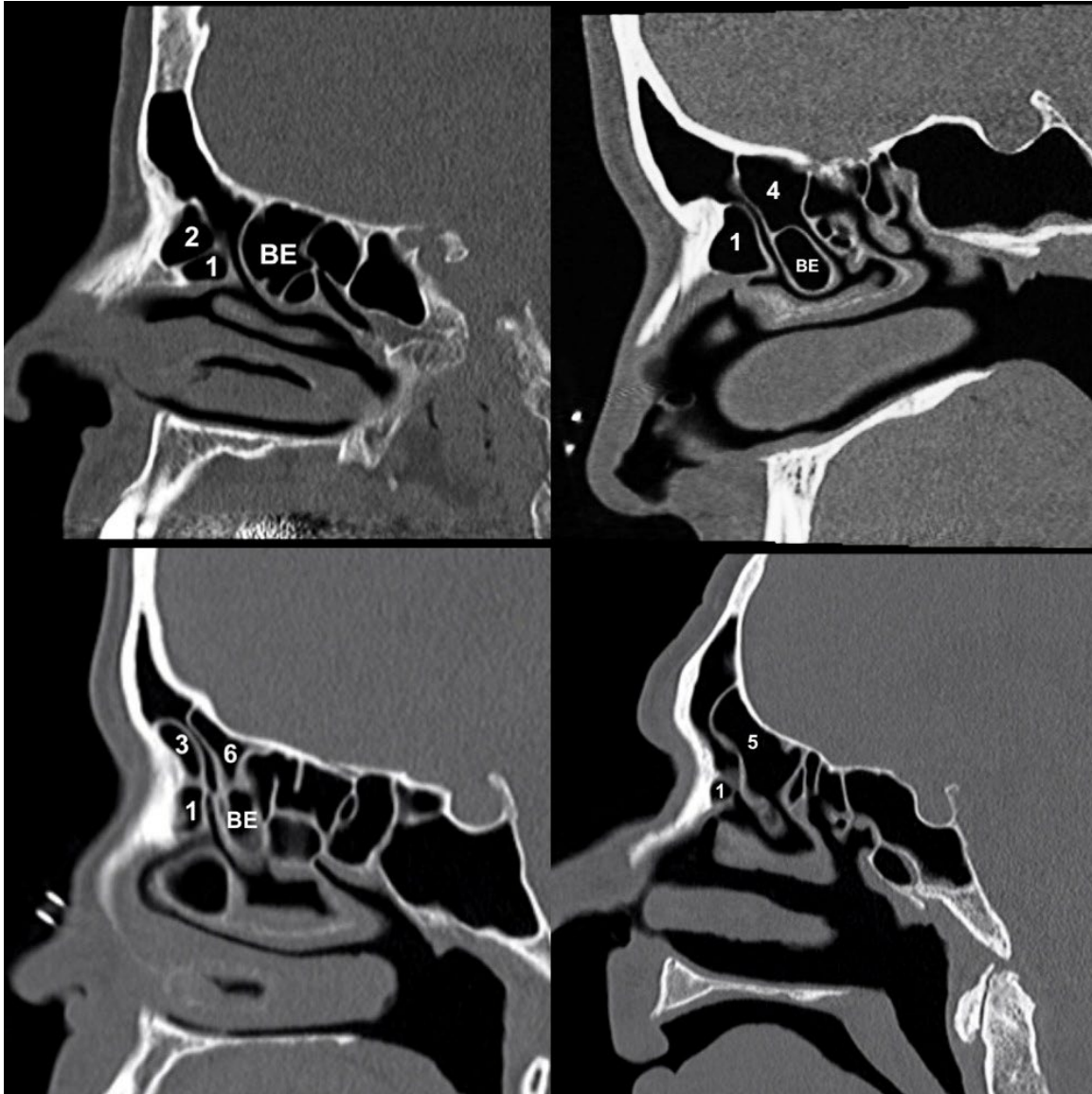


Figure 1. Computed tomography of paranasal sinuses showing examples of International Frontal Sinus Anatomy Classification cells. 1: Agger nasi cell, 2: Supra agger cell, 3: Supra agger frontal cell, 4: Supra bulla cell, 5: Supra bulla frontal cell, 6: Supraorbital ethmoidal cell. BE: Bulla ethmoidalis

The prevalence of individual IFAC cells did not differ significantly between males and females in ANC, SBFC, SOEC, SBC, and FSC ($p>0.05$ for all), but statistically significant differences were found in the prevalences of SAC (27.8% in females vs. 22.2% in males; $p=0.043$) and SAFC (11.6% in males vs. 5.1% in females; $p<0.001$). Additionally, there was a significant difference in the rate of any FR cell that pneumatizes into the frontal sinus between genders (32.5% in males vs. 24.6% in females; $p=0.006$).

II. Lateral symmetry of individual FR cells

Table 3 presents the frequency of lateral symmetry in individual FR cells. The results revealed that the SBFC exhibited the highest rate of lateral symmetry (90.2%), indicating the presence or absence of the cell in both the right and left FRs of each patient. This was followed by the SAFC (88.0%), ANC (84.7%), SOEC (81.9%), SAC (71.7%), and SBC (69.7%). The ANC had the highest incidence of bilateral presence (80.4%), followed by SBC

(28.1%), SAC (10.8%), SOEC (8.1%), SAFC (2.4%), and SBFC (2.2%), as illustrated in Figure 2. Furthermore, the odds ratio (OR) was calculated to determine the likelihood of a cell being present on the contralateral side if it is present on the ipsilateral side. The results showed that SBFC had the highest OR (8.78; 95% CI, 3.81–20.28), while SAC had the lowest OR (3.23; 95% CI, 2.13–5.10).

III. Interrater agreement of FR cells

The level of agreement among researchers for FR cells was very high, as indicated by κ values of 0.94 for SAFC, 0.95 for ANC, 0.97 for SAC, 0.98 for SBFC, 0.99 for SBC, 0.99 for SOEC, and a perfect score of 1.00 for FSC.

Table 3. Frequency of frontal recess cell symmetry

IFAC cell group	IFAC cell name	Bilateral presence n (%)	Unilateral presence n (%)	Absent on both sides n (%)	Odds ratio*	Confidence interval (95%)
Anterior group cells	ANC	409 (80.4)	78 (15.3)	22 (4.3)	6.02	3.24–11.18
	SAC	55 (10.8)	144 (28.3)	310 (60.9)	3.23	2.13–5.10
	SAFC	12 (2.4)	61 (12.0)	436 (85.6)	5.99	2.76–12.96
Posterior group cells	SBC	143 (28.1)	154 (30.2)	212 (41.7)	5.16	3.52–7.55
	SBFC	11 (2.2)	50 (9.8)	448 (88.0)	8.78	3.81–20.28
	SOEC	41 (8.1)	92 (18.1)	376 (73.8)	7.46	4.42–12.60

Abbreviations: IFAC International Frontal Sinus Anatomy Classification, n number of patients, ANC agger nasi cell, SAC supra agger cell, SAFC supra agger frontal cell, SBC supra bulla cell, SBFC supra bulla frontal cell, SOEC supraorbital ethmoidal cell

*Odds ratio represents the likelihood that a cell will be present on the contralateral side if the cell is present on the ipsilateral side

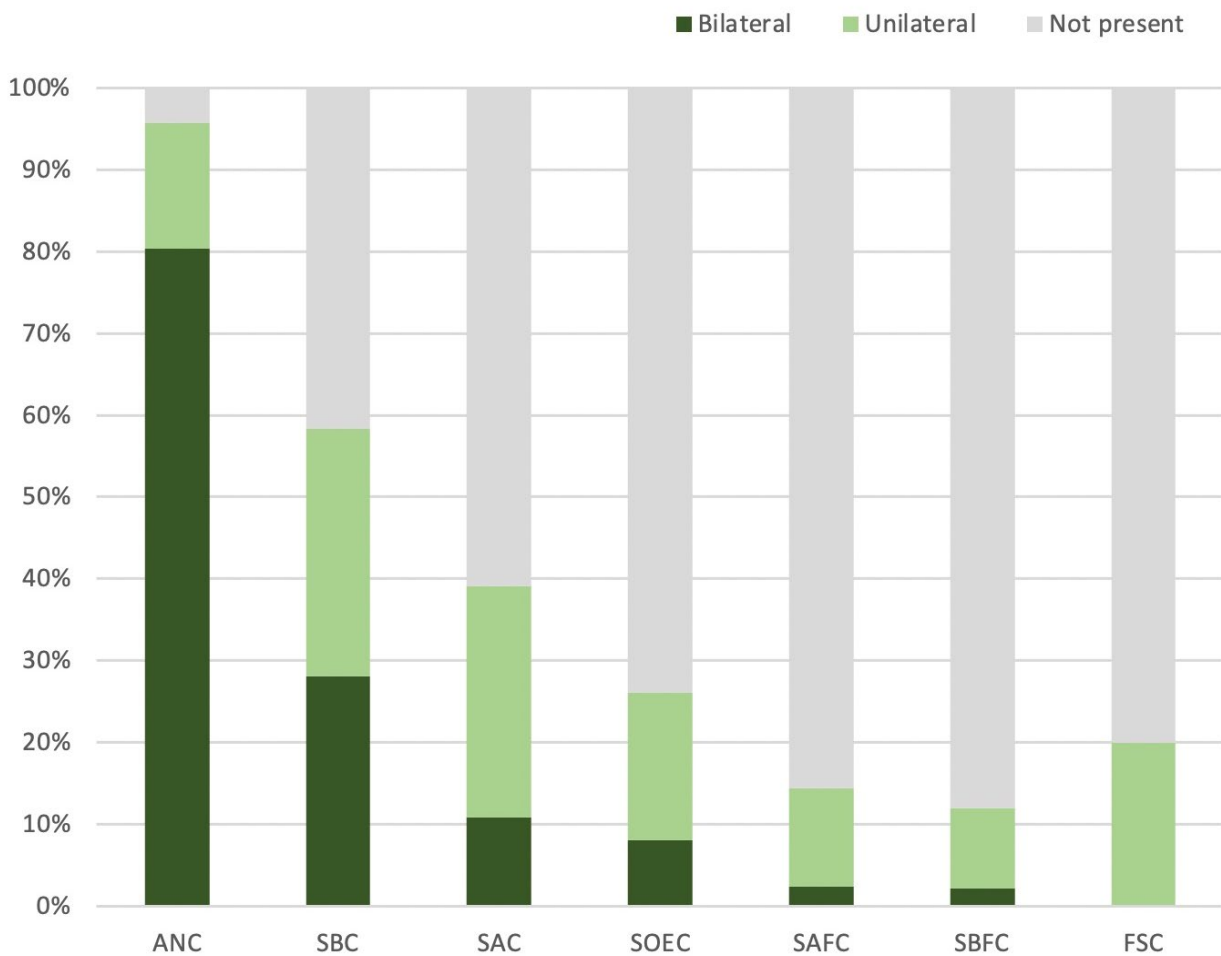


Figure 2. Graphic showing the frequency of frontal recess cell symmetry. ANC agger nasi cell, SBC supra bulla cell, SAC supra agger cell, SOEC supraorbital ethmoidal cell, SAFC supra agger frontal cell, SBFC supra bulla frontal cell, FSC frontal septal cell

Discussion

In the current study, we determined the prevalence, symmetry, and interrater agreement of IFAC cell types in an adult population with non-diseased paranasal sinuses. To date, a few studies¹⁰⁻¹⁴ have documented the prevalence of FR cells using the IFAC in different populations with healthy sinuses. The most frequently observed FR cell in our study was ANC, present in 88% of cases, consistent with previous literature quoting ANC incidence between 87-97%. Given its high prevalence, ANC serves as a reference cell for all anteriorly-based

cells in the IFAC system and is a crucial consideration in endoscopic frontal sinus surgery. The second most prevalent cell in our study was SBC, followed by SAC, FSC, SOEC, SAFC, and SBFC in descending order. The prevalences of SAC, SBFC, and SOEC in our study were comparable to previous studies¹⁰⁻¹⁴, while the prevalences of SAFC and SBC were lower. Our results confirm that the prevalence of individual FR cells other than ANC can vary significantly across different populations. Alongside ethnic composition, variations in the gender distribution among the studies could influence the overall prevalence rates.

In endoscopic frontal sinus surgery, the presence of FR cells pneumatizing throughout the frontal sinus, such as SAFC, SBFC, and SOEC, can present challenges and may necessitate alternative procedures, including the axillary flap procedure, the endoscopic modified Lothrop procedure, or external approaches.¹⁵ Our study found that at least one such cell was present in approximately 29% of frontal recesses, which is consistent with Gotlib et al.'s study¹¹, which reported a rate of 28%. Furthermore, we noted a higher prevalence of these cells in male patients, likely attributed to greater pneumatization of their frontal sinuses.¹⁶

Regarding the lateral symmetry of FR cells, our analysis demonstrated that SBFC had the highest incidence of presence or absence on both sides, followed by SAFC, ANC, SOEC, SAC, and SBC. Additionally, we found that the incidence of bilateral presence was high for ANC and SBC, which was consistent with the results of Choby et al.'s study.¹⁰ Yet, in our investigation of the likelihood of a cell's contralateral presence when present ipsilaterally, we observed that SBFC had the highest probability. This contrasts with Choby et al.'s study, where SOEC was reported to have the highest probability of contralateral presence when present on the ipsilateral side. The variation in findings may be attributed to the challenge of distinguishing between a SBFC and a SOEC. On axial CT scans, the SOEC may appear similar to an SBFC as it ascends towards the frontal sinus. However, on the coronal and parasagittal planes, the pneumatization of the cell over the orbit distinguishes it as an SOEC rather than an SBFC. It is worth noting that the identification of this pneumatization over the orbit can be challenging at times, as highlighted in Choby's paper, where SBFC and SOEC were reported to have the lowest reliability among researchers. Consistent with our study and the results from Choby et al., SAC consistently exhibited the lowest probability of contralateral presence.

Our analysis showed that there was a high level of inter-observer agreement between researchers for nearly all IFAC cell types. Among the different cell types, the FSC demonstrated the highest level of agreement among researchers, while the SAFC had the lowest. Choby et al.¹⁰ also found good to excellent interrater agreement in their evaluation of one hundred CT scans. However, they reported that the SAC had the highest reliability among researchers, whereas the SBFC had the lowest. The authors noted that the difficulty in distinguishing between the ethmoid skull base and the posterior plate of the frontal sinus could lead to the misidentification of some cells. In another study, Villarreal et al.¹⁷ reported substantial to almost perfect agreement among 15 rhinologists from various centers. They found that the inter-observer agreement was slight for the SAC and SBC, fair for the SBFC and SOEC, and moderate for the ANC, SAFC, and FSC. However, in this study, the authors used sets of selected images with specific types of FR cells marked rather than multiplanar reconstruction with adjustable planes. Our findings, combined with those of Choby et al., suggest that triplanar analysis of a fine-cut CT examination can aid in accurately identifying FR cells.

The present study has several limitations that need to be acknowledged. First, the ethnic composition of our research sample may limit the generalizability of our findings. Second, the study was not conducted across multiple centers, which may have resulted in the neglect of potential local populational differences. Third, we included only patients with healthy paranasal sinuses, potentially resulting in an underestimation of the true prevalence of FR cells. However, a recent study suggested that individuals with advanced sinus disease had a significantly higher likelihood of inaccuracies in the identification of FR cells¹⁸. Lastly, while two independent observers analyzed the CT data and the results were compared and reviewed, the interpretation of the data is always subjective. Despite the limitations, our study utilized a considerable number of CT scans with a fine-cut slice thickness and employed multiplanar reconstruction with adjustable planes. We believe that our findings significantly contribute to estimating the global prevalence of IFAC cells and lay the groundwork for further studies across diverse ethnic groups.

As a conclusion, our study emphasizes the significance of population-specific prevalence rates of individual FR cells when planning for endoscopic sinus surgery. We found that males have a higher prevalence of FR cells that pneumatize across the frontal sinus, indicating that more complicated surgical procedures may be necessary to achieve complete access to the frontal sinus in males. With its high level of interrater agreement, IFAC proves to be a reliable tool for classifying cells in the FR.

Acknowledgements

We are grateful to Assistant Professor Sibel Balcı for assisting us in the statistical analysis.

Compliance of Ethical Statement

Approval was granted by the Ethics Committee of the Kocaeli University Faculty of Medicine (KU-GOKAEK-2022/224).

Conflict of Interest

The authors have no financial relationships or conflicts of interest to disclose.

Author Contributions

AY: Designed the study, collected the clinical data, conducted data analysis, and prepared the manuscript; HMD: Data collection and analysis.

Financial Disclosure/Funding

No funding was received for conducting this study.

References

1. Wormald PJ, Hoseman W, Callejas C et al. The International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery (EFSS). *Int Forum Allergy Rhinol.*2016;6(7):677-696. doi:10.1002/alr.21738

2. Valdes CJ, Bogado M, Samaha M. Causes of failure in endoscopic frontal sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(6):502-506. doi:10.1002/alr.21307
3. Van Alyea OE. Frontal Cells: An anatomic study of these cells with consideration of their clinical significance. *Arch Otolaryngol.* 1941;34(1):11-23. doi:10.1001/archotol.1941.00660040021003
4. Bent JP 3rd, Spears RA, Kuhn FA, Stewart SM. Combined endoscopic intranasal and external frontal sinusotomy. *Am J Rhinol.* 1997;11:349-354. doi:10.2500/105065897781286098
5. Kuhn FA. Chronic frontal sinusitis: the endoscopic frontal recess approach. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;7:222-229. doi:10.1016/S1043-1810(96)80037-6
6. Lee WT, Kuhn FA, Citardi MJ. 3D computed tomographic analysis of frontal recess anatomy in patients without frontal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(3):164-173. doi:10.1016/j.otohns.2004.04.012
7. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl.* 2014;24:1-34.
8. Pianta L, Ferrari M, Schreiber A et al. Agger-bullar classification (ABC) of the frontal sinus drainage pathway: validation in a preclinical setting. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:981-989. doi:10.1002/alr.21756
9. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;1:159-174.
10. Choby G, Thamboo A, Won TB, Kim J, Shih LC, Hwang PH. Computed tomography analysis of frontal cell prevalence according to the International Frontal Sinus Anatomy Classification. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(7):825-830. doi:10.1002/alr.22105
11. Gotlib T, Kołodziejczyk P, Kuźmińska M, Bobecka-Wesołowska K, Niemczyk K. Three-dimensional computed tomography analysis of frontoethmoidal cells: A critical evaluation of the International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC). *Clin Otolaryngol.* 2019;44(6):954-960. doi:10.1111/coa.13412
12. Pham HK, Tran TT, Nguyen TV, Thai TT. Multiplanar computed tomographic analysis of frontal cells according to International Frontal Sinus Anatomy Classification and their relation to frontal sinusitis. *Reports in Medical Imaging.* 2021;14:1-7. doi:10.2147/RMI.S291339
13. Sjogren PP, Waghela R, Ashby S, Wiggins RH, Orlandi RR, Alt JA. International Frontal Sinus Anatomy Classification and anatomic predictors of low-lying anterior ethmoidal arteries. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;1;31(3):174-176. doi:10.2500/ajra.2017.31.4428
14. Tran LV, Ngo NH, Psaltis AJ. A radiological study assessing the prevalence of frontal recess cells and the most common frontal sinus drainage pathways. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(3):323-330. doi:10.1177/1945892419826228
15. Wormald PJ, Chan SZ. Surgical techniques for the removal of frontal recess cells obstructing the frontal ostium. *Am J Rhinol.* 2003;17(4):221-226.
16. Marino MJ, Riley CA, Wu EL, Weinstein JE, Emerson N, McCoull ED. Variability of paranasal sinus pneumatization in the absence of sinus disease. *Ochsner J.* 2020;20(2):170-175. doi:10.31486/toj.19.0053
17. Villarreal R, Wrobel BB, Macias-Valle LF et al. International assessment of inter- and intrarater reliability of the International Frontal Sinus Anatomy Classification system. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(1):39-45. doi:10.1002/alr.22200
18. Jaremek-Ochniak W, Sierdziński J, Popko-Zagor M. Three-dimensional computed tomography analysis of frontal recess cells according to the International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC)-difficulties in identification of frontal recess cells in patients with diffuse primary chronic rhinosinusitis? *Otolaryngol Pol.* 2022;14;76(2):7-14. doi:10.5604/01.3001.0015.6959



Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLUK ÇAĞI TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CHILDHOOD RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS WITH CLINICAL FEATURES AND IMAGING METHODS

Meriban Karadoğan^{1*}, Nurdan Yıldız², Müferet Ergüven³

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Düzce, Türkiye.



Öz

Amaç: Çocukluk çağının oldukça yaygın enfeksiyonlarından olan idrar yolu enfeksiyonları (İYE), akut ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olabilmektedirler. Bu retrospektif çalışmada, tekrarlayan İYE tanısı alan hastaların, klinik özellikleri ve renal skar gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Temmuz 1987-Aralık 2008 tarihleri arasında XXXXX Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran 791 hastanın başvuru yaşı, şikayeti, cinsiyeti ve görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar ve ki-kare test kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %77 (n=609)'i kız, %23 (n=182)'i erkek; yaş ortalaması 5,27±3,74 idi. USG ile 220 hastada üriner sistemde patoloji tespit edildi. Voiding sistouretrografi ile 293 hastada (%37) vezikoureteral reflü (VUR), dimerkapto-süksinik asit sintigrafi ile 165 hastada (%20,9) skar, 28 hastada (%3,5) hipoaktivite saptandı. VUR görülen çocuklarda skar görülme oranı (%34,8; n=102), görülmeyenlerden (%12,7; n=63) ve febril İYE geçiren hastalarda skar oranı (%30, n=101), afebril İYE geçirenlerden (%14, n=64) yüksek bulundu (p<0,01). Üriner sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak normal olan olguların %11,1'inde skar mevcuttu. USG' nin VUR tespitinde duyarlılığın %33,10; özgüllüğün %81,73; skar tespitinde duyarlılığın %37,5, özgüllüğün %96,8 olduğu bulundu.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonları ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile önemini hala korumaktadır. USG, VUR ve skar saptamada etkin değildir. USG'de pelvik dilatasyon ve/veya DMSA'da skar saptanan hastalarda yüksek dereceli reflü olasılığı artmış olduğundan VCUG mutlaka yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, idrar yolu enfeksiyonları, skar, vezikoureteral reflü

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections (UTIs), which are very common infections of childhood, can cause acute and long-term complications. In this retrospective study, it was aimed to determine the clinical characteristics and risk factors for renal scarring in patients diagnosed with recurrent UTI.

Methods: Between July 1987 and December 2008, age, complaint, gender and imaging methods of 791 patients admitted to Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of XXXXX were recorded. Descriptive statistical methods and chi-square test were used to evaluate the study data.

Results: detected in 220 patients by USG. Vesicoureteral reflux (VUR) was detected in 293 patients(37%) by voiding cystourethrography, scarring in 165 patients (20.9%) and hypoactivity in 28 patients (3.5%) by dimercaptosuccinic acid scintigraphy. The scar rate in children with VUR (34.8%; n=102%) was higher than in those without VUR (12.7%; n=63) and in patients with febrile UTI(30%, n=101) and higher than in patients with afebrile UTI (14%, n=64%) (p<0.01). Scarring was present in 11.1% of the patients whose urinary system was anatomically and functionally normal. Sensitivity and specificity of USG in detection of VUR was 33.10%; 81.73%; and 37.5% and 96.8% in scar detection.

Conclusion: Urinary tract infections are still important because they can lead to serious complications. USG is not effective in VUR and scar detection. Since the probability of high-grade reflux is increased in patients with pelvic dilatation and/or scarring on DMSA on USG, VCUG should be performed.

Keywords: Children, urinary tract infections, scarring, vesicoureteral reflux

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Meriban Karadoğan; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Umutepe, 41001, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75 e-posta/e-mail: meribankaradogan@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 04.11.2023

Kabul/Accepted: 29.06.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık rastlanılan enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyon (İYE)'leridir. Bu enfeksiyonlar akut morbiditeye neden olurlar ve bazen uzun dönem problemlerle sonuçlanırlar.^{1,2} İdrar yolu enfeksiyonları özellikle tekrarlayıcı nitelikte ise, obstrüktif malformasyon ve vezikoüretal reflü (VUR) gibi anatomik bozukluklar varsa ciddi komplikasyon gelişme riski bulunmaktadır.³ Tekrarlayan İYE'ler renal skar için risk oluşturmaktadır.^{3,4} Gelişmiş ülkelerde kronik pyelonefrite bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) azalırken, ülkemizde halen SDBY'nin en sık nedenini kronik pyelonefritler oluşturmaktadır.⁴ Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının tedavisinde başarılı olabilmek için erken dönemde tanının konması ve patogeneze yönelik tedavinin başlatılması önemlidir.⁵ İdrar yolu enfeksiyonu klinik tablosu geliştiren çocukların görüntülemesi; o anki enfeksiyonun boyutunun ve beraberindeki renal hasarın boyutunun belirlenmesine ve gelecekteki enfeksiyonlar ve hasarın risk faktörlerinin belirlenmesine yöneliktir. Bu çalışmada tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen çocukların klinik özelliklerinin ve görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesi, renal skar gelişimine neden olan bazı risk faktörlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, Göztepe eğitim ve araştırma hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne Temmuz 1987-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla takipli 791 hasta alındı. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanımına; idrar kültüründe en az iki kez semptom ile uyumlu üremesi tespit edilmiş hastalar dahil edildi. Hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti; görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG), voiding sistouretrografi (VCUG) ve Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafi bulguları kaydedildi. Vezikoüretal reflü veya diğer üriner anomali saptanan hastalardan cerrahi tedavi yapılanlar kaydedildi. Bu çalışma için Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 10 Mart 2009 tarihinde ve 55/F nolu karar ile yazılı izin alınmıştır.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı.

Bulgular

Olguların yaşları 1 ay ile 16,4 yaş arasında değişmekte olup ortalama 5,27±3,74 yaş'tır. %23'ü (n=182) erkek, %70,9'u (n=609) kızdır. Olguların %29,1'inin (n=230) 0-2 yaşta,

%19,6'sının (n=155) 2-5 yaş arası, %51,3'ünün >5 yaş olduğu görülmektedir. 0-2 yaş grubunda erkek oranı fazla iken, yaş attıkça kızların oranı artmaktadır.

Olguların en çok görülen şikayetleri incelendiğinde; %42,2'sinin (n=334) ateş, %27,3'ünün (n=216) karın ağrısı, %18,6'sının (n=147), idrar kaçırma; %16,1'inin (n=127) yanma ve %15'inin (n=119) kusma, %6,8'inin (n=54) huzursuzluk, %4,6'sının (n=36) yan ağrısı, %3,8'inin (n=30) sık idrar çıkma, %2,7'sinin (n=21) iştahsızlık, %1,8'inin (n=14) idrarda kanama, %1'inin (n=8) halsizlik, %1'inin (n=8) sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, %1,9'inin (n=15) ise diğer (uzamış sarılık, kilo alamama, öksürük...) olduğu saptandı. Daha çok pyelonefrit şeklinde prezente olan ilk iki yaşta ateş ve kusma daha sık gözlenirken; tuvalet terbiyesinin verildiği ve işeme disfeksiyonlarının başladığı >2 yaşta sistit bulguları olan idrar kaçırma ve idrar yaparken yanma şikayetleri daha sık görülmektedir.

Çocukların %37'sinde (n=293) VUR görülmekte iken, %63'ünde (n=498) görülmemektedir. VUR'un görüldüğü yerlere göre dağılımlar incelendiğinde %10,4'ünde (n=82) sağ tarafta, %12,1'inde (n=96) sol tarafta görülmekte iken %14,5'inde (n=115) bilateraldir. Olguların %20,9'unda (n=165) skar görülmekte iken, %79,1'inde (n=626) görülmemektedir. Skar görülen çocuklarda ateş oranı (%61,2), skar görülmeyen çocuklardaki ateş oranından (%37,2) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01). Yaşa göre skar bulguları incelendiğinde ilk 2 yaştaki oran, diğer yaş gruplarına oranla daha düşük bulunmuştur. VUR görülen çocuklarda skar görülme oranı (%34,8), VUR görülmeyen çocuklardan (%12,7) anlamlı şekilde yüksektir. VUR evreleri arttıkça skar görülme oranı da artmaktadır. Ateş varlığı ile VUR varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0.05). VUR görülen çocuklarda ateş oranı (%48,1), VUR görülmeyen çocuklardan (%38,8) anlamlı şekilde yüksektir. VUR görülmeyen olguların %12,3'ünde, üriner sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak normal bulunan olguların %11,1'inde skar saptandı.

DMSA'da skarı ve USG'de pelvik dilatasyonu saptanmayan 500 hastanın %28'sinde reflü; 1000 renal ünitenin %6,2'sinde dilate reflü (evre 3-4) saptanmıştır. Evre 5 reflüye ise rastlanmamıştır. Reflü saptanan hastaların ise %20'sinde reflünün zaman içinde kaybolduğu gözlenmiştir. Pelvik dilatasyon varlığı ile VUR varlığı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0.01). Pelvik dilatasyon görülen çocuklarda VUR oranı (%51,6), pelvik dilatasyonu görülmeyen çocuklardan (%32,5) anlamlı şekilde yüksektir. VUR görülen 293 olgunun pelvik dilatasyon ile 97'sine tanı konduğundan duyarlılığın %33,10; özgüllüğün % 81,73; pozitif prediktif değerinin %51,59 ve negatif prediktif değerinin %67,50 olarak saptandığı görülmektedir. 293 VUR'lu hastanın 39'una (%13,3) enjeksiyon, 17'sine (%5,8) açık operasyon yapılmıştır. 44 hastada spontan rezolüsyon görülmüştür. Evre 1-2 VUR'u olan 141 hastanın %21,2'sinde (n=30); evre 3-4 VUR'u olan 136 hastanın %10,2'sinde (n=14) spontan rezolüsyon görülmüştür.

Skar olmayan, pelvik dilatasyonu görülmeyen 500 olgunun 140'ında (%28) VUR (+) olarak saptanmıştır. 1000 renal ünitenin 19,2'sinde (n=192) reflü saptanmıştır. Evre 5 reflü

görülmemiştir. 1000 renal ünitenin %5,4'ünde evre 1, %7,6'sında evre 2, %4,8'inde evre 3, %1,4'ünde evre 4 reflüye rastlanmıştır. %80,8'inde VUR yoktur (Tablo 1). USG'nin skar tespitinde sensitivitesi %37,5, spesifitesi %96,8, pozitif prediktif değeri %75,6, negatif prediktif değeri %85,4 bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. Skar ve pelvik dilatasyonu olmayan olgularda VUR sıklığı

1000 Renal Ünite	Skar ve Pelvik Dilatasyon olmayan n (%)
Evre 1	54 (5,4)
Evre 2	76 (7,6)
Evre 3	48 (4,8)
Evre 4	14 (1,4)
VUR Yok	808 (80,8)

Tablo2. USG ve skar ilişkisi

USG	DMSA sintigrafi		
	Pozitif	Negatif	Total
Pozitif	62	20	82
Negatif	103	606	709
Total	165	626	791

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik ve görüntüleme renal tutulum olup olmaması kritik öneme sahiptir. Renal skar oluşumu uzun dönemde komplikasyonlara yol açmaktadır. Her ne kadar ileri evre reflülerde renal displazinin antenatal dönemde başladığı, enfeksiyondan bağımsız olarak da hasar gelişebileceği öne sürülmüş olsa da, enfeksiyonlara ikincil bilateral renal skar oluşumu uzun dönemde komplikasyonlara yol açmaktadır. İdrar yolu enfeksiyon klinik tanılı çocuklarda görüntüleme; enfeksiyonun kapsamını belirlemek, bununla ilgili olan renal hasarı tanımlamak ve ileride ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar ve renal hasar için risk faktörlerini açığa çıkarmak için yapılır.^{1,2,3}

Karimi ve arkadaşlarının çalışmasında üriner enfeksiyonların %78'inin kızlarda, %22'sinin ise erkek çocuklarda görüldüğü belirtilmiştir ve bizim çalışmamızla benzerdir.⁶ Erkek olguların oranı 0-2 yaş grubunda fazla iken, yaş atıkça kızların oranı artmaktadır.

Bu çalışmada yaşa göre skar bulguları incelendiğinde ilk 2 yaştaki oran, diğer yaş gruplarına oranla daha düşük bulunmuştur. Bu bulguların aksine, yapılan çalışmalarda küçük çocuklar renal skarlaşma için daha riskli bulunmuştur.^{7,8} Bunun nedeninin birinci basamak sağlık hizmetinde bu enfeksiyonların tanınıp refere edilememesi olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.⁹ McKerrow ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, radyolojik inceleme için refere edilen 572 hastadan yalnızca 38'inin (%7'sinin) 2 yaş altı olduğu tespit edilmiştir. Gelişmiş bir ülkede ise bu oran %37 bulunmuştur.¹⁰ DMSA sintigrafi kullanımından sonra 2 yaşından büyük olgularda daha yüksek oranda skar tespit eden bir çalışma da bulunmaktadır.¹¹

Qureshi ve arkadaşlarının araştırmalarında idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocukların en sık klinik

prezentasyonu ateş (%92) olarak bulunmuş ve bu bulguyu dizüri takip etmiştir.¹² Elzouki ve arkadaşlarının araştırmalarında başvuru anındaki en sık klinik prezentasyonun bel ve kostovertebral bölgede ağrı, 2. sıklıkla ise ateş olduğu bulunmuştur.¹³ Ateş şikayeti bu çalışmada birinci sıklıkta bulunurken (% 42,2), diğer en sık şikayetler; karın ağrısı % 27,3, idrar kaçırma %18,6, idrar yaparken yanma %16,1, kusma %15 idi. Daha çok pyelonefrit şeklinde prezente olan ilk iki yaşta ateş ve kusma daha sık gözlenirken; tuvalet terbiyesinin verildiği ve işeme disfeksiyonlarının başladığı >2 yaşta sistit bulguları olan idrar kaçırma ve idrar yaparken yanma şikayetleri daha sık görülmektedir.¹⁴ Özellikle 2 ay-2 yaş grubu hastalarda İYE belirtileri spesifik değildir ve kolayca gözden kaçabilmektedir.

Hoberman ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada İYE'li çocukların %12'sinde sonografik anormallik belirlenmiştir.¹⁵ Alon ve arkadaşlarının araştırmalarında, yapılan ultrasonografik değerlendirmelerinin sonucunda hastaların %84,7'sinin sonucu normal olarak bulunmuştur. %7,2 hastada minör patolojiler belirlenmiş, %8,1 hastada hidronefroz ve/veya hidroüreter bulunmuştur.¹⁶ Gelfand ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle ultrasonografi ile değerlendirilen hastaların %16,7'sinde patoloji saptanmış olup, en sık görülen patoloji %3,2 sıklıkla pelvikalsiyel dilatasyon olmuştur.¹⁷ Honkinen ve Stokland ve arkadaşları ultrasonografi ile anomali tespitinde sensitiviteyi %30-62 arasında bulmuşlardır.^{18,19} Yapılan bu çalışmada ultrasonografi ile değerlendirilen hastaların %18'inde patoloji saptanmış ve bu patolojilerin %15'inde pelviyektazi, %8,5'inde hidronefroz, %1,8'inde hipoplazi/atrofi, %1,3'ünde UPJ darlık, %0,8'inde çift toplayıcı sistem, %0,8'inde atnalı böbrek, %0,5'inde nefrolityazis ve %1,7'sinde ise diğer bulgulara rastlanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda varılan ortak bir fikre göre, standart bir ultrasonografik değerlendirme renal tutulumu her zaman gösteremeyebilir. Ancak buna rağmen yine de ultrasonun çocukluk çağı İYE araştırılmasında ilk basamak değerlendirme olarak kullanılması önerilmektedir.²⁰

Yapılan retrospektif çalışmalarda reflü saptanan çocuklarda ultrasonografinin etkinliği incelenmiş; Alon ve arkadaşları ultrasonografi ile VUR tespitinin sensitivitesini düşük evre VUR'da %14, yüksek evre VUR'da %82 tespit etmiştir.²¹ Tsai ve arkadaşları hafif ve şiddetli hidronefrozlu yenidoğanlarda VUCG ve USG bulgularını karşılaştırmışlar ve USG'nin reflü varlığından şüphelenilmesinde %62,2 sensitivite, %36,1 spesifite, %11 pozitif ve %88 negatif prediktivite değerine sahip olduğunu saptamışlardır.²² Davey ve arkadaşları 455 çocukta yaptıkları bir çalışmada pelvik dilatasyonu olan (renal pelvis≥10 mm) ve olmayan çocuklar arasında reflü tanısı açısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.²³ Blane ve arkadaşları reflü tanısı alan hastaların %74'ünde USG ile renal patoloji saptamamıştır.²⁴ Hiroaka ve arkadaşları 17 çocukta miksiyon sırası ve sonrasında renal pelvis çap artımının reflü açısından anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada USG'de pelvik dilatasyon ile VUR arasındaki ilişki incelenmiş, VUR görülen 293 olgunun 97'sinde pelvik dilatasyon saptanmıştır. VUR'u tespit etmede USG'nin

duyarlılığı %33,10; özgülüğü %81,73; pozitif prediktif değerini %51,59 ve negatif prediktif değerini %67,50 olarak bulunmuştur. Evre 1'de 10,8; evre 2'de 15,6; evre 3'de 29,8; evre 4'de 46,3; evre 5'de 89,2 oranında pelvik dilatasyon tespit edilmiştir.²⁵

VUR'u araştırmak için kullanılan en önemli tanı metodu VCUG'dur. İYE olan çocukların %20-40'ında VUR saptanır.²⁶ Ginsburg ve Mc Cracken İYE'li çocuklarda VUR sıklığını %21, Farnsworth %73, Jodal sırasıyla 303 ve 452 hasta üzerinde yaptığı iki çalışmada %54 ve %34 olarak saptamıştır.^{27,28,10} Bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı çalışmada McKerrow ve arkadaşları 0-13 yaş arası İYE geçiren 572 çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında VUR sıklığını %31 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada %37 oranında değişik derecelerde VUR saptanmış olup, bu değer önceki çalışmaları destekler nitelikte bulunmuştur. VUR görülen olgularda ateşli enfeksiyon oranı (%48,1), VUR görülmeyen olgulara oranla (%38,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.²⁹ Çoğu çalışmada febril İYE olan çocuklarda kalıcı renal hasarın VUR ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir.^{30,31}

Günümüzde, DMSA ile yapılan renal parankimal sintigrafi akut inflamatuvar pyelonefriti yakalama ve skar gelişimi için en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip görüntüleme tekniği olarak değerlendirilmektedir.³² Yapılan prospektif çalışmalarda akut febril İYE'yi takiben %30-40 oranında renal skar gösterilmiştir.^{33,34} Wu ve arkadaşları 597 İYE'li hastayı inceledikleri çalışmada DMSA ile %33,2 hastada patolojik sonuç bulmuşlardır.³⁵ Goldmann'ın çalışmasında incelenen hastaların %20 sinde anormal bulgular tespit edilmiştir.³⁶ Peru ve arkadaşları 278 hasta ile yaptıkları çalışmada %19,3 oranında skar tespit etmişlerdir. Bu çalışmada %20,9 oranında skar, %3,5 oranında hipoaktivite saptandı. Febril İYE geçiren hastalarda skar oranı %30 iken, afebril İYE geçirenlerde bu oran %14 olarak bulunmuştur.³⁷ Ancak günümüzde radyasyon riski nedeniyle akut enfeksiyon tanısı için kullanılmıyor. Takipte skar saptanması için kullanılıyor.

Ransley ve Rindson, hastada İYE, VUR ve intrarenal reflü mevcutsa renal skar gelişme riskinin en fazla olduğunu bildirmişlerdir (Big-Bang teorisi).³⁸ VUR'nün skar gelişiminde majör risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{39,40} Polito ve arkadaşları 206 VUR'lu ve 77 VUR'suz çocuğun yer aldığı çalışmada renal hasarı VUR'lu grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.³¹ VUR şiddeti ile renal hasar oluşması arasında korelasyon mevcuttur.⁴¹ Yüksek dereceli VUR'lu hastalarda skar sıklığı artar. Yapılan bu çalışmada evre 4-5 reflüde evre 1-3'e göre iki kat fazla skar görülmektedir. Ancak VUR tespit edilmeyen hasta grubunda da önemli oranda skar görülebilmektedir.^{42,43} Najib ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oran %22,4; Peru ve arkadaşlarının çalışmasında %14,3 bulunmuştur.^{37,44} Bizim çalışmada VUR görülen çocuklarda %34,8 oranında skar saptanırken, VUR görülmeyen olgularda bu oran %12,7 bulunmuştur.

Renal skar tespitinde ultrasonografi ile DMSA sintigrafi bulgularını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Moorty ve arkadaşları 930 renal ünite ile yaptıkları çalışmada ultrasonografinin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite değerlerini sırasıyla;

%47,2; %91,8; %60,8; %86,6 olarak bulmuşlardır.⁴⁵ Temiz ve arkadaşlarının VUR'lu hastalarda yaptığı çalışmada USG'nin, DMSA'da skar saptanan hastaların %40'ında patoloji tespit edemediğini; ayrıca USG ile normal bulguları olan olguların %35'inde DMSA'da skar varlığını göstermişlerdir. Bu çalışmada USG'nin skar tespitinde sensitivitesi %37,5; spesifisitesi %96,8; pozitif prediktif değeri %75,6; negatif prediktif değeri %85,4 olarak bulunmuştur.⁴⁶ Tüm çalışmalarda skar tespitinde USG kullanımı yetersiz bulunmuştur.

VCUG, invaziv bir tetkiktir ve hastada radyasyona maruziyete neden olmaktadır. Son çalışmalarda, idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda VCUG yerine öncelikle DMSA sintigrafi kullanımı önerilmekte; DMSA'da anormal bulgu saptanması durumunda VCUG çekilmesi tavsiye edilmektedir.^{37,47} Hansson ve arkadaşları 2 yaş altı 303 hastada yaptıkları çalışmada, normal DMSA sintigrafi sonuçları saptanan 147 olgunun 7'sinde dilate reflü saptamışlardır. Bu olguların 5'inde reflünün zaman içinde kaybolduğu, hiçbirinde İYE'nin tekrarlamadığı görülmüştür.⁴⁸ Bu çalışmanın sonuçları benzer bulgular içermektedir. DMSA'da skar ve USG'de pelvik dilatasyonu saptanmayan 500 hastanın %28'sinde reflü; 1000 renal ünitenin %6,2'sinde dilate reflü (evre 3-4) saptanmıştır. Evre 5 reflüye ise rastlanmamıştır. Reflü saptanan hastaların ise %20'sinde reflünün zaman içinde kaybolduğu gözlenmiştir.

Üriner sistem görüntüleme yöntemleri ile anatomik ve fonksiyonel patoloji saptanmayan olgularda da skar gelişebilmektedir.^{49,50} Bizim çalışmamızda da %11,1 oranında skar saptandı.

VUR'da I, II. derece %80 (yılda %10-25), III. derece'de >%50, IV. derece'de %30 kadar rezolüsyon bildirilmiş olup V. derece VUR'da çok nadirdir.⁵¹ Bu çalışmada evre 1-2 VUR'lu olan 141 hastanın %21,2'sinde; evre 3-4 VUR'lu olan 136 hastanın %10,2'sinde spontan rezolüsyon görülmüştür. Bu farklılık yapılan çalışmanın kesitsel olmasından kaynaklanmaktadır. Spontan rezolüsyon, skar saptanmayan olguların %20,4'ünde, skar saptanan olguların %4,9'unda gösterilebilmiştir. Kang ve arkadaşları skar görülen VUR'lu hastalarda düşük spontan rezolüsyon oranı bulmuşlar ve bu hastalara erken cerrahi tedavi önermişlerdir.⁵² Bu çalışmada VUR'lu olguların %13,3'üne enjeksiyon, %5,8'ine açık cerrahi operasyon yapıldığı bulunmuştur. Reflüye müdahale çalışmalarının çoğu antibiyotik profilaksisi ve antireflü cerrahiye karşılaştırmıştır.⁵³⁻⁵⁵ Uluslararası Reflü Çalışmasında İYE insidansı ve yeni renal skarlanma göz önünde bulundurulduğunda medikal ve cerrahi gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca reflünün medikal ve cerrahi tedavisine karşılık gözlem ve meydana geldikçe enfeksiyonları tedavi etmeye (intermittan tedavi) üstünlüğünü kanıtlayan yeterli delil de bulunamamıştır.⁵⁶

Sonuç

İdrar yolu enfeksiyonları ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile önemini hala korumaktadır. Her yaş grubunda tekrarlayan ateşli enfeksiyonda ilk görüntüleme yöntemleri USG ve DMSA olmalıdır. USG, VUR ve skar saptamada etkin değildir. VCUG invaziv bir tetkiktir. Ayrıca

hastada radyasyona maruziyete neden olmaktadır. Bu nedenle kullanımı sınırlandırılabilir. USG'de pelvik dilatasyon ve/veya DMSA'da skar saptanan hastalarda yüksek dereceli reflü olasılığı fazladır. Bu nedenle USG'de pelvik dilatasyon ve/veya DMSA'da skar saptanması durumunda VCUG mutlaka endikedir. Üriner sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak normal bulunan olgularda da skar gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalar da yakından izlenmelidir.

Açıklamalar

Karadoğan M., Yıldız N., Ergüven M. Çocukluk Çağı Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Klinik Özellikleri ve Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi, 8. Erciyes Pediatri Akademisi Kongresi 12-14 Mayıs 2022 Kayseri'de tam metin sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Etik Standartlara Uygunluk

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan etik kurul komitesinden 10 Mart 2009 tarihinde ve 55/F nolu karar ile yazılı izin alınmıştır. 08.09.2023 tarihinde GOKAEK-2023/14.38 koduyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

Veri toplanması ve analizi: M.K., Kaynak taraması ve makale yazımı: M.K., N.Y., M.E., Çalışmanın tasarımı: M. E., N. Y.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Emre S, Üriner Sistem Enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (Ed). *Pediyatri* (3.Baskı) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002; p. 1491-1495.
- Elder, J.S. Urinary tract infections. In: Behrman, R.E., Vaughan, V.C., Jensen, H.B., (Ed), *Nelson Textbook of Paediatrics*, W.B.,Saunders, Philadelphia, 2004;1785-1790.
- Hanson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology* (5th ed.) Philadelphia, Lippincott Williams, 2004: 1007-1025.
- Bek, K, Akman, S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatric nephrology* 24 (2009): 797-806. doi:10.1007/s00467-008-1080-y
- Dönmez O. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. *Güncel Pediatri* 2003;1:50-58.,
- Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei SR, et al. Microbial Sensitivity Pattern in Urinary Tract Infections in Children: A Single Center of 1, 177. *Urine Cultures Jpn J. Infect.* 2006;59:380- 382. doi: 10.7883/yoken.JID.2006.380
- Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatrica Scand* 1981;70:879-883. doi: 10.1111/j.1651-2227.1981.tb06244.x
- Berg UB, Johansson SB. Age as a determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Childhood* 1983;58:963-969. doi: 10.1136/adc.58.12.963
- McKerrow W, Davidson-Lamb N, P.F Jones. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1984;289:299-303. doi: 10.1136/bmj.289.6440.299
- Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect dis clin North am* 1987;1:713-729. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70370-6
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, E Girardin E. Are younger children at higher risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet.* 1997;349:17-19. doi: 10.1016/s0140-6736(96)06126-0
- Qureshi AM.. Clinical presentation of urinary tract infection among children. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2005;17:79-81.
- Elzouki AY, Mir NA, Jeswal OP. Symptomatic urinary tract infection in pediatric patients-a developmental aspect. *Int J Pediatr Nephrol.* 1985;6:267-70:1116-9.
- Rushton HG. Urinary tract infections in children: Epidemiology, evaluation and management. *Pediatric Clinics of North America.* 1997;44:1133-69. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70551-4
- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New England Journal of Medicine.* 2003;16;348(3):195-202. doi: 10.1056/NEJMoa021698
- Alon US, Ganapathy S. Should renal ultrasonography be done routinely in children with first urinary tract infection? *Clinical pediatrics.* 1999;38:21-5. doi:10.1177/000992289903800103
- Gelfand, M. J., Koch, B. L., Cordero, G. G., Salmanzadeh, A., Gartside, P. S. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables. *Pediatric radiology*, 2000;30:121-4. doi: 10.1007/s002470050028
- O Honkinen, O Ruuskanen, H Rikalainen, E O Mäkinen, I Välimäki. Ultrasonography as a screening procedure in children with urinary tract infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1986; 5:633-635. doi: 10.1097/00006454-198611000-00006
- Stokland E, Hellstrom M, Hansson S, Jodal O, Oden A., Jacobsson, B. Reliability of ultrasonography in the identification of reflux nephropathy in children. *Br Med J.* 1994;309:235-239. doi: 10.1136/bmj.309.6949.235
- Dacher JN, Hitzel A, Avni FE, Vera P. Imaging strategies in pediatric urinary tract infection. *European radiology*, 2005;15:1283-8. doi: 10.1007/s00330-005-2702-4
- Alon U, Berant M, Pery M Intravenous pyelography in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Pediatrics.* 1989; 83:332-336.
- Tsai JD, Huang FY, Tsai TC. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening. *Pediatr Nephrology*, 1998;12: 206-209. doi: 10.1007/s004670050438
- Davey MS, Zerlin JM, Reilly C, Ambrosius, W. T. Mild renal pelvic dilatation is not predictive of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiology*, 1999;27:908-11. doi: 10.1007/s002470050268
- Blane CE, Dipietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 1993;150:752-755. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35605-7
- Hiraoka M, Hori C, Sudo M, Kasuga K. Ultrasonic indicators of ureteric reflux in the newborn. *Lancet*, 1994;343:519-20. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91466-4

26. Baker R, Barbaris HT. Comparative results of urologic evaluation of children with initial and recurrent urinary tract infection. *The Journal of Urology*, 1976;116:503–505. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58880-1
27. Ginsberg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*. 1982;69:409–412.
28. Farnsworth, R. H., Rossleigh, M. A., Leighton, D. M., Bass, S. J., Rosenberg, A. R. The detection of reflux nephropathy in infants by 99 m technetium dimercaptosuccinic acid studies. *The Journal of Urology*, 1991;145:542–546. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38391-x
29. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Educ)*. 1984; 289:299–303. doi: 10.1136/bmj.289.6440.299
30. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1281–4. doi: 10.1007/s00467-006-0147-x
31. Polito, C., Rambaldi, P. F., Signoriello, G., Mansi, L., La Manna, A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatric Nephrology*. 2006;21:521–6. doi: 10.1007/s00467-006-0036-3
32. Majd M, Rushton H.G. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *In Seminars in nuclear medicine* 1992;22:98–111. doi: 10.1016/s0001-2998(05)80085-6
33. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: Evolving concepts and future directions. *Pediatric Nephrology*. 1997;11:108–120. doi: 10.1007/s004670050243
34. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Archives of disease in childhood*, 1994;70:111–115. doi: 10.1007/BF00858145
35. Wu CY, Chiu PC, Hsieh KS, et al. Childhood UTI: A clinical analysis of 597 cases. *Acta Paediatrica Taiwan*. 2004;45:313–4. Doi: 10.1016/j.pedneo.2012.08.003
36. Goldman M, Lahat E, Straus S. et al. Imaging after UTI in neonatal period. *Pediatrics*. 2000;105:1232–35. doi: 10.1542/peds.105.6.1232
37. Peru H, Bakkaloglu S. A, Soylemezoglu O, Buyan, N, Hasanoglu, E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children *International urology and nephrology*, 2008. doi: 10.1007/s11255-008-9420-1
38. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urological research*. 1975;3:105–9. doi: 10.1007/BF00256030
39. Smellie JM, Normand ICS. Bacteriuria, reflux and renal scarring. *Archives of Disease in Childhood*, 501975;50:581. doi: 10.1136/adc.50.8.581
40. Filly, R., Friedland, G. W., Govan, D. E., Fair, W. R Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. *Radiology*. 1974;113: 45. doi: 10.1148/113.1.145
41. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 3482003; 348:195–202. doi: 10.1056/NEJMoa021698
42. Gordon I. Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *Lancet*. 1995;346:489–490.
43. Jakobsson B, Jacobson SG, Hjalmas K. Vesicoureteral reflux and other risk factors for renal damage: identification of high and low-risk children. *Acta Paediatr*. 1999;431:31–39. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01316.x
44. Najib KH, Fallahzadeh E, Fallahzadeh MH, Erjaee A. Renal Scar Formation in Children with Recurrent Urinary Tract Infections. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2009;11:93
45. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard *Pediatric Nephrology*. 2004; 19:153–156. doi: 10.1007/s00467-003-1363-2
46. Temiz Y, Tarcan T, Önel FF, Alpay H, Simsek F. The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR) *International Urology and Nephrology*. 2006;38:149–152. doi: 10.1007/s11255-005-3829-6
47. Tseng MH, Lin WJ, Lo WT et al. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *The Journal of pediatrics*. 2007;150:96–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.09.028
48. Hansson S, Dhamey M, Sigström O et al. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *The Journal of Urology*. 2004;172:1071–1074. doi: 10.1097/01.ju.0000135337.71154.60
49. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *American journal of kidney diseases*, 1991 17:491–511. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80490-2
50. Rushton, H. G., Majd, M., Jantusch, B., Wiedermann, B. L., Belman, A. B. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *The Journal of Urology*. 1992;147:1327–32. doi:10.1016/s0022-5347(17)37555-9
51. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:715–7. doi: 10.1007/BF00868720
52. Kang I, Park CH, Kim CI. Does the renal scarring affect the spontaneous resolution and breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux (VUR)? **EAU Annual Congress - Stockholm 2009**.
53. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International reflux study in children – United States branch. *The Journal of Urology*, 1992;148:1674–1675. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36999-9
54. Olbing I, Claesson I, Ebel KD et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *The Journal of Urology*. 1992;148:1653–1656. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36995-1
55. Venhola M, Huttunen NP, Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2006;40:98–102. doi: 10.1097/INF.0000000000003628
56. Wheeler D, Vimalachandra D, Roy L et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88:688–694. doi: 10.1136/adc.88.8.688



Review | Derleme

PEDIATRIC CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING: A CONCISE REVIEW ON DIFFERENT TECHNIQUES

PEDİATRİK KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA: FARKLI TEKNİKLER ÜZERİNE DERLEME

Ata Baytaroglu^{1*}, Suzan Dogruya²

¹Usak Research and Training Hospital, Ophthalmology Dpt., Usak, Türkiye. ²Usak University, Usak Research and Training Hospital, Ophthalmology Dpt., Usak, Türkiye.



ABSTRACT

Objective: Since the first application of corneal collagen cross-linking (CXL) nearly 20 years ago, the technique has been modified and improved by many clinicians. Pediatric patients in particular are an important population focus for this treatment modality due to their susceptibility to rapid progression and irreversible damage. The standard CXL procedure has been updated to include transepithelial (TCXL), accelerated (ACXL), iontophoretic (ICXL) and synthesis of these approaches (ATCXL). In this review, we aimed to examine the current literature and determine the most effective and safe treatment method for the pediatric patient population.

Method: The results found in Medline via PubMed using the keywords "keratoconus, pediatric keratoconus, corneal collagen cross-linking, pediatric corneal collagen cross-linking, pediatric cross-linking" in English language were reviewed. In addition to those listed in the search engine, relevant citations obtained from the literature search were also included. Retrospective and prospective articles with a follow-up period of at least 1 year were analyzed as part of the review.

Results: In our review, 18 prospective and 14 retrospective studies were analyzed. Eight of these studies were comparative and the follow-up period of all studies ranged between 1-5 years. The age distribution of all patients was between 9-18 years and CXL modalities were compared according to Kmax change and sustainability and presented in tables.

Conclusion: Although a consensus on a gold standard has not yet been reached, an increasing number of studies are being reported in favor of new techniques; however, the standard CXL-Dresden protocol is still the safest and most effective treatment option.

Keywords: Pediatric, keratoconus, collagen cross-linking, cornea

Öz

Amaç: Korneal kolajen çapraz bağlama işleminin (CXL) yaklaşık 20 yıl önce ilk uygulanmasından bu yana, işlem tekniği bir çok klinisyen tarafından modifiye edilmiş ve geliştirilmiştir. Özellikle pediatrik hastaların hızlı progresyon ve geri dönüşümsüz hasarlara yatkın olmaları nedeniyle bu tedavi yöntemi için önemli bir popülasyon odağı olmaktadır. Standart CXL prosedürü yapılan güncellemelerle, transepitelyal (TCXL), hızlandırılmış (ACXL), iyontoforetik (ICXL) ve bu yaklaşımların sentezi (ATCXL) şeklinde uygulanabilmektedir. Bu derlememizde pediatrik hasta popülasyonu için güncel literatürün incelenmesi ve en etkili ve güvenilir tedavi yönteminin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: PubMed aracılığıyla Medline'da İngilizce dilinde "keratokonus, pediatrik keratokonus, korneal kollajen çapraz bağlama, pediatrik korneal kollajen çapraz bağlama, pediatrik çapraz bağlama" anahtar kelimeleri kullanılarak bulunan sonuçlar incelendi. Arama motorunda listelenenlerin dışında literatür taramasından elde edilen ilgili atıflar da dahil edildi. En az 1 yıllık takip süresi olan retrospektif ve prospektif makaleler derleme kapsamında analiz edildi.

Bulgular: Derlememizde 18 prospektif ve 14 retrospektif çalışma incelenmiştir. Bu çalışmaların 8 tanesi karşılaştırmalı vasıfta olup, tüm çalışmaların takip süreleri 1-5 yıl arasında değişmektedir. Tüm olguların yaş dağılımı 9-18 arasında olup, CXL modaliteleri Kmax değişimi ve sürdürülebilirliklerine göre karşılaştırılmış ve tablolarda sunulmuştur.

Sonuç: Henüz bir altın standart üzerinde konsensusa varılamamış olmakla beraber yeni teknikler lehine giderek artan sayıda çalışma bildirilmektedir; ancak standard CXL-Dresden protokolü hala en güvenli ve en etkili tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik, kolajen çapraz bağlama, keratokonus, kornea

Introduction

Keratoconus (KC) is the most common non-inflammatory corneal ectatic disease characterized by bilateral asymmetric progression of corneal collagen degeneration that results in corneal thinning, irregular astigmatism, and poor visual acuity. It has been reported that approximately 2-15% of all penetrating keratoplasty surgeries in the pediatric population are due to keratoconus¹⁻⁴. The main reason we separate pediatric cases from their adult counterparts is rapid progression, and the underlying causes of it can be listed as; a pediatric cornea, especially under the age of 15, which has only 60% stiffness of an adult cornea, as children are much more susceptible to vernal keratoconjunctivitis, and its complications and eye rubbing is a particular issue in this population²⁻⁴. Moreover, higher rates of graft rejection and difficulties in pediatric patient management have led physicians to search for alternative treatment options².

Up until 2003, mainstay treatment options were either keratoplasty or hard contact lenses. Although photorefractive keratectomy and intrastromal rings were being applied for selective cases⁵, a definitive treatment for the underlying disease itself had not been discovered. Even in early reports such as Weeks presented in 1913, the search for a treatment option that modifies corneal biomechanical structure can be observed. In his publication, he listed some treatment modalities that cause a stiff cornea, such as needling, suturing, or using various forms of cautery⁶.

Corneal cross-linking (CXL) was first described by Wollensak et al.⁷ in 2003 as a novel treatment protocol that not only improves visual outcomes but also treats the underlying pathology by altering the biomechanical structure of the treated corneas. Their unique protocol (Dresden protocol), which is now the standard CXL (SCXL) modality, is ultraviolet-A (UVA) exposure with riboflavin administration with a parameter and duration of 3mW/cm², 30 min. Especially after the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approval of SCXL in pediatric patients between 14 and 18 years of age, treatment with CXL has become an area of focus in this population. Despite the lack of an established consensus on pediatric CXL, various studies revealed favorable results for SCXL in this population⁸⁻¹¹.

In this review of literature, we aimed to establish a better understanding of different techniques in pediatric cross-linking and to explore various data regarding their efficacy, safety, and the future of pediatric keratoconus treatment via a thorough examination of comparative studies. This article does not contain any new data on the subject of pediatric collagen cross-linking or pediatric keratoconus; only data from the previous studies were evaluated. We examined 18 prospective and 14 retrospective studies with different CXL techniques; however, our main focus in this review is the comparison studies on the subject.

Current CXL Protocols

Standard Corneal Collagen Cross-Linking (Dresden Protocol) – SCXL: Wollensak et al.⁷ summarized their novel technique with the steps of removal of a central 7mm radius with a blunt instrument under local anesthesia, application of 10mg riboflavin-5-phosphate in 10mL dextran-T-500 20% solution as a photosensitizer 5 minutes before and every 5 minutes during the procedure, and appliance of 370nm UVA-light at a 1cm distance at irradiance of 3mW/cm² for 30 minutes. They also stated that the minimum corneal thickness requirement for their study was as low as 460um. All reviewed studies declared the minimum threshold of central corneal thickness as 400um.

In their original report of 22 patients, Wollensak et al.⁷ reported only one patient in the pediatric age group, and unfortunately, due to a lack of light perception of the subject, their results did not yield any data regarding the use of CXL on the pediatric population.

Accelerated CXL – ACXL: Accelerated epi-off procedures are based on the Bunsen-Roscoe law of reciprocity, which states that the biological effect of the applied radiation is directly related and proportional to the total amount of energy irrespective of the duration or route. The only difference from the SCXL procedure is that UVA is applied for a shorter duration (5 or 10 minutes) with a higher intensity (18 or 9mW/cm²), all methods resulting in a total energy transmission of 5.4J/cm². However, it should be noted that different approaches regarding stromal saturation with riboflavin are observed throughout the literature¹²⁻¹⁴.

Transepithelial CXL – TCXL: The procedure is almost identical to SCXL apart from epithelial removal with a blunt instrument. However, different applications of riboflavin administration have been observed in the literature; Magli et al.¹⁵ applied 2 drops every 5 minutes for 30 minutes, and Salman et al.¹⁶ applied 1 drop every 2 minutes for 30 minutes. UVA exposure for 30 minutes with an irradiance of 3mW/cm² was the same throughout the reviewed studies.

Accelerated-transepithelial CXL – ATCXL: In our review, we included only one study with the accelerated transepithelial CXL method. They described the procedure similar to TCXL with the transposed parameters of 18mW/cm² for 5 minutes¹⁷.

Iontophoretic CXL – ICXL: We evaluated two research conducted on the ICXL procedure by Buzzonetti et al.^{18,19}. The procedure consists of an application of electric current via stainless steel electrodes, where the negative electrode is embedded in a rubber suction ring, and the positive electrode is placed on the patient's forehead. Iontophoresis was performed under a current rate of 0.5 mA-1.0 mA for 5 minutes. The aim of this method is to enhance riboflavin penetration through the anterior stroma.

CXL Results

All CXL modalities mentioned above had a similar complication and side-effect profile throughout the studies. Transient corneal edema was seen in nearly half of the patients and corneal haze in approximately 10% of patients, both of which resolved within 4 to 6 weeks^{20,21}. Earlier reports on 36 months' follow-up of SCXL revealed that 80% of the patients benefited from the treatment functionally with a +1.5 Snellen line improvement, and worsening was observed only in 4% of the patients. They also implied that the corneal flattening and lamellar compaction effect of CXL were more prominent in patients with thinner corneas (<450µm)²⁰. However, >5 years of follow-up results revealed that despite effective CXL treatment, the overall progression rate is still 20%. They attributed their findings to the fact that the SCXL procedure can only lengthen normal corneal turnover rate of 6-7 years up to a maximum of 10 years, and they pointed out that after 10 years, 25% of the patients may require retreatment^{22,23}. Most of the short-term studies of 12 months follow-up found SCXL procedure in the pediatric age group to be as safe and effective as in adults^{8,9,24-26}. In their study on 40 eyes of pediatric stage-II (Amsler-Krumeich) keratoconus patients, Vinciguerra et al.²¹ found SCXL to be effective in reducing astigmatism and spherical aberrations. Moreover, they highlighted that with a stable follow-up period, further treatment options combined with intrastromal rings or customized excimer procedures for residual errors should be considered²¹. In their 5-year follow-up results of 54 eyes, Godefrooij et al.²⁷ concluded that SCXL has a stable therapeutic effect for up to 5 years. However, 22% progression was observed on keratometry readings. Another point they underlined was cone decentralization is the only major factor for progression, which was also reported by Buzzonetti et al.¹⁹, Sarac et al.²⁸, and Ucakhan et al.²⁹ which was the very first long-term results of Schiempflug characteristics of pediatric KC patients who underwent SCXL. Unlike Soeters et al.²⁴, Ucakhan et al.²⁹ found a lower Kmax flattening rate of 32%. Another long-term study evaluated 20 eyes over a span of more than 5 years, and they showed stable keratometric parameters and stable visual acuity even after 7.5 years. However, they, too, were reminded to be cautious of progression, which may be seen in 20-25% of the patients³⁰. Unlike the majority of the studies with the inclusion criteria of Amsler-Krumeich stage I-II, Knutsson et al. highlighted an important fact that SCXL in the pediatric population is beneficial even in cases with advanced KC with Kmax value >60D³¹. Moreover, they expressed that reapplication of CXL can be addressed for reserved cases with progression.

Being the first study of TCXL on the pediatric population, Magli et al.¹⁵ reported similar Kmax-min results from TCXL and SCXL groups at 12 months, which paved the way for new comparative studies of novel CXL techniques. Salman AG.¹⁶ also successfully showed that TCXL is an effective and safe method with their 12-month follow-up results of 22 eyes. Although they managed to halt KC's progression, they failed to show an improvement in astigmatism. In their comparative study of 18 months follow-up,

Buzzonetti et al.¹⁸ showed that transepithelial CXL (TCXL) is not as effective as SCXL in terms of slowing the progression. However, their study on iontophoretic CXL (ICXL) gave more promising results in terms of halting the progression³². Yet they stated that ICXL could not outperform SCXL topographically, and they reported no improvement in higher-order aberrations. In their comparative study of ICXL and SCXL, keratoconus progression was observed in half of the patients treated with ICXL, compared to only 25% in the SCXL group. They also found cone location to be an important determinant of disease progression in both groups¹⁹. Another comparative study of SCXL versus TCXL in pediatric groups resulted in favor of SCXL procedure, and they suggested TCXL should be reserved for patients with thinner corneas (<420µm) and intolerance to standard procedure³³.

Shetty et al.³⁴ published the first known study of accelerated CXL procedure on pediatric patients. Although they showed favorable results, they recommended limbal guard use, especially in pediatric cases, and they emphasized that extensive eye rubbing and undertreated vernal keratoconjunctivitis account for the majority of post-treatment progression. In their contralateral eye study with 34 patients, Eissa et al.¹³ reported that the ACXL method gave better results in a 3-year follow-up period in terms of visual acuity and Kmax values.

The only publication on the long-term results of accelerated transepithelial CXL on 78 eyes failed to show a comparable efficacy and safety to SCXL¹⁷. Mean K change was observed as 3.18 in the SCXL group compared to 0.09 in the ATCXL group in year 5. Also, a slight loss of visual acuity along with disease progression was observed in 3 cases in the ATCXL group. Iqbal et al. recently compared 3 modalities (SCXL, TCXL, ACXL) of cross-linking with a substantial number of subjects. The overall success rate for SCXL was 94% compared to TCXL, with only a 71% success rate. Moreover, SCXL and ACXL groups showed significant improvement in mean K values, which were lower than 5% post-treatment progression. However, the TCXL procedure not only failed in halting progression but also resulted in increased mean K values³⁵. Two studies with the same accelerated protocol compared its efficacy and safety with the standard procedure. With their combined number of 88 eyes that underwent ACXL procedure, they revealed that ACXL is as safe and efficacious as SCXL with a progression rate of around 10% at 2 years follow-up^{36,37}. A summary of prospective and retrospective studies can be viewed in Tables -1 and -2.

Along with other reports, the recent results of the KERALINK trial remind one of the fact that although half of the pediatric KC patients may show spontaneous regression, it is crucial to screen at an earlier age for patients with astigmatism with frequent follow-ups and early CXL in this particular group should be considered^{38,39}. In contrast to earlier reports suggesting prompt application of CXL as soon as clinical diagnosis has been made without further investigation for a progression⁴⁰, due to similar efficacy of pediatric CXL to adult CXL²⁴⁻²⁶, recent results from a 5-year follow-up study counteracted

the idea. Or et al. advised against the treatment without proof of progression⁴¹.

Table 1. Study characteristics of prospective articles evaluated in the review

Study	Year	Age (years)	No. of Eyes	Protocol	Follow-up (months)
Caporossi et al. (20)	2012	10-18	56	SCXL	36
Arora et al. (8)	2012	10-15	15	SCXL	12
Buzzonetti et al. (18)	2012	11-17	13	TCXL	18
Vinciguerra et al. (21)	2012	9-18	40	SCXL	24
Salman AG. (16)	2013	13-18	22	TCXL	12
Viswanathan et al. (38)	2014	8-17	25	SCXL	20
Shetty et al. (34)	2014	11-14	30	ACXL	24
Buzzonetti et al. (32)	2015	10-18	14	ICXL	12
Godefrooij et al. (27)	2016	11-17	54	SCXL	60
Uçakhan et al. (29)	2016	10-18	40	SCXL	48
Eraslan et al. (33)	2016	12-18	18 / 18	SCXL / TCXL	24
Badawi AE. (12)	2017	8-15	33	ACXL	12
Knutson et al. (31)	2018	12-17	52	SCXL	36
Mazzotta et al. (22)	2018	8-18	62	SCXL	120
Eissa et al. (13)	2018	9-16	34 / 34	SCXL / ACXL	36
Henriquez et al. (17)	2020	10-17 / 8-16	46 / 32	SCXL / ATCXL	60
Iqbal et al. (35)	2020	9-17	91 / 92 / 88	SCXL / ACXL / TCXL	24
Larkin et al. (39)	2021	10-16	29	SCXL	18

*SCXL: Standard corneal cross-linking, Dresden protocol; TCXL: transepithelial corneal cross-linking; ACXL: Accelerated corneal cross-linking; ATCXL: Accelerated transepithelial corneal cross-linking

Table 2. Study characteristics of retrospective articles evaluated in the review

Study	Year	Age (years)	No. of Eyes	Protocol	Follow-up (months)
Chatzis et al (40)	2012	10-19	46	SCXL	24
Magli et al. (15)	2013	12-17	23 / 16	SCXL / TCXL	12
Kumar Kodavoor et al. (25)	2014	9-16	35	SCXL	12
Soeters et al. (24)	2014	12-17	31	SCXL	12
Ozgurhan et al. (14)	2014	9-18	44	ACXL	24
Sarac et al. (28)	2016	9-17	72	SCXL	24
Wise et al. (9)	2016	11-18	39	SCXL	12
Zotta et al. (30)	2017	10-17	20	SCXL	60-108
Baenninger et al. (37)	2017	10-18	39 / 39	SCXL / ACXL	12
Padmanabhan et al. (23)	2017	8-18	197	SCXL	80
Sarac et al. (36)	2018	10-17	38 / 49	SCXL / ACXL	24
Or et al. (41)	2018	11-18	88	SCXL	60
Buzzonetti et al. (19)	2019	9-18	20 / 20	SCXL / ICXL	36
Barbisan et al. (26)	2020	10-16	105	SCXL	12

*SCXL: Standard corneal cross-linking, Dresden protocol; TCXL: transepithelial corneal cross-linking; ACXL: Accelerated corneal cross-linking; I-ON CXL: Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking

Discussion

Our aim in this review was to summarize the different CXL modalities used in pediatric patients and try to make a better rationale for each modality used. A summary of trials comparing different CXL protocols can be viewed in Table 3. Although there is not an agreed consensus on which treatment option is best suited for pediatric cases,

it is clear from these comparative studies that the SCXL procedure is still considered the best option in terms of arresting progression, improving visual acuity, regressing, and stabilizing keratometry values even at longer terms. Novel treatment methods for ICXL and ATCXL seem to be still in their early stages of development toward an established treatment option for the pediatric population. All aforementioned methods have been shown to be safe

in terms of corneal endothelial damage^{21,30}, and it has been reported in many cases that the stromal stiffening effect of CXL is limited to the anterior stroma. However, we noted that only a few numbers of studies reported the demarcation line depth of their CXL procedures, and it is clear from the study of Eraslan et al. that demarcation line depth is an important indicator of Kmax flattening and how long the effect of CXL will last³³. Another point of interest is that these studies have all used different criteria and thresholds for diagnosing and evaluating progression. Although in this era of advanced imaging technology,

many authors stated ultrasound pachymetry is still one of the most reliable indicators to evaluate KC progression^{12,29,40}.

It is without doubt that since 2003, CXL has reduced the need for keratoplasty at a remarkable rate; however, due to its effects' biochemical life span, further data is necessary to evaluate the success rate of different CXL techniques beyond 10 years. As for now, the SCXL procedure is yet to be seen as the best and safest treatment option for pediatric KC patients.

Table 3. Characteristics of comparative studies evaluated in the review

Study	Design	Year	Age (years)	No. of Eyes	Protocol	Follow-up	Demarcation line depth(um)	Mean K change (D)	Favored procedure
Magli et al. (15)	Retrospective	2013	12-17	23 / 16	SCXL / TCXL	1 year	N/A	-1.47 / -1.63	TCXL
Eraslan et al. (33)	Prospective	2016	12-18	18 / 18	SCXL / TCXL	2 years	272/137	-1.4 / - 0.63	SCXL
Baenninger et al. (37)	Retrospective	2017	10-18	39 / 39	SCXL / ACXL	1 year	N/A	-1.5 / -0.71	SCXL=ACXL
Sarac et al. (36)	Retrospective	2018	10-17	38 / 49	SCXL / ACXL	2 years	N/A	-0.61 / -1.01	ACXL
Eissa et al. (13)	Prospective	2018	9-16	34 / 34	SCXL / ACXL	3 years	N/A	-0.78 / -1.4	ACXL
Buzzonetti et al. (19)	Retrospective	2019	9-18	20 / 20	SCXL / ICXL	3 years	N/A	+0.8 / +2.8	SCXL
Henriquez et al. (17)	Prospective	2020	8-17	46 / 32	SCXL / ATCXL	5 years	N/A	-3.18 / -0.09	SCXL
Iqbal et al. (35)	Prospective	2020	9-17	91 / 92 / 88	SCXL / ACXL / TCXL	2 years	N/A	-1.17 / -0.23 / +0.92	SCXL

*SCXL: Standard corneal cross-linking, Dresden protocol; TCXL: transepithelial corneal cross-linking; ACXL: Accelerated corneal cross-linking; ICXL: lonthophoretic transepithelial corneal cross-linking

Method of Literature Search

A comprehensive literature search for the articles written on the subject in the English language was done on Medline via PubMed using the following keywords: keratoconus, pediatric keratoconus, corneal collagen cross-linking, pediatric corneal collagen cross-linking, pediatric cross-linking. The related citations from the literature search were also examined. Retrospective and prospective articles with a minimum follow-up period of 1 year were included. All the articles cited in the review were obtained and reviewed.

Compliance with Ethical Standards

This review article did not require institutional review board approval as no new patient data were submitted.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Author Contribution

AB and SD: Both contributed to the design and implementation of the review, to the analysis of the results from the literature and to the writing of the manuscript.

Financial Disclosure

The authors declare that there is no financial or non-financial conflict of interest.

References

1. Stulting RD, Summers KD, Cavanagh HD, Waring GO 3rd, Gammon JA. Penetrating keratoplasty in children. *Ophthalmology*. 1984;91(10):1222-1230.
2. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology*. 1995;102(8):1129-1138.
3. Majander A, Kivelä TT, Krootila K. Indications and outcomes of keratoplasties in children during a 40-year period. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):618-624.
4. Huang C, O'Hara M, Mannis MJ. Primary pediatric keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea*. 2009 Oct;28(9):1003-8.
5. Bilgihan K, Ozdek SC, Konuk O, Akata F, Hasanreisoglu B. Results of photorefractive keratectomy in keratoconus suspects at 4 years. *J Refract Surg*. 2000;16(4):438-443.
6. Weeks JE. Keratoconus, with Reports of Cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1913;13(Pt 2):293-316.
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-627.
8. Arora R, Gupta D, Goyal JL, et al. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012; 28:759-762.
9. Wise S, Diaz C, Termote K, et al. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. *Cornea*. 2016; 35(11):1441-1443.
10. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, et al. Corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: our experience. *Int J Kerato Ectatic Corneal Dis*. 2012;1:53-56.
11. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Visual, topographic, and pachymetric effects of pediatric corneal collagen cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016; 54:84-89.

12. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(1):11-18.
13. Eissa SA, Yassin A. Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2019;39(5):971-979.
14. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg.* 2014;30(12):843-849.
15. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):597-601.
16. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1164-1170.
17. Henriquez MA, Hernandez-Sahagun G, Camargo J, Izquierdo L Jr. Accelerated Epi-On Versus Standard Epi-Off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Pediatric Patients: Five Years of Follow-Up. *Cornea.* 2020;39(12):1493-1498.
18. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea.* 2015;34(5):512-515.
19. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Iontophoretic Transepithelial Collagen Cross-Linking Versus Epithelium-Off Collagen Cross-Linking in Pediatric Patients: 3-Year Follow-Up. *Cornea.* 2019;38(7):859-863.
20. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea.* 2012;31(3):227-231.
21. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(3):520-526.
22. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea.* 2018;37(5):560-566.
23. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients-Long-Term Results. *Cornea.* 2017;36(2):138-143.
24. Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg.* 2014;30(7):454-460.
25. Kumar Kodavoor S, Arsiwala AZ, Ramamurthy D. One-year clinical study on the efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus. *Cornea.* 2014;33(9):919-922.
26. Barbisan PRT, Pinto RDP, Gusmão CC, de Castro RS, Arieta CEL. Corneal Collagen Cross-Linking in Young Patients for Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2020;39(2):186-191.
27. Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Wisse RP. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea.* 2016;35(7):954-958.
28. Sarac O, Caglayan M, Cakmak HB, Cagil N. Factors Influencing Progression of Keratoconus 2 Years After Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Patients. *Cornea.* 2016;35(12):1503-1507.
29. Uçakhan ÖÖ, Bayraktutar BN, Saglik A. Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: Long-Term Follow-Up of Visual, Refractive, and Topographic Outcomes. *Cornea.* 2016;35(2):162-168.
30. Zotta PG, Diakonis VF, Kymionis GD, Grentzelos M, Moschou KA. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J AAPOS.* 2017;21(5):397-401.
31. Knutsson KA, Paganoni G, Matuska S, et al. Corneal collagen cross-linking in paediatric patients affected by keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(2):248-252.
32. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea.* 2015;34(5):512-515.
33. Eraslan M, Toker E, Cerman E, Ozarslan D. Efficacy of Epithelium-Off and Epithelium-On Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2017;43(3):155-161.
34. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int.* 2014;2014:894095.
35. Iqbal M, Elmassry A, Saad H, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(3):e352-e362.
36. Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tanriverdi B, Cagil N. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(5):442-447.
37. Baenninger PB, Bachmann LM, Wienecke L, Thiel MA, Kaufmann C. Pediatric Corneal Cross-linking: Comparison of Visual and Topographic Outcomes Between Conventional and Accelerated Treatment. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:11-16.
38. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:140461.
39. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients: The KERALINK Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1516-1526.
40. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents [published correction appears in J Refract Surg. 2013 Jan;29(1):72]. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-758.
41. Or L, Rozenberg A, Abulafia A, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients: Evaluating Treated and Untreated Eyes-5-Year Follow-Up Results. *Cornea.* 2018;37(8):1013-1017.