



İstanbul

MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

VOLUME 19 • ISSUE 2 • JUNE 2018

Original Articles

Fatty Acids in Differentiating hiPSCs

Nasim Parsafam et al; *Tabriz-Iran*

Volar Plating in Distal Radius Fracture

Ahmet Şenel et al; *Elazığ, İstanbul, Sakarya-Türkiye*

In Situ Pinning of SCFE

Kayahan Karaytuğ et al; *Kars, İstanbul, İzmir-Türkiye*

Evaluation of Transobturator Tape Operation on Sexual Function

Serpil Polat; *İstanbul-Türkiye*

Differential Diagnosis in Lymphadenopathies

Zeynep Canan Özdemir et al; *Eskişehir-Türkiye*

Methods for identification of *Helicobacter pylori*

Salih Maçın et al ; *Konya, Ankara-Türkiye*

Quality of Life after CRS HIPEC

Özgül Düzgün et al; *Adana, İstanbul-Türkiye*

Patients with Primary and Recurrent Endometriomas

Hale Göksever Çelik et al; *İstanbul-Türkiye*

The NOS3 Gene Variants in Psoriasis

Sacide Pehlivan et al; *İstanbul, Gaziantep, Çorum-Türkiye*

Comparison of Nidek-AL Scan and Sirius

Sadık Etki Bayramoğlu et al; *İstanbul-Türkiye*

NLR and MPV in COM

Enes Yiğit et al; *Kırklareli, İstanbul-Türkiye*

istanbulmedicaljournal.org



İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

Editor in Chief

Tevfik Fikret ÇERMİK

Clinic of Nuclear Medicine, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Associate Editors

Turgut KARABAĞ

Department of Cardiology, Bülent Ecevit University School of Medicine, Zonguldak, Türkiye

Serkan SARI

Clinic of General Surgery, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Behiye Pınar GÖKSEDEF

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University, Haseki Education and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Feray AKBAŞ

Clinic of Internal Diseases, Health Science Universty, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Owner

Özgür YİĞİT

Clinic of Otorhinolaryngology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Publishing Manager

Tevfik Fikret ÇERMİK

Clinic of Nuclear Medicine, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına sahibi / Owned by on behalf of the Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital: Özgür Yiğit • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/ Executive Editor: Tevfik Fikret Çermik • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Bimonthly periodical • Basım yeri/ Printed at: Matsis Matbaa hizmetleri Tic. Ltd. Şti., Tevfikbey Mah. Dr. Ali Demir Cad. No: 51 Sefaköy, İstanbul, Turkey (+90-212-624 21 11) • Basım tarihi / Printing Date: HAZİRAN 2018/ JUNE 2018



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Finance and Administration
Zeynep YAKIŞIRER

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Editorial Development
Gizem KAYAN

Publication Coordinators
Betül ÇİMEN
Özlem ÇAKMAK
Okan AYDOĞAN
Merve SAĞLAMER
İrem DELİÇAY

Project Assistants
Büşra PARMAKSIZ
Ecenur ASLİM
Neslihan KÖKSAL

Graphics Department
Ünal ÖZER
Neslihan YAMAN
Deniz DURAN

Contact:
Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394
Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Phone: +90 212 217 17 00
Fax: +90 212 217 22 92
E-mail: info@avesyayindilik.com



İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

Advisory Board

N. Volkan ADSAY

Department of Pathology, Emory University Hospital, Atlanta GA, USA

Sedat ALTIN

Clinic of Chest Diseases, Health Sciences University, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Ferihan ARAL

Department of Endocrine Diseases, İstanbul School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Baki ARPACI

Department of Neurology, Bakırköy Psychiatric Hospital, İstanbul, Türkiye

Talip ASİL

Department of Neurology, School of Medicine, Bezmialem University, İstanbul, Türkiye

Ali ATAŞ

Department of Child Health and Diseases, School of Medicine, Harran University, Şanlıurfa, Türkiye

Yağmur AYDIN

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Mustafa BAŞBUĞ

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

Nil ÇAĞLAR

Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Oğuz ÇETİNKALE

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Oktay DEMİRKESEN

Department of Urology, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Fuat DEMİRKIRAN

Department of Gynecology and Obstetrics, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Feza EKİZ

Department of General Surgery, Hepatobiliary Surgery and Gastrointestinal Surgery, İstanbul School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Murat ELEVİ

Clinic of Child Health and Diseases, Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Kadir ELTUTAR

Clinic of Eye Diseases, Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Haluk EMİR

Department of Pediatric Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Veysel ERDEN

Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Füsun ERDENEN

Clinic of Internal Medicine, Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Acar AREN

Clinic of General Surgery, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Elvan ERHAN

Department of Algology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye

Muzaffer FİNCANCI

Clinic of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Selim GÖKÇE

Department of Pediatric Gastroenterology, School of Medicine, Biruni University, İstanbul, Türkiye

Gonca GÖKDEMİR

Clinic of Dermatology, Health Science University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Mehmet Salih GÜREL

Department of Dermatology, İstanbul Medeniyet University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Abdil Cem İBİŞ

Department of General Surgery, Hepatobiliary Surgery, İstanbul School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Gökhan İPEK

Department of Cardiovascular Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Sibel KALAÇA

Department of Public Health, School of Medicine, Marmara University, İstanbul, Türkiye



İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

Kamil KAYNAK

Department of Thoracic Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Mehmet Yaşar KAYNAR

Department of Neurosurgery, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Esra SAĞLAM KAYTAN

Department of Radiation Oncology, Istanbul School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Hayrettin KESMEZACAR

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Istanbul Bilim University, Istanbul, Türkiye

Özgür KILIÇKESMEZ

Clinic of Radiology, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Altan KIR

Clinic of Thoracic Surgery, Department of Thoracic and Cardiovascular Health, Anadolu Health Centre, Kocaeli, Türkiye

Zafer KOÇAK

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Trakya University, Edirne, Türkiye

Uğur KORMAN

Department of Radiodiagnosics, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Kadir KOTİL

Academy of Medical Science, Istanbul Arel University School of Health Sciences, Istanbul, Türkiye

Güniz MEYANCI KÖKSAL

Department of Anesthesiology and Reanimation, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Cüneyt MÜDERRİSOĞLU

Department of Internal Medicine, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

İsmail MİHMALLI

Department of Radiodiagnostic, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Hamza MÜSLÜMANOĞLU

Istanbul Fatih Public Hospitals Association, Istanbul, Türkiye

Yusuf ÖZTÜRKMEN

Clinic of Orthopedics, Istanbul Training and Research Hospital, Health Science University, Istanbul, Türkiye

Zuhal PARILDAR

Department of Biochemistry, School of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye

Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Clinic of Internal Medicine, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Erdoğan SERİN

Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Ziya SALİHOĞLU

Department of Anesthesiology and Reanimation, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Kaya SARİBEYOĞLU

Department of General Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Atakan SEZER

Department of General Surgery, School of Medicine, Trakya University, Edirne, Türkiye

Yunus SÖYLET

Department of Pediatric Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Hakan TOPAÇOĞLU

Clinic of Emergency Medicine, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Emine Nur TOZAN

Department of Algology, Istanbul School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Yalçın TÜZÜN

Department of Dermatology, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Ayşe YALIMAN

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Nurhayat YILDIRIM

Department of Chest Diseases, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

Orhan YILMAZ

Clinic of Otolaryngology, Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye

Özgür YİĞİT

Clinic of Otorhinolaryngology, Istanbul Training and Research Hospital, Health Science University, Istanbul, Türkiye

istanbulmedicaljournal.org



İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

AIMS AND SCOPE

İstanbul Medical Journal is the scientific open access publication organ of İstanbul Training and Research Hospital. Four issues are released every year in March, June, September and December. Publication language is Turkish and English.

The aim of the journal is to publish high level clinical and experimental studies conducted in all medical branches, reviews comprising the latest research findings, reports on rare and educative cases and letters to the editor.

The journal follows double-blinded peer-review process by external and independent reviewers in evaluation and approval of the manuscripts for publication.

The target population of the journal includes specialists in all medical branches, academicians and relevant health care professionals.

Publication policy and editorial processes follow the guidelines of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) and Committee on Publication Ethics (COPE).

The İstanbul Medical Journal is indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBİM TR Index, EBSCO, CINAHL, Index Copernicus and GALE.

The journal is financially supported by İstanbul Training and Research Hospital.

The journal is an open access publication and the content may be accessed free of charge through the web site (istanbulmedicaljournal.org - istanbultipdergisi.org). Printed copies are released in limited numbers and those willing to subscribe should refer to the Editorial Office.

İstanbul Training and Research Hospital is the sole copyright holder of the name and brand of the journal and all materials contained in the content. Any part of the content may be quoted only by providing reference to the journal; for all other utilizations, permission should be obtained from Editorial Office.

Editor : Tefvik Fikret ÇERMİK

Address : Clinic of Nuclear Medicine, Health Sciences University İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Phone : +90 212 459 64 53

Fax : +90 212 530 80 55

E-mail : tevfik.cermik@sbu.edu.tr

Publisher : AVES

Address : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul

Phone : +90 (212) 217 17 00

Fax : +90 (212) 217 22 92

E-mail : info@avesyayincilik.com



İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Istanbul Medical Journal publishes all qualified clinical and experimental studies conducted in all scientific branches relevant to human health. Reviews on contemporary topics that would be useful for the education of physicians and other health care professionals working in the medical field and to help improve their clinical practice, case reports on rare clinical pictures, editorial comments and letters to the editor are also within the scope of the journal.

Evaluation of the manuscripts is based on double-blind peer-review by external and independent reviewers. The most important conditions for approval include attaining high scientific value and having high citation potential.

It is mandatory that submitted manuscripts have not been published or accepted for publication elsewhere. Referring reviewer evaluation reports from previous submissions that were concluded with rejection will accelerate the evaluation process.

In the first phase of the evaluation by İstanbul Medical Journal, manuscripts are checked for plagiarism, replication and duplicate publication. Detected violations are treated in accordance with the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) and necessary sanctions are imposed.

The manuscripts are prepared in accordance with the standards of ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) issued by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Authors should follow CONSORT for the reporting of randomized trials, STROBE for observational studies, STARD for diagnostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analyses, ARRIVE for animal studies, and TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies.

Protection of authorship rights and prevention of ghost and honorary authorship are important elements of the editorial policy of the journal. For this purpose, Author Contribution Form stating individual contributions of each author should be filled and submitted to the journal by the corresponding author. During the evaluation process, Editors or Reviewers may request removal of certain names or inclusion of these names in the Acknowledgements section due to their insufficient contribution on the manuscript. Upon approval of the manuscript for publication, addition to or removal from the author list or any changes in the author order may not be requested.

Financial supports received for the preparation of the manuscript and conflict of interests should be declared. ICMJE Potential Conflict of Interests Disclosure Form should be signed by all authors at the time of submission of the manuscript and delivered to the Editorial Office.

Ethical principles in line with the international standards should be followed while conducting the research and preparing the manuscript. Ethics committee approval prepared in accordance with "WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Hu-

man Subjects" and "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" is required for experimental and clinical studies. During the evaluation process, the authors may be asked to submit this report or a substitute official report, if required.

Approval of local or Ministry of Health Clinical Research Ethics Committee should be obtained for studies conducted on human subjects and for experimental animal studies. The authors are to send Ethics Committee report indicating the approval with issue date and number before approval of the manuscript, when requested. For experimental animal studies, at least one of the authors is required to have Experimental Animals Utilization Certificate. The authors are required to send the certification before approval of the manuscript, when requested.

The copyright of all submitted manuscripts are transferred to İstanbul Medical Journal. All authors should sign Copyright Transfer Form during the submission. Copyright will be automatically returned to the authors if the manuscript is not accepted for publication. Authors are responsible for the content of the text and all contained materials. In case of obtaining any table, figure, or all other image from different sources all financial liability and legal responsibility associated with the copyright of these materials which is protected by national and international laws, the responsibility belong to the authors. Authors will be responsible for all losses that the journal would suffer.

The journal only accepts papers written in Turkish or in English. Title, abstract and keywords of the manuscripts received from countries other than Turkey will be translated into Turkish by the journal.

The manuscripts are initially reviewed by the Editors. Manuscripts deemed not to be appropriate to the publication policy and general instructions of the journal are returned to the author. Manuscripts are evaluated by at least 2 reviewers after passing the editorial review. Reviewers are selected among independent experts having publications in the international literature on the topic of the manuscript.

Research articles, systematic reviews and meta-analyses are also evaluated by statistical consultants.

The authors are deemed to have accepted that required revisions are to be made by the journal provided that this will not make a substantial change in the main text and in the objectives of the manuscript.

If the manuscript is withdrawn by the authors during the evaluation process, the submission will be concluded as "rejection". The submission will also be rejected if the author does not respond timely for the manuscripts returned for revision.

Abbreviations should be completely spelled out in first use and the abbreviation should be given in parentheses after the definition. Abbreviations should be avoided in the title.

Pharmaceuticals should be specified with their generic names, and medical products and devices should be identified with brand name and company name, including city and country.



istanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

Anatomic terms and the names of the microorganisms should be used in their original forms in italic characters. Name of the microorganism should be written out in full in the first mention, then abbreviated by capitalizing the first name followed by a full stop and the name of the species should be written in lower case letters (Example; *Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*) (With submissions in Turkish, if only a species name is being mentioned, the name of the microorganism can be written in (Example: *Lejyonella*). Text documents should be prepared in Microsoft Word using 12 point Times New Roman font and with single line spacing.

For double-blind peer-review, names, affiliations should not be included in any part of the text document, tables or images. Technical specifications of different types of manuscripts are given below.

The following forms should be uploaded during submission. Any procedure regarding the submitted manuscript will not be carried out until the delivery of these forms.

- **Copyright Transfer Form**

Should be signed by all authors and uploaded to the system. If the authors are in different institutions and addresses, each author can sign his/her own separate form.

- **Author Contribution Form**

Corresponding author should include the names of the authors who contributed to the preparation of the study and the manuscript and upload into the system after signing the form.

- **Title Page**

Title page should be uploaded to the online submission system as a separate document and should include the title of the study in full, short title, open names of the authors with the current academic degrees, affiliations, and city and country names. Name, mail and e-mail addresses, and phone and fax numbers of the corresponding author should also be included. If the study had been presented at a meeting prior to the submission, the name, date and the place of the meeting should be stated in the page. Also, if there are any individuals or institutions to acknowledge, it should be stated in this page.

Manuscript documents should be prepared in the following format.

- **Original Research**

• Abstracts should be submitted through the online submission system and they should be structured with "Objective, Methods, Results and Conclusion" headings without exceeding 250 words. Minimum 3, maximum 6 keywords should be provided with each submission. Keywords in English should conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) while keywords in Turkish should conform to Turkish Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>).

• Main Text should be submitted in a single document and should include Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion, and Refer-

ences sections. Author and Institution information should not be included in the main document. Tables, figures, images, statement of conflict of interest and statement of financial support, if available, are placed at the end of the manuscript. Main text should not exceed 5000 words and the number of references should be limited to 50.

• Statistical analyses should be conducted in accordance with the international standards of statistical reporting (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7: 1489-93). Statistical software should certainly be specified. Data should be expressed as mean $\pm$ standard deviation when parametric tests are used to compare continuous variables. Data should be expressed as median (minimum-maximum) or percentile (25th and 75th percentiles) when non-parametric tests are used. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR), and hazard ratio (HR) should be supported by confidence intervals (CI) and p values.

- **Review**

• Upon invitation from the journal, reviews are prepared by authors who are experienced and knowledgeable on a particular field and who have higher number of publications and higher citation potential in the international literature. The review should be prepared to explain, discuss, and evaluate the latest position attained in a particular topic for use in the clinical practice and should guide future studies.

• The manuscript file should contain the title in full, short title, unstructured abstract not exceeding 250 words, minimum 3 and maximum 6 keywords (keywords in English should conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM) while keywords in Turkish should conform to Turkish Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>)), main text divided into subheadings by the authors according to the subject discussed (suggested subheadings include Introduction, Clinical and Research Outcomes and Conclusion), references, tables, figures and images. Author and Institution information should not be included in the main document. The text should not exceed 5000 words and the number of references should be maximum 50.

- **Case Report**

• Due to limited place spared for the case reports in the journal, only reports on rare cases that constitute challenges in the diagnosis and treatment, those offering new treatment methods or revealing knowledge not included in the books, and interesting and educative case reports are accepted for publication.

• The manuscript file should contain the title in full, short title, unstructured abstract not exceeding 250 words, minimum 3 and maximum 6 keywords (keywords in English should conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM) while keywords in Turkish should conform to Turkish Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>)), main text divided into subheadings of Introduction, Case Report, Discussion, Conclusion, References, tables and



istanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

images. Author and Institution information should not be included in the main document. The text should not exceed 1000 words and the number of references should be limited to 10.

Letter to the Editor

- Manuscripts discussing the importance, overlooked features and deficient parts of a previously published study, comments on the subjects that might attract the readers' attention and particularly those on educative cases are submitted in the form of Letter to the Editor. Apart from the experts in a particular field, other readers can also submit their comments in the form of Letter to the Editor.

- The manuscript file should contain title, unstructured main text not exceeding 500 words, and maximum 5 references. If the letter is concerning a previously published study, this study should be included as the first reference and cited in the document. This type of manuscript does not contain abstract and keywords

All images (i.e. tables, figures, graphs) should be numbered in order of citation within the text. Abbreviations should be explained in alphabetical order at the footnote. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while identifying the tables in the text. Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimal points in sections in English and commas in sections in Turkish. Graphs, pictures and photographs should be in high resolution with minimum 300 dpi.

The references should be given using Arabic numerals after "et al." within the sentence or in parentheses (i.e. "(35).") at the end of the sentence and should be numbered at the end of the text in the order cited. Only published data or manuscripts accepted for publication and particularly the latest publications should be included. Authors are responsible for the accuracy of the references. Inaccessible data sources and those not indexed in any database should be omitted. Titles of the journals should be abbreviated according to Index Medicus-NLM Style (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day] (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). All authors should be listed if an article has six or less authors; if an article has more than six authors, first six authors are listed and the rest is represented by "et al." in Turkish articles and by "et al." in English articles. Reference format and punctuation should be as in the following examples.

Journal Article: You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating, and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Book with single author: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

Section in a Book: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors.

Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1974.p.457-72.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92.Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Scientific or Technical Report: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscripts accepted for publication, not published yet: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Epub ahead of print Articles: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print].

Manuscripts published in electronic format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidodl/EID/cid.htm>.

Istanbul Medical Journal accepts submission only over the web page at istanbulmedicaljournal.org - istanbultipdergisi.org. Information about the current status of the submitted manuscripts can be accessed at istanbulmedicaljournal.org - istanbultipdergisi.org. Contact details of the Editorial Office and the Publisher are given below for correspondence in every respect.

Editor : Tevfik Fikret ÇERMİK
Address : Clinic of Nuclear Medicine, Health Sciences University
Istanbul Training and
Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Phone : +90 212 459 64 53
Fax : +90 212 530 80 55
E-mail : tevfik.cermik@sbu.edu.tr

Publisher : AVES
Address : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye
Phone : +90 (212) 217 17 00
Fax : +90 (212) 217 22 92
E-mail : info@avesyayincilik.com



istanbul

MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

CONTENTS

Reviews

- 89 Effects of Vitamin E Supplementation on Exercise-induced Oxidative Stress: Friend or Foe?
Aslı Devrim, Aylin Ayaz; Ankara-Türkiye
- 95 Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature
Öner Özdemir; Sakarya-Türkiye
- 105 Role of Computed Tomography in Intestinal Obstruction
Onur Taydaş, Emre Ünal, Mehmet Ruhi Onur, Erhan Akpınar; Ankara-Türkiye

Original Articles

- 113 Effect of Hepatic Differentiation on Fatty Acid Composition of Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Human Dermal Fibroblasts
Nasim Parsafam, Yagoub Rahimi, Amir Mehdizadeh, Hojjatollah Nozad Charoudeh, Mohammad Nouri, Maghsod Shaaker, Masoud Darabi; Tabriz-Iran
- 119 Clinical and Radiologic Outcomes of Volar Plate Fixation in AO Type C Distal Radius Fractures
Ahmet Şenel, Yusuf Öztürkmen, Yunus Emre Akman, Erhan Şükür, Ethem Ayhan Ünkar; Elazığ, İstanbul, Sakarya-Türkiye
- 124 Long-term Results of In Situ Pinning Treatment of Femoral Head Slippage Patients
Kayahan Karaytuğ, Gökhan Polat, Turgut Akgül, Ali Asma, Cengiz Şen, Mehmet Aşık; Kars, İstanbul, İzmir-Türkiye
- 129 Evaluation of the Effect of Transobturator Tape Operation Used in Urinary Incontinence Therapy on Sexual Function
Serpil Polat, Derya Sivri Aydın, Zeynep Soyman, Ahmet Birtan Boran; İstanbul-Türkiye
- 134 Can Platelet Indices and Serum Lactate Dehydrogenase Levels be Used for the Differential Diagnosis of Malignancy in Children with Lymphadenopathies?
Zeynep Canan Özdemir, Aslı Deniz, Yeter Düzenli Kar, Hülya Özen, Özcan Bör; Eskişehir-Türkiye
- 138 Comparison of culture, Real-time-PCR, ELISA, and histopathological examination methods for identification of *Helicobacter pylori*
Salih Maçın, Alpaslan Alp, Burçin Şener, Cenk Sökmenşür, Diclehan Orhan, Hasan Özen, Taylan Kav, Yakut Akyön; Konya, Ankara-Türkiye
- 143 Short-term Quality of Life after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
Özgül Düzgün, İnanç Şamil Sarıcı, Serkan Gökçay; Adana, İstanbul, Adana-Türkiye
- 147 Is there Any Difference between the Patients with Primary Endometriomas and those with Recurrent Endometriomas?
Hale Göksever Çelik, Engin Çelik, Gökçe Turan, İbrahim Polat; İstanbul-Türkiye
- 152 Is there any Association between the Functional Variants of the NOS3 Gene and Psoriasis?
Saciye Pehlivan, Hüseyin Serhat İnalöz, Ayşe Feyda Nursal, Aslıhan Gülel, Mustafa Pehlivan; Gaziantep, Çorum-Türkiye
- 158 Comparison of Keratometry, Central Corneal Thickness, and Anterior Chamber Depth Results Measured With Nidek-AL Scan Biometry and Sirius Topography Devices
Sadık Etkay Bayramoğlu, Nihat Sayın, Dilbade Yıldız Ekinci, Mehmet Erdoğan; İstanbul-Türkiye
- 162 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Otitis Media with or Without Cholesteatoma
Enes Yiğit, Özlem Önerci Çelebi, Ela Araz Server, Ecem Sevim Longur; Kırklareli, İstanbul-Türkiye

Case Reports

- 167 Chylothorax: A Rare Complication of Endoscopic Thoracic Sympathectomy
Mustafa Çalık, Hidir Esmel, Taha Tahir Bekçi, Saniye Göknil Çalık; Konya-Türkiye
- 170 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Klinefelter Syndrome
Sinan Demircioğlu, Seda Yılmaz, Özlen Bektaş, Özcan Çeneli; Konya-Türkiye
- 173 Development of Hypersensitivity Reactions after Using Different Oral Iron Preparations
Öner Özdemir, Mustafa Büyükcavcı; Sakarya-Türkiye
- 177 Cause of Paraparesia in Childhood: Spinal Chondrosarcoma
Çağrı Damar, Ali Murat Koç, Ayşe Gül Alımlı, Betül Emine Derinkuyu, Alp Özgün Börcek, Nil Tokgöz; Gaziantep, İzmir, Ankara-Türkiye
- 181 Air Guns: Would you Buy these “Toys” for your Children?
Saniye Göknil Çalık, Mustafa Çalık, Hidir Esmel; Konya-Türkiye
- 184 Transverse Testicular Ectopia: Two Case Reports
Tugay Tartar, Mehmet Saraç, Ünal Bakal, Şenay Canpolat, Ahmet Kazez; Elazığ-Türkiye
- 187 Notalgia paresthetica: A Rare Cause of Neuropathic Pain
Emrah Kovalak, Çiğdem Aydoğan; Isparta, Artvin-Türkiye



Egzersizle İndüklenen Oksidatif Strese E Vitamini Suplemanın Etkileri: Dost mu, Düşman mı?

Effects of Vitamin E Supplementation on Exercise-induced Oxidative Stress: Friend or Foe?

Aslı Devrim , Aylın Ayaz

Öz / Abstract

Reaktif oksijen türleri (ROS) aerobik metabolizma reaksiyonları sonucu vücut hücreleri tarafından üretilmektedir. Oksidatif stres, ROS ile vücudun antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz, ROS ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozan faktörlerden biridir. ROS üretim seviyesi, yapılan egzersizin şiddeti ve yoğunluğuna bağlıdır. Sporcularda egzersizle indüklenen oksidatif strese karşı koruyucu mekanizma geliştirmek için antioksidan suplemanların kullanımı oldukça yaygındır. Ancak, ağır egzersizler de dahil olmak üzere egzersiz sonrası antioksidan alımının artırılmasının gerekli olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Araştırmacılar, vücuttaki ROS üretiminin vücutta hücre sinyal iletim yolunun aktivasyonu gibi hücre metabolizması üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu ve hormesis teoremine göre, endojen antioksidan savunmanın gelişimi için düşük seviyede ROS üretiminin gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar, antrenman sonrasında antioksidan alımının (antioksidan bakımından zengin besinler veya antioksidan suplemanları ile) gerekli olup olmadığı ve vücut mekanizması için yeterli miktarda antioksidan alımını sağlayacak yolun hangisi olması gerektiği konusunda çelişkilidir.

Anahtar Kelimeler: E vitamini, egzersiz, oksidatif stres, hormesis teoremi

Reactive oxygen species are produced by body cells, and this is a consequence of aerobic metabolic reactions. Oxidative stress is defined as an imbalance between the body antioxidant defense and production of reactive oxygen species. Exercise is one of the factors that disrupts the balance between ROS and the antioxidant system. The ROS production level depends on the exercise strength and intensity. To improve the mechanism against exercise-induced oxidative stress, use of antioxidant supplements is quite common in athletes. But it is not clear whether an increased antioxidant consumption is needed during periods of training, including strenuous exercise. Researchers have demonstrated that ROS have a beneficial role in the cell metabolism, such as the activation of cell signal transduction pathway, and according to the hormesis theory, oxidative stress at low level is required to regulate endogenous oxidant defenses. Studies are conflicted about whether an increased antioxidant intake (with antioxidant-rich foods or antioxidant supplements) is necessary after exercise, and which way provides the most adequate amount of antioxidant intake for the human body mechanism.

Keywords: Vitamin E, exercise, oxidative stress, hormesis theory

Giriş

Hücreler yaşam döngüsü boyunca vücuttaki metabolik olaylar kapsamında devamlı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller üretirler. Enzimatik (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz vb.) veya nonenzimatik (A, C ve E vitamini, glutatyon, ubiquinon, flavonoid vb.) antioksidan öğeler aktive olarak serbest radikallerin nötralize olmalarını sağlarlar. ROS ve antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozan etmenlerden biri de yapılan egzersizdir. Egzersiz, ROS birikimine ve buna bağlı olarak da oksidatif strese neden olmaktadır (1). Egzersize yanıt olarak oksidatif fosforilasyonun artışıyla birlikte serbest radikallerin de arttığı saptanmıştır. Egzersiz sırasında katekolaminlerin salınımı da serbest radikallerin oluşumunu hızlandıran bir faktördür (2).

Sporcularda egzersizle artan oksidatif strese karşı savunma mekanizması geliştirmek için antioksidan supleman kullanımı oldukça yaygındır. Bireyler ağır egzersizler de dahil olmak üzere egzersiz yaptıklarında, diyetlerinde antioksidan alımını arttırmalarına yönelik bir ihtiyaç olduğu netlik kazanmamıştır. ROS'un artmış üretimi, kas membran E vitamini (α - tokoferol) gibi doğal hücre antioksidan koruyucuları bastırarak engelleyebilmekte, bu da lipid peroksidasyonunun oluşmasına ve kas hasarının meydana gelmesini tetiklemektedir (3-5). E vitamini, peroksit radikallerine karşı koruyucu etki gösteren besin ögesidir. Valko ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada, yoğun egzersiz sonrasında α -tokoferol kullanımının arttığı belirtilmiştir. Bu derleme yazıda, ROS oluşum mekanizmaları, egzersizle oluşan oksidatif strese E vitamini etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Egzersiz Fizyolojik Etkileri ve Egzersizle İndüklenen Serbest Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Oluşum Mekanizmaları

Egzersizle İndüklenen Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile bu reaktif metabolitlerin detoksifikas-

ORCID IDs of the authors: A.D. 0000-0002-4267-9950, A.A. 0000-0002-3543-7881

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Aslı Devrim

E-mail: aslidevrim@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 28.07.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

yonu veya ROS ile oluşan hasarın antioksidan öğeler tarafından yeterli düzeyde onarılması arasındaki dengenin sağlanamaması sonucunda oluşmaktadır. Bu dengenin bozulması, protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asitleri içeren tüm hücre bileşenlerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (6,7). Oksidatif strese karşı oluşan redoks dengesinde egzersizin, yaş, cinsiyet ve antrenman düzeyinin etkisi oldukça karmaşıktır. Yapılan egzersizin şiddeti ve süresi, oluşacak oksidatif stresi etkileyen önemli unsurlardır (7).

Hücrelerin sürekli olarak prooksidan bir çevreye maruz kalmaları redoks tepkimelerine duyarlı hedeflerini değiştirebildiği bilinmektedir. Egzersizle indüklenen oksidatif stresi değerlendirmede en yaygın kullanılan yaklaşım, oksidatif hasarla birlikte artan bir veya birkaç moleküler belirtecin ölçümüdür (8). Egzersizle indüklenen oksidatif stres düzeyi, hücre bileşenlerinin (lipit, protein ve/veya DNA) oksidatif hasarı ölçülerek değerlendirilmektedir. Morales-Alamo ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada, insanlarda egzersizle indüklenen oksidatif stresin düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, %65 VO₂ max şiddetinde 60 dk dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde ekspire edilen pentan (lipit peroksidasyonu belirteci) seviyelerinin arttığı ve bu bireylere yapılan E vitamini takviyesi ile dinlenme veya egzersiz durumunda indüklenen pentan üretiminin azaldığı rapor edilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda, farklı şiddette (VO₂ max; %55-75) ve sürede yapılan farklı spor dallarında (bisiklet, koşu, dayanıklılık, kuvvet sporları vb.) oksidatif stres belirteçlerinin kan ve iskelet kasında arttığı bildirilmiştir (10, 11).

Egzersiz sırasında birçok dokuda ROS üretimi gerçekleşebilmektedir. Ancak dokularda değerlendirme yapmada kesit almak mümkün olmadığı için, başlıca hangi organların ROS üretiminden sorumlu olduğunu ortaya koyan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, iskelet kasında egzersizle artan kasılmalar ile ROS üretiminin arttığı, egzersizle birlikte hücrelerdeki serbest radikal ve ROS oluşumundaki artışın ana kaynağının iskelet kası olduğu bildirilmiştir. Ancak kalp, akciğer ve kandaki dokuların da total vücut ROS üretimi artışından sorumlu olabilecekleri belirtilmiştir (12, 13).

Mitokondrinin kas hücrelerinde ROS üretiminin başlıca kaynağı olduğu, mitokondri tarafından tüketilen toplam oksijenin %2-5'inde süperoksit üretimiyle bir elektron azalma oluşacağı belirtilmiştir. Jackson ve ark. (14) yaptığı çalışmada bu görüşten farklı olarak, mitokondri tarafından tüketilen toplam oksijenin %2-5'den daha küçük bir bölümünün süperoksit dönüşürüleceği, %0-15'inin ise ROS üretiminde kullanıldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda mitokondriyal süperoksit üretimindeki başlıca etkin basamakların elektron transport zincirinin (ETS) 1. ve 3. kompleksinde olduğu saptanmıştır (15, 16). Kontraktil aktivite sırasında kas liflerinde ROS üretim artışının, mitokondriyal solunumun artmasını takiben artan oksijen tüketimiyle direkt olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sonuç, aerobik kasılmalar sırasında iskelet kasındaki süperoksit üretiminin 50-100 kat artmasını açıklamaktadır (17).

Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, NADPH'tan moleküler oksijene elektron taşıyarak süperoksit üretiminden sorumludur. NADPH oksidaz, sarkoplazmik retikulum (SR), sarkolemma ve transvers tübüllerde olmak üzere kas liflerinin önemli hücresel bölümlerde bulunmaktadır (18). Kaslardaki NADPH oksidaz aracılığıyla oluşan ROS üretiminin olumlu birçok fizyolojik amacının olabileceği düşünülmektedir. NADPH oksidaz

enzimleri hem kalp hem iskelet kas lifleri SR'de bulunmakta, bu enzimler ryanodin reseptörlerini okside ederek SR'den kalsiyum salınımını sağlamaktadır. Hücre içindeki NADPH'ın kontraktil aktivite sırasında hücre membranında süperoksit üretiminin bir substratı olarak da görev alabildiği, bunun da hücre membranındaki elektron transferini arttırmasıyla sonuçlanabileceği belirtilmiştir. İskelet kaslarındaki bu etkilerinin olumlu veya olumsuz yönleri henüz net olarak saptanamamıştır (19).

Fosfolipaz A₂ (PLA₂), membran fosfolipidlerini parçalayarak lipok-sijenaz gibi ROS üreten enzim sistemlerinin bir substratı olan arasıdonik asidin salgılanmasını sağlayan enzimdir. Ayrıca PLA₂ aktivasyonu, NADPH oksidazları aktive ederek kas mitokondrisinde ve sitozolde süperoksit üretimini uyarmaktadır (20, 21).

Ksantin oksidaz, ksantin üretimi ve süperoksit radikallerinin oluşumu için kullanılan hipoksantini okside eden enzimdir. Judge ve Dodd (22) tarafından yapılan çalışmada, kaslardaki ksantin oksidaz aktivasyonunun, egzersizle indüklenen ROS üretiminin artışında önemli rolü olduğu vurgulanmış, ancak rat kaslarında yüksek miktarda bulunan bu enzimin insan iskelet kasında düşük miktarlarda olduğu belirtilmiştir.

İskelet Kasında Ros Oluşumunun Sonuçları

Yapılan ağır egzersizlere bağlı olarak plazmada kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz enzimleri gibi kas enzimlerinin düzeyleri arttığı için bu enzimler kas hasarını belirlemede indikatör olarak kullanılmaktadır. CK'nın kas liflerinden salınımını takiben dolaşımdan bir miktarının temizlendiği bilinmektedir. Bu nedenle CK bir parametre olarak yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Apple ve Rhodes (23), maratoncularda yarıştan 24-48 saat sonrasında CK seviyelerinin önemli miktarda yükseldiğini bildirmişlerdir.

Ekzantrik egzersizin süresinin uzamasıyla, mitokondriyal respirasyon artmakta, bu da suya dönüşecek oksijenin yetersiz indirgenmesine ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına neden olmaktadır. Ekzantrik kasılmayla indüklenen kas hasarına yanıt olarak, nötrofiller ve makrofajlar bu bölgeye ulaşarak kas dokusuna girmekte ve sitokinleri aktive ederek daha fazla ROS üretimine neden olmaktadır (24). ROS'un artmış üretimi, kas membran E vitamini (α- tokoferol) gibi doğal hücre antioksidan koruyucuları bastırarak engelleyebilmekte, bu da lipid peroksidasyonunun oluşmasına ve kas hasarının meydana gelmesini tetiklemektedir. E vitamini, peroksit radikallerine karşı koruyucu olarak etki etmektedir (25).

Yapılan deneysel çalışmalarda, egzersiz sonrası lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır (25, 26). Vincent ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise böyle bir değişikliğin olmadığı vurgulanmıştır. Sonuçlar arasında görülen bu farklılık, çalışmalarda uygulanan egzersizlerin kas hasarı oluşturma potansiyeli, şiddeti veya sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir. Lipit peroksidasyonunu değerlendirmede belirleyici bir marker olan malondialdehit- tiobarbütürik asit reaktif maddeleri (MDA-TBARS) ölçülmektedir. Ancak, MDA sadece lipid peroksidasyonunun spesifik bir ürünü olmadığı için MDA- TBARS'ın yorumlanması oldukça güçtür (28).

Düzenli yapılan orta şiddetteki egzersizin oksidatif stres ve sağlık için yararlı olduğu bilinirken, aerobik veya anaerobik egzersizlerin akut veya ağır periyotlarının ROS üretimini arttırdığı bildirilmiştir (24).

Hormesis, ortama karşı adaptasyon, artan strese karşı direnç geliştirme ve yaşam süresinin iyileştirilmesine neden olan antioksidan dengeyi sağlamaktadır. Benzer adaptif yanıtlar antioksidan enzimlerin ve antioksidan vitaminlerin detoks fonksiyonu, profesyonel sporcularda performans geliştirme, yaşlanma ve patolojik risklere ilişkin aşırı oksidatif stresin önlenmesinde de rol oynamaktadır. Yapılan egzersiz oksidatif stres artışına neden olurken, hormesis teoremine göre bazı egzersiz uyaranlarının endojen antioksidan koruyucuların düzenlenmesini sağlamak için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu teoreme göre, egzersizle birlikte görülen ROS üretimindeki artışa vücut zaman içerisinde adapte olmaktadır (Şekil 1) (29).

Vücudun dinlenme durumunda iskelet kaslarında düşük miktarda ROS varlığının normal kuvvet üretiminde gerekli olduğu, ROS'un iskelet kaslarında mevcut olmadığı durumda azalmış kuvvet üretimine neden olacağı bilinmektedir (30).

Kas kuvveti üretiminde ROS'un olumlu etkisi, yapılan egzersiz şiddetinin artırılmasıyla birlikte ROS konsantrasyonu da arttığı için olumlu etkisi tersine dönmektedir. İskelet kasında hidrojen peroksit konsantrasyonunun 10-15 μM olduğu, kas dışında diğer hücrelerin de gen ekspresyonundaki strese adaptif değişimlerle yaklaşık 15 μM hidrojen peroksit olduğu bilinmektedir (31). Gong ve ark. (21), kas redoks dengesi ile izometrik kuvvet üretimi arasındaki ilişkiyi açıklayan bir teori geliştirmiştir. Bu teoriye göre, kas redoks düzeyi, ROS üretim hızı ile hücre antioksidan kapasitesi arasında dengenin fizyolojik olarak regüle edilmektedir.

Kas yorgunluğu, maksimal kas kuvveti üretiminde egzersizle indüklenen azalma olarak ifade edilmektedir. Hücrel redoksun bozulması iskelet kası kuvvet üretimini önemli derecede azaltmaktadır. Kasılmayla indüklenen ROS üretimi uzun süreli ve şiddetli egzersizlerde kas yorgunluğunu arttırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda, kas yorgunluğunda oksidantların rolü araştırılmış, dayanıklılık egzersizlerinde antioksidanların kas yorgunluğunu önlemede önemli rolü olduğu vurgulanmıştır (32, 33).

Kasılma ile indüklenen ROS üretiminin, egzersizde iskelet kasının adaptasyonunu arttırmada bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir. Egzersiz yaptırılan ratlarda in vivo koşullarda ksantin oksidaz aktivitesinin inhibe edilmesiyle egzersize karşı kasın yararlı adaptasyon gelişmesinin engellendiği görülmüştür. ROS üretimi, peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör- γ koaktivatör 1α (PGC- 1α)'nın kasılmayla indüklenen gen ekspresyonunda başlıca rat kas hücreleri için gereklidir (34). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bireylere antioksidan suplemanların verilmesinin iskelet kasında antrenmanla oluşan adaptasyonları geciktirdiği saptanmıştır (33-36).

Egzersizde oksidatif stres derecesini belirlemede kullanılan uygun belirteçler

Antioksidan/ oksidan ağırlıkla oldukça karmaşık olması ve serbest radikallerin çok kısa yarı ömürlü olmaları nedeniyle oksidatif stresin in vivo ölçümü oldukça zordur. Genellikle konjuge dienler, hidroperoksitler, malondialdehitler, 4- hidroksinonal, pentan ve etan gibi hidrokarbonlar (nefeste) F2-izoprostan ve okside düşük dansiteli lipoproteinler gibi indirekt belirteçler ölçülerek değerlendirilmektedir. Total antioksidan kapasitesi (TAC), bileşen halinde veya bir bütün olarak biyolojik sıvılarda ve dokularda enzimatik (CAT, GPX, SOD vb.) ve enzimatik olmayan (E, A, C vitaminleri ve GSH) antioksidanlar tahmin edilebilmektedir (37).

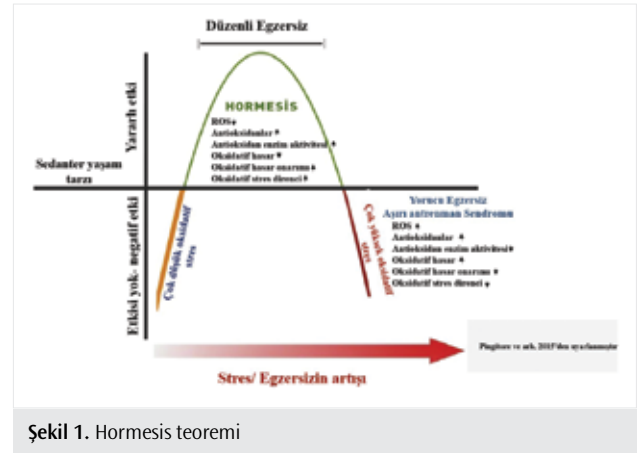
Sporcularda egzersizin etkisi, diyetle veya besin takviyesi ile antioksidan alımının biyoyararlanımını tahmin etmede hangi belirteçlerin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalara rağmen, verilerin karşılaştırılması oldukça karmaşıktır (37, 38). Verilerin karşılaştırılmasının sebepleri; yaş, cinsiyet, genetik profil, yaşam tarzı alışkanlıkları, farmakolojik tedavi uygulamaları ve eşlik eden hastalıklar gibi farklı fizyolojik ve patolojik bileşenler olarak gösterilmektedir. Spesifik belirteçlerin seçimi, egzersizden etkilenen fonksiyona, besin alımının etkilerine veya her ikisine de bağlıdır. Kullanılacak parametrelerin özelliği (lipoperoksitler veya protein ve DNA oksidasyon ürünleri gibi enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar) elde edilecek sonuçları etkilemektedir (38).

Egzersizle İndüklenen Oksidatif Strese E Vitamininin Etkileri

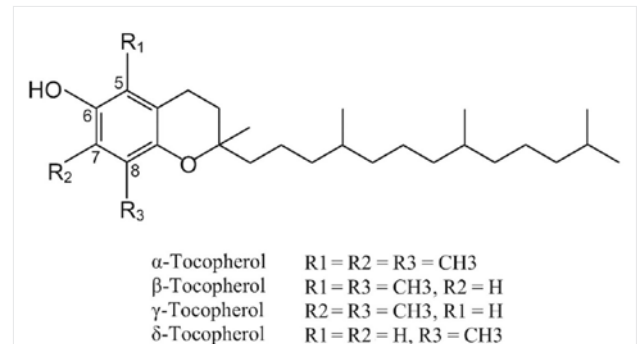
E Vitamini ve Özellikleri

E vitamini yağda çözünen, insan plazmasındaki en potansiyel vitamindir. İlk 1922 yılında keşfedilmesine rağmen metabolik fonksiyonları tam olarak açıklanmamıştır. Diyetle alınan E vitaminin antioksidan aktivite gösteren formları; α -, β -, γ -, δ -tokoferol ve α -, β -, γ -, δ -tokotrienol olmak üzere 8 tane formu bulunmakla beraber vücutta en yaygın olarak bulunan formu α -tokoferol'dür (Şekil 2). α -tokoferolün doğal olarak oluşan formu RRR- α -tokoferol, kimyasal olarak sentezlenen formu SRR- α -tokoferol olarak adlandırılmaktadır (39).

Yetişkin bireylerde günlük alınması gereken E vitamini düzeyi, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve yaş gibi etkenlerden



Şekil 1. Hormesis teoremi



Şekil 2. E vitamininin izomerleri

etkilenmekle beraber yetişkinlerde tahmini ortalama günlük gereksinime (EAR- Estimated Average Requirement) 12 mg, önerilen günlük alımı ise (RDA-Recomended Dietary Allowances) 15 mg'dır. Bitkisel yağlar E vitaminin zengin kaynakları olarak bilinmektedir. Buğday tohumu yağı, ayçiçeği yağı, aspir yağı, zeytinyağı ve kanola yağı genellikle α -tokoferol, soya ve mısır yağı ise γ -tokoferol içermektedir (39, 40).

Egzersiz takiben oksidatif stresin artışıyla beraber antioksidan enzimlerin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir. Bu antioksidan savunmadaki artış, prooksidan olayların artışına karşı oluşan ihtiyaçları fizyolojik olarak orantılı şekilde karşılayamamakta, bu da E vitamini gibi diyetle alınan antioksidanlara olan ihtiyacı etkileyebilmektedir. Rokitzki ve ark. (41) tarafından, antrenmanlı bisikletçilere E vitamini suplemanı 5 ay süresince günlük 330 mg verilmiş, laktat eşliğinde bir değişim saptanmazken, serum CK miktarında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür.

Bu çalışmalardan farklı olarak E vitaminin CK ve lipit peroksidasyonu üzerinde egzersizle indüklenen değişimler üzerinde etkili olmadığını savunan araştırmalar da vardır. Jakemann ve Maxwell (38), eksantrik egzersiz yapan bireylerde 7 gün boyunca yapılan E vitamini takviyesinin serum CK seviyeleri üzerine hiçbir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

E vitamini suplemantasyonunun egzersiz sonrası oluşan sitokin yanıtını değerlendiren çalışmalar da oldukça çelişkilidir. Cannon ve ark. (42), Downhill koşusu öncesi 48 gün boyunca günde 800 IU E vitamini suplemanı ve plasebo verdiği bireylerde, koşudan 24 saat sonra plasebo grubunda endotoksinle indüklenen IL-1 β salgısının arttığı, E vitamini suplemanı alan grupta ise artış belirlenmemiştir. Normalde egzersizle indüklenen bir sitokin olan IL-6 seviyeleri, E vitamini verilenlerde azalmıştır. TNF α seviyeleri, E vitamininden etkilenmeyerek iki grupta da artış göstermiştir. Singh ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada, %65-70 VO₂ max şiddetinde tükenene kadar devam edecek kadın koşucularda akut E vitamini suplemantasyonunun etkisine bakılmış, plazma IL-6 seviyelerinde artış saptanırken, E vitamini suplemanının etkili olmadığı bulunmuştur.

E vitamini eksikliği, egzersiz sonrası oluşan serbest radikallerle indüklenen doku hasarını artırabilmektedir. E vitamini serum seviyelerinin yeterli olması, egzersiz sırasında membran bütünlüğünü korumada oldukça önemlidir. Ancak E vitamini suplemantasyonu ile yapılan çalışmalarda, E vitaminin lipit peroksidasyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı savunan çalışmalarla birlikte (1, 6), egzersizden önce veya sonra oluşan lipit peroksidasyonunda küçük ama önemli etkilerinin olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (10, 24). Meydani ve ark. (44), genç ve yaşlı sağlıklı, eksantrik egzersiz yapan bireylere 48 gün süresince günde 800 IU E vitamini takviyesinin iskelet kası α -tokoferol seviyelerini arttırdığını ve eksantrik egzersiz sonucu kaslarda oluşan konjuge dien üretimini azaltarak oksidatif hasarı azalttığını saptamışlardır.

Kelly ve ark. (45), submaksimal egzersizlerde N-asetilsistein (NAC)'ın tiol donörünü azaltıp, glutatyon peroksidaz sentezini artırarak kas yorgunluğunu geciktirdiği, ancak maksimal veya maksimale yakın şiddetteki egzersizlerde kas yorgunluğunu geciktirmede etkili olmadığı gözlenmiştir.

Yorgunluğu geciktirmede antioksidan tedavinin etkisi, antioksidanın türüne bağlı olarak değişmektedir. C ve E vitamini suplemanı-

nın, dayanıklılık egzersizlerindeki yorgunluğu geciktirmede etkili olmadığı bildirilmiştir (46).

Diyetle ve Supleman olarak E Vitaminin Alımının ROS Üzerine Etki Mekanizmaları

Geçmiş dönemlerde, antioksidan suplemantasyonunun iskelet kası ve kalpte ağır egzersizle indüklenen serbest radikal oluşumunun kümülatif etkisine karşı etkili olabileceği düşünülmüştür. Antioksidan öğelerin besinlerle alımı yerine supleman olarak alımı sonucunda fizyolojik olarak önerilen düzeyin üstüne çıkılması nedeniyle zararlı olabileceği ve oksidatif stres seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz sırasında ROS üretimi egzersizle indüklenen hormetik yanıtta proteinlerin ekspresyonu için gereklidir. Antioksidan E vitamini suplemantasyonunun, ROS'un olması istenen konsantrasyonunun oldukça alt seviyelerine düşmesini sağlayacağı için yan etkilere neden olabilmekte, antioksidan suplemantasyonunun uzun dönemde oluşturacağı sonuçlar net olarak bilinmemektedir (10, 44, 46).

Sporcularda dengeli bir diyetle antioksidan alımının oldukça yararlı olduğu düşünülmektedir. Günlük diyetlerinde alınması önerilen antioksidan miktarı, yaptıkları sporun tipine (aerobik/anaerobik) göre değişkenlik göstermektedir. Besinlerle antioksidan alımı, antrenman periyotlarında (yarış öncesi/sonrası, aşırı antrenman sendromu vb.) olumlu etki yaratabilmektedir. Sezon değişikliğine de bağlı olarak tüketilmesi gereken antioksidan miktarları değişebilmektedir. Kişiyi özel bir beslenme programının antrenman durumları ve diğer koşullar göz önüne alınarak yapılması en etkili müdahaledir (46).

Besin takviyesi olarak alınan antioksidanlar, sporcularda kas hasarını azaltma, egzersiz performansını geliştirme, ağır egzersizlerin patolojik sonuçlarını azaltmada yararlı noninvazif bir yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yürütülen çalışmalar incelendiğinde tutarlı bir veri olmadığı, Gaeini ve ark. (46) tarafından yapılan çalışmada besin takviyesi olarak antioksidan alımının fizyolojik parametreler üzerine hiç etkisinin olmadığı, Pingitore ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada ise negatif etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Yüksek dozda antioksidan alımı ile antioksidan kapasitenin prooksidan etki gösterebileceği ve ROS aracılığı ile düzenlenen fizyolojik yanıtlar üzerinde önemli negatif etki yaratabileceği bildirilmiştir (8, 29, 46).

Besinlerle alınan antioksidanların etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, antioksidan bakımından zengin doğal besinlerin tüketimi ve lifli besinler, meyveler, sebzelerden zengin, dengeli bir beslenme tarzı ile optimal antioksidan seviyesinin sağlanabileceği ve antioksidan etkinin optimize edilmesinde etkili olacağı bildirilmiştir. Akdeniz diyetinin uygun olabileceği düşünülmekle beraber bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. (29, 47).

Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal respiratuvar fonksiyonun azalması nedeniyle, özellikle yaşlı bireyler egzersize bağlı lipit peroksidasyona karşı duyarlı olabilmekte, bu durum da ROS üretiminde büyük artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda, yaşlı bireylerde artmış ROS üretimine yanıt olarak antioksidan seviyelerinin de arttığı belirtilmiştir (47). Bununla birlikte bireylerdeki artmış antioksidan yanıtın yoğun egzersiz sonucunda oluşan yüksek miktardaki oksidatif stresle mücadelede yetersiz kalacağı saptanmıştır. Yaşla birlikte fagositik hücre aktivitesi azalmakta,

bu da oksidatif olarak modifiye olan DNA ve doku metabolitlerinin birikmesine neden olmaktadır. Elde edilen bu bilgiler doğrultusunda, yoğun egzersiz yapan yaşlı bireylerde diyetle E vitamini gibi antioksidanların takviyesine gereksinim olduğu belirtilmiştir (47-49).

Sonuç ve Öneriler

Oksidatif stres, kanser, inflamasyon, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda, yaşlanma ve egzersiz gibi fizyolojik durumlarda tanımlanmıştır. Kontraktıl iskelet kaslarında, mitokondri, NADPH oksidaz, PLA2- bağımlı süreçler, ksantin oksidaz gibi ROS üretiminden sorumlu potansiyel mekanizmalar bulunmakta, bu mekanizmaların oksidasyon üzerine etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim duyulmaktadır (18-22). E vitamini tokoferol ve tokotrienollerini içeren, lipit radikallerini temizleyen ve oksidatif zincir reaksiyonlarını sonlandırma yeteneğine sahip yağda çözünen bir moleküldür. Sporcularda besin takviyesi olarak antioksidan alımının faydalarına ilişkin net veri olmamasına rağmen son yıllarda tüketiminde artış görülmüştür. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki hassas denge günlük diyetle antioksidan alımıyla (ekstrinsik faktör) sağlanabilmektedir. Akdeniz diyetiyle beslenen sporcuların, orta yüksek yoğunlukta egzersizde veya yüksek şiddette dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde, yaşam kalitesini arttırdığı, insülin duyarlılığı, kan basıncını azalttığı, endotelial disfonksiyonu düzelttiği şeklinde olumlu etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (8, 29). Egzersiz yapan bireylerde hormetik dengenin sağlanmasında ROS'un önemli etkisinin olması nedeniyle diyetel yaklaşımlarda E vitamini alımının değerlendirilmesinde öneriler geliştirmek için uzun vadeli yapılacak randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.D., A.A.; Design - A.D., A.A.; Supervision - A.A.; Literature Search - A.D., A.A.; Writing - A.D.; Critical Reviews - A.D., A.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.D., A.A.; Tasarım - A.D., A.A.; Denetleme - A.A.; Literatür taraması - A.D., A.A. Yazıyı Yazan - A.D.; Eleştirel İnceleme - A.D., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Kaynaklar

- Guzel NA, Hazar S, Erbas D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. *J Sports Sci Med* 2007; 6, 417-422.
- Jackson MJ. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Amsterdam: Elsevier, 2000: 34-36.
- Peternej TT, Coombes JS. Antioxidant Supplementation during Exercise Training. *Sports Med* 2011; 41, 1043-69. [\[CrossRef\]](#)
- Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222, 283-292. [\[CrossRef\]](#)

- Brisswalter J, Louis J. Vitamin supplementation benefits in master athletes. *Sports Med* 2014; 44: 311-8. [\[CrossRef\]](#)
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84. [\[CrossRef\]](#)
- Falone S, Mirabilio A, Pennelli A, Cacchio M, Di Baldassarre A, Gallina S, et al. Differential impact of acute bout of exercise on redox- and oxidative damage-related profiles between untrained subjects and amateur runners. *Physiol Res* 2010; 59, 953-61.
- Greilberger JF, Greilberger M, Djukic R. Biomarkers Part I: Biomarkers to Estimate Bioefficacy of Dietary/Supplemental Antioxidants in Sport. (M Lamprecht, Ed.). *Antioxidants in Sport Nutrition*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015: 54-72.
- Morales-Alamo D, Calbet JAL. Free radicals and sprint exercise in humans. *Free Radic Res* 2014; 48: 30-42. [\[CrossRef\]](#)
- Stepanyan V, Crowe M, Haleagrahara N, Bowden B. Effects of vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39, 1029-37. [\[CrossRef\]](#)
- Gaeini AA, Rahnama N, Hamedinia MR. Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress at rest and after exercise to exhaustion in athletic students. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46: 458-61.
- Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol* 1997; 272: 1258-63. [\[CrossRef\]](#)
- Laura M, Massimo F, Monica B, Laura M, Ilaria T, Andrea M ve diğ. Dietary Flavonoids: Molecular Mechanisms of Action as Anti-Inflammatory Agents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011; 5: 200-220. [\[CrossRef\]](#)
- Jackson MJ, Pye D, Palomero J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 1664-70. [\[CrossRef\]](#)
- St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem* 2002; 277, 44784-90. [\[CrossRef\]](#)
- Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 2004; 279: 49064-73. [\[CrossRef\]](#)
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54. [\[CrossRef\]](#)
- Jackson MJ. Free radicals generated by contracting muscle: By-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 132-41. [\[CrossRef\]](#)
- Javeshghani D, Magder SA, Barreiro E, Quinn MT, Hussain SN. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 412-8. [\[CrossRef\]](#)
- Nethery D, Callahan LA, Stofan D, Mattera R, DiMarco A, Supinski G. PLA(2) dependence of diaphragm mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 72-80. [\[CrossRef\]](#)
- Gong MC, Arbogast S, Guo Z, Mathenia J, Su W, Reid MB. Calcium-independent phospholipase A2 modulates cytosolic oxidant activity and contractile function in murine skeletal muscle cells. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 100: 399-405. [\[CrossRef\]](#)
- Judge AR, Dodd SL. Xanthine oxidase and activated neutrophils cause oxidative damage to skeletal muscle after contractile claudication. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 252-6. [\[CrossRef\]](#)
- Apple FS, Rhodes M. Enzymatic estimation of skeletal muscle damage by analysis of changes in serum creatine kinase. *J Appl Physiol* (1985) 1988; 65, 2598-600.
- Sacheck JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition* 2001; 17: 809-14. [\[CrossRef\]](#)
- Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 911-22. [\[CrossRef\]](#)
- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 515-40. [\[CrossRef\]](#)

27. Vincent HK, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 79: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
28. Pattwell D, Ashton T, McArdle A, Griffiths RD, Jackson MJ. Ischaemia and reperfusion of skeletal muscle leads to appearance of a stable lipid free radical in the circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284, 2400-2404. [\[CrossRef\]](#)
29. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 2015; 31, 916-22. [\[CrossRef\]](#)
30. Supinski GS, Callahan LA. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 2056-63. [\[CrossRef\]](#)
31. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* 2008; 88: 1243-76. [\[CrossRef\]](#)
32. Coombes JS, Rowell B, Dodd SL, Demirel HA, Naito H, Shanely RA, Powers SK. Effects of vitamin E deficiency on fatigue and contractile properties. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 272-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81, 1725-89. [\[CrossRef\]](#)
34. Silveira LR, Pilegaard H, Kusuhabara K, Curi R, Hellsten Y. The contraction induced increase in gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha), mitochondrial uncoupling protein 3 (UCP3) and hexokinase II (HKII) in primary rat skeletal muscle cells is dependent on reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 969-76. [\[CrossRef\]](#)
35. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, Arduini A, Borrás C, Pallardo F, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr* 2006; 87, 142-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Avery NG, Kaiser JL, Sharman MJ, Scheett TP, Barnes DM, Gomez AL, et al. Effects of Vitamin E Supplementation on 11 Recovery From Repeated Bout of Resistance Exercise. *J Strength Cond Res* 2003; 17, 801-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Vassalle CPA, De Giuseppe R, Vigna L, Bamonti F. Biomarkers to estimate bioefficacy of dietary/supplemental antioxidants in sports. (LM, Ed.). *Antioxidants in sport nutrition*. Boca Raton: FL: Taylor& Francis Group, 2015: 48-72.
38. Jakeman P, Maxwell S. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 67, 426-30. [\[CrossRef\]](#)
39. Morrissey PA, Kiely M. Vitamin E: Physiology and Health Effects. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition* 3rd edition Waltham: Academic Press 2013; 124-46. [\[CrossRef\]](#)
40. Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med* 2017; 102, 16-36. [\[CrossRef\]](#)
41. Rokitzki L, Logemann E, Huber G, Keck E, Keul J. Alpha-Tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr* 1994; 4, 253-64. [\[CrossRef\]](#)
42. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA, Fiatarone MA, Meydani M, Farhangmehr M, et al. Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1991; 260, 1235-1240. [\[CrossRef\]](#)
43. Singh A, Papanicolaou DA, Lawrence LL, Howell EA, Chrousos GP, Deuster, PA. Neuroendocrine responses to running in women after zinc and vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31, 536-42. [\[CrossRef\]](#)
44. Meydani M, Evans WJ, Handelman G, Biddle L, Fielding RA, Meydani SN, et al. Proximate effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol* 1993; 264, 992-8.
45. Kelly MK, Wicker RJ, Barstow TJ, Harms CA. Effects of N-acetylcysteine on respiratory muscle fatigue during heavy exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 165, 67-72. [\[CrossRef\]](#)
46. Gaeini AA, Rahnama N, Hamedinia MR. Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress at rest and after exercise to exhaustion in athletic students. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46, 458-61.
47. Dato S, Crocco P, D'Aquila P, De Rango F, Bellizzi D, Rose G, et al. Exploring the Role of Genetic Variability and Lifestyle in Oxidative Stress Response for Healthy Aging and Longevity. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16443-72. [\[CrossRef\]](#)
48. Morales-Alamo D, Calbet JA. Free radicals and sprint exercise in humans. *Free Radic Res* 2014; 48, 30-42. [\[CrossRef\]](#)
49. Jessup JV, Horne C, Yarandi H, Quindry J. The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs* 2003; 5: 47-55. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Devrim A, Ayaz A. Effects of Vitamin E Supplementation on Exercise-induced Oxidative Stress: Friend or Foe? *Istanbul Med J* 2018; 19: 89-94.



Allerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Rolü ve Kullanımı: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature

Öner Özdemir

Öz / Abstract

Atopik dermatit dâhil allerjik hastalıkların prevalansı son bir kaç dekattır artmaktadır. Atopik dermatit günümüzde bilinen bir tedavisi olmayan allerjik marşın ilk adımı sayılan yaygın bir allerjik hastalıktır. Güncel literatür verilerine göre, gebelikten başlayarak yaşamın erken döneminde probiyotik kullanımı etkin bir önleme metodu ve ümit veren bir strateji olarak görünmekle beraber uzun dönem önleyici etkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Burada amacımız, tedavi ve önlemeye yönelik yapılan literatürdeki çalışmaların sonuçlarını özetlemek ve güncel yaklaşımları tartışmaktır. Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'yeterli miktarda verildiğinde konağa sağlık açısından yararlı canlı mikroorganizmalar' olarak tarif edilmektedir. Çoğu çalışmada, tek tür probiyotik veya laktik asit ve bifidobakteri içeren karışımlar olarak doğum öncesi (gebelikte), sonrası ya da her iki dönemde perinatal olarak kullanılmıştır. Bazı metaanalizler, probiyotiklerin egzamanın önlenmesinde orta derecede etkili olduğunu bildirmiştir. En belirgin etki ailesel yatkınlık sonucu allerjik hastalık için yüksek riskli süt çocuklarında kombine perinatal (prenatal+postnatal) probiyotik uygulamasıyla gösterilmiştir. Yine birden fazla farklı bakteri ya da laktobasil türü içeren probiyotikler, egzamanın önlenmesinde en etkin görünmektedir. Çocuk ve erişkinlerde orta- şiddetli egzamada probiyotikler egzama tedavisinde bir seçenek olabilir. Diğer allerjik hastalıklarda probiyotiklerin önlemede ve tedavide yeri yoktur. Diğer uzmanlık dernekleri alerjiyi önlemede probiyotikleri önermemekle beraber, Dünya Alerji Örgütü allerjik hastalık geliştirme riskinin yüksek olduğu durumda gebede, emzirirken ve/veya süt çocuğunda probiyotik kullanımının düşünülmesini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Allerji, allerjik hastalık, egzama, astım, rinit, probiyotik

The prevalence of allergic diseases including atopic dermatitis has increased over the last few decades. Atopic dermatitis is a widespread allergic disease and the first step of allergic march, for which there is presently no known treatment. Under the recent literature data, use of probiotics in early life beginning from pregnancy is thought to be an effective method and appears to be a hopeful tactic for prevention, but very little is known about its long-term preventive effect. Here, our aim is to give an outline of the results from these prevention/treatment studies and to discuss current approaches. Probiotics are universally described as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host" by the World Health Organization. In most studies, single strains or a mixture of strains of lactic acid bacteria and bifidobacteria was used prenatally, postnatally, or perinatally. Several meta-analyses have shown a moderate benefit of probiotics for eczema prevention, and the most reliable effect has been observed with a combined perinatal (prenatally + postnatally) administration in infants at high risk of allergic disease by heredity. In addition, use of multi-strain (mixture of different bacterial species or of Lactobacillus species) probiotics appeared to be most effective for eczema prevention. Probiotics also could be an option in eczema therapy, especially for moderate to severe eczema in children and adults. No preventive and therapeutic effect has been shown for other allergic disorders. To date, expert bodies do not generally propose probiotics for allergy prevention, although the World Allergy Organization suggests considering using probiotics in pregnant women, during breastfeeding, and/or to the infant if at high risk of developing allergic disease.

Keywords: Allergy, allergic disease, eczema, asthma, rhinitis, probiotic

Giriş

Yirmi birinci yüzyılın başından itibaren faydalı mikroplar olarak adlandırılan probiyotikler üzerinde araştırmalar her geçen gün artmakta hatta Pubmed'de sadece allerji ile ilgili yıllık 2.500 makaleye kadar veri bulunmaktadır. Vücutta probiyotiklerin metabolik art ürünleri olan 'metabiyotikler' in etkileri ile ilgili araştırmalar dahi yayınlanır hale gelmiştir (1). Yine probiyotikler vücudun ihtiyacına/hastalığına göre değişik hastalıklarda kullanılmak amacıyla önceden tasarlanıp 'designer probiotic: tasarımcı probiyotik' vücuda verilmeye başlanılmıştır (2).

Bu derlemede öncelikle probiyotikleri tanımlayarak başlamak istiyoruz. Daha sonra insan vücudunda etki mekanizmalarına kısaca değineceğiz. Allerjik hastalıklar üzerine önleme ve tedavideki rolleri atopik dermatit (AD)'den başlayarak güncel literatür verileri üzerinden bahsedilecektir. Allerjik rinit ve astımdaki rolleri önce randomize kontrollü çalışma (RKÇ) lardan başlayarak, sonra metaanalizler ve rehberlerdeki görüşler ışığında anlatılacaktır.

Probiyotikler: Tanımlama

Ağızdan alındığında, konağın mikroflorasını değiştirebilecek ve potansiyel olarak sağlığına yararlı olabilecek canlı mikroorganizmalardır (3). Probiyotiklerin bilinen üç ana özelliği; insan kaynaklı olmaları, intestinal sistemde değişik etkenlere karşı dirençli olmaları ve konağın yararına olmalarıdır. Asırlardır fermente süt (Streptococcus thermophilus ve Lactobacillus bulgaricus) vücuda alınmaktadır (4). Günümüzde özellikle ticari olan yoğurtların probiyotik içeriği yeterli değildir. En sık kullanılan ve en iyi bilinen probiyotik bakteriler laktik asit bakterileri (LAB) olan Laktobasil ve Bifidobakteri'dir. LAB dışı kullanılan türler ise E. coli, Bacillus gibi bakteri ve Saccharomyces gibi mantarlardır (5).

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerjik Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Öner Özdemir
E-mail: oner.ozdemir.md@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09.06.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 03.08.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Probiyotiklerin Allerjide Kullanılma Nedenleri

Son yıllarda gelişmiş ülkelerdeki hijyen hipotezi ve Batılı yaşam tarzına bağlanan alerjik hastalıklarda artış çevremizdeki 'bioçeşitliliğin azalması' ve perinatal kolonizasyondaki kişisel farklılıklar ile de karakterizedir. Çiftlikte yaşayan çocukların daha az alerjik hastalığa yakalanmasının görülmesi de bunu desteklemektedir (4, 5).

Yine laboratuvar çalışmalarında germ hücrelerinin olmadığı farelerde, oral toleransın gelişmemesi, ancak patojensiz farelere Bifidobakterilerin verilmesiyle oral toleransın gelişmesi (6); öncül çalışmalarda probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine etkinliğinin gösterilmesi bu hastalıklarda etkili olabileceklerini ve bu amaçla kullanılabileceklerini düşündürmüştür (7)

Probiyotiklerin Allerjide Sistemik Etki Mekanizmaları

Lokal olarak barsak bariyerinin olgunlaştırması yanında anti-mikrobiyal aktivite, anti-inflamatuar etki ve immünomodülasyona yol açarlar. Immünomodülasyon sonucu da sistemik kronik (low-grade) enflamasyon oluşur. Bu etkiyi Th1 yolak ve T regülator (Treg) hücrelerinin üretimi artırarak, Th2 ve Th17 yolaklarını inhibe ederek sağlamaktadır. Yine tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimi ve Toll-like reseptör (TLR) -2/-9'lerin uyarılması önemli etkilerindendir (7, 8).

Probiyotiklerin sistemik etki mekanizmalarına her geçen gün yeni bulgular eklenmektedir. Histamin sinyali üretiminin dahi LAB ile suprese edilebildiği bir çalışmada gösterilmiştir (9). Çocukluk egzamasında genetik duyarlılığın modifikasyonunun bile 2 değişik probiyotik türünden biriyle başarıldığı gösterilmiştir (10).

Probiyotiklerin Egzamaya Etki Mekanizmaları

Derideki immün sistem hücreleri üzerinde immünomodulator etkisi mevcuttur. Zararlı deri mikroflorası (Staf. aureus, Herpes ve mantar vb.) ile yarışabilmesi ve zararlı çevresel etkenlere karşı koruyucu kılıf (bariyer fonksiyonu) işlevini görebilmesi; deri pH'sını azaltması ve faydalı metabolitlerin salınması ile oluşur (11). Yine anti-oksidan olarak etki gösterebilme gibi kapasiteleri vardır. Tüm laktobasiller, *Lactobacillus delbrueckii* hariç, deri patojenlerine karşı organik asit üretimiyle beraber antimikrobiyal aktivite gösterirler. Aynı zamanda çoğu biofilm oluşumunu engeller, fakat sadece *Propioniferax innocua* adlı probiyotik matür biofilmi parçalayabilir (12). Bu özellikler, egzama herediter bir cilt hastalığı olduğundan, önleme ve tedavide probiyotiklerin etkinliği açısından önemlidir

Egzama'nın Alerjik Hastalık Gelişiminde Önemi

Dünyada genel alerjik hastalık prevalansı ortalama %20'dir. Yine gelişmiş Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'de AD prevalansı da %20 civarındadır (13). Atopik dermatit, çocukluk çağı egzaması, alerjik hastalığa yatkınlığın ilk belirtisi (atopik/alerjik yürüyüşün (marş) ilk basamağı) olduğundan eğer probiyotiklerin alerjik hastalıkları önleme ve tedavisinde etkisi değerlendirilecekse egzama üzerinde çalışılması en doğru yoldur. Bu yüzden literatürde ilk çalışmalar araştırmacılar tarafından bu hastalık üzerinde gerçekleştirilmiştir (14).

Egzama'nın Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü

Literatürdeki egzama üzerine yapılan çalışmalar 2000'li yılların hemen öncesinde Majamaa ve Isolauri (14) tarafından başlatılmıştır. Son 20 yıldır yapılan çalışmalarda yöntemler standart olmadığından probiyotikler bazen prenatal dönemde (gebelikte) anneye, bazen de postnatal dönemde emziriyorsa anneye emzirmiyorsa

bebeğe ya da hem prenatal hem de postnatal dönemde anne ve/veya bebeğe verilmiştir (15-17).

İlk önemli çalışmalardan biri Kalliomaki ve ark. (18) tarafından 2001 yılında bildirilen RKÇ'dır. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 145 Fin'li gebe ve emziren anneye veya emzirmiyorsa çocuğa verilerek 2 yaşına kadar olan atopik egzama insidansı izlenmiş, riskli bebeklerde egzama gelişiminin yarı yarıya (%46'dan %23'e) azaldığı gösterilmiştir. Aynı grup hastaları izlemeye devam etmiş ve probiyotik etkisinin 4 yaşa kadar devam ettiğini göstermiştir. LGG almaya devam eden atopik egzamalıların 14/53'ünde (RR: 0.57), plasebo alan Fin çocuklarının 25/54'ünde 4 yaşında egzama gelişmiştir (19). Bununla beraber aynı metot ve aynı probiyotik LGG ile Kopp ve ark. (20) tarafından 2008 yılında Alman çocuklarında yapılan çalışmada ise, 2 yaşında AD sıklığında bir fark bulunmamıştır. Kontrole göre ne klinik ne de immünolojik etkiler açısından fark saptanmamıştır. Huurre ve ark. (21) Finlilerde yaptığı diğer bir çalışmada aynı metot (- pre- ve post-natal -) ile farklı bir probiyotik karışımı (LGG+Bifidobacterium) kullanılmış ve 1 yaşında yapılan değerlendirmede çalışmaya katılanlarda herhangi bir etki görülmemiştir. Bu çalışmalar ayrı ırkta probiyotiklerin farklı etkiler meydana getirdiği ya da etkisiz kaldığını ayrıca farklı probiyotiklerin aynı ırkta benzer sonuca yol açmadığı göstermektedir.

Probiyotik Verilme Zamanının Önemi: Prenatal? Postnatal?

Prenatal ve postnatal uygulama ile ilgili veriler ve bunların sonuçları aşağıda anlatılacağı gibi tablo 1'de özetlenmiştir.

Sadece Prenatal Probiyotik Takviyesi

Prenatal/antenatal (gebelikte) probiyotik kullanımı çok sık uygulanmış olmakla beraber, postnatal verilmeyen çalışmalarda etkinliği yetersiz bulunduğu terk edilmiştir. Pubmed taramasında bulduğumuz tek RKÇ, Boyle ve ark. (22) olmaktadır. Bu çalışmada 250 riskli bebek doğuracak gebeye LGG 1,8x10¹⁰ (10) cfu/gün dozunda 36. gestasyon haftasından itibaren verilmiştir. Prenatal probiyotik verilimi egzama veya IgE-ilişkili egzama gelişim riskini düşürmüştür.

Prenatal ve Postnatal (Prenatal Anne ve Postnatal Emziren Anne ve/veya Süt Çocuğuna) Takviye

Prenatal anne ve postnatal emziren anne veya süt çocuğuna direkt olarak daha uzun bir süre verilmesi atopik (IgE-ilişkili egzama) ve nonatopik egzama önlemede saptadığımız en az 6/9 RKÇ'da etkili bulunmuştur. Wickens'in 2 ve Kalliomaki'nin 3 RKÇ'ında prenatal anneye ve postnatal hem emziren anne hem de süt çocuğuna probiyotik verilmiştir. Rautava ve ark. 2002 ve 2012'de bildirilen 2 ayrı çalışmalarında prenatal ve postnatal dönemde sadece anneye (gebe ve emzirirken) probiyotik verilmiştir. Prenatal dönemde anneye ve postnatal dönemde süt çocuğuna probiyotik verilen çalışmalardan ikisi Allen ark., birisi Kuitunen ve ark. ve ikisi Kukkonen ve ark. çalışmalarıdır. Bu her iki dönemde de probiyotik verilme metodunun sadece prenatal veya postnatal dönemde probiyotik verilmeye göre başarılı olmasının nedenlerinden bazıları probiyotiklerin bir şekilde fetüs immün sistemini etkileyebilmesi, maternal vaginal floranın ve bu vaginal yoldan doğan süt çocuğunun intestinal florasının probiyotiklerin etkisiyle modifikasyonuna bağlanmıştır. Yine postnatal dönemde verilmenin yanında prenatal dönemde anneye probiyotik takviyesinin süt çocuğu barsağının probiyotik bakterilerle hızlı kolonizasyonu ve anne sütü içeriğinde

Tablo 1. Atopik dermatiti önlemeye yönelik probiyotik örnek çalışmalarında verilme zamanına göre hastalık üzerine etkileri görülmektedir

Verilme Zamanı	Probiyotik türleri	Sonuç	Doz	Kaynak
Prenatal (anneye)	LGG	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	22
Prenatal+Postnatal (anneye)	LGG, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	21
	LGG, <i>Bifidobacterium</i> Bb-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	36
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LP + <i>Bifidobacterium longum</i> veya <i>Lactobacillus paracasei</i> + <i>Bifidobacterium longum</i>	↓, ↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	15-17, 73
	LGG	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	18, 19, 45
Prenatal+Postnatal (anne+bebeğe)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	32, 33, 46
	<i>Lactobacillus reuteri</i>	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	38, 47
	LGG, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99, <i>Propionibacterium shermanii</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	41
	LGG	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	20
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	31
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	30
Postnatal (bebeğe)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↔, *	≥10 ⁹⁻¹⁰	23
	<i>Lactobacillus</i> F19	↓, ↔**	≥10 ⁹⁻¹⁰	28, 48
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↔, *	≥10 ⁹⁻¹⁰	49
	<i>Escherichia coli</i>	↓, ***	≥10 ⁹⁻¹⁰	26
Postnatal (anneye)	<i>Lactobacillus casei</i>	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	24

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; ↔: etkisizlik; ↑: etkiyle artma; ↓: etkiyle azalma; *: alerjik sensitizasyonda artma; **: uzun dönemde etki kaybı; ***: uzun dönemde etki kaybolmaz

değişimlere (immünoregülatör IgA ve TGF-β' yi artırması) yol açarak allerji gelişimini önlemede etkili olabileceğini göstermektedir (15-17).

Sadece Postnatal (Anne veya Süt Çocuğuna) Probiyotik takviyesi

Çoğu çalışmada sadece postnatal probiyotik takviyesi yapılmış ve etkisiz bulunmuştur. Bunlardan Taylor ve ark. (23) 2007'de bildirdiği RKÇ'da yüksek riskli bebeğe ilk 6 ayda probiyotik verilmesinin AD riskini azaltmadığı aksine alerjen sensitizasyonunu artırdığı saptanmıştır. Postnatal emziren anneye, Ortiz-Andrellucchi ve ark. (24) yaptığı çalışma mevcuttur. Hem postnatal emziren anne hem de postnatal süt çocuğuna aynı anda probiyotik verilen çalışma şu ana kadar saptayabildiğimiz yoktur. Postnatal süt çocuğuna probiyotik verilen çalışmalar Hascoet ve ark. (25), Lodinova ve ark. (26), Morisset ve ark. (27), West ve ark. (28) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bunlardan sadece Lodinova ve ark.'nın (26) probiyotik olarak *E.coli* kullandıkları çalışmada uzun dönemde dahi etki görülmüştür.

Bu yolla başarılı olunamamasında vaginal flora üzerinden bebeğin barsak kolonizasyonunun etkilenmemesi ve ayrıca belki de yenidoğanın ve ilk 3-6 ay arasında bebeğin immün sisteminin modifiye edilebilecek kadar olgunlaşmaması sayılabilir (29).

Probiyotik Türünün Rolü: Bifidobakteri? Laktobasil?

Bifidobakteri ağırlıklı probiyotik karışımı içeren 2 çalışmada yüksek riskli grupta beklenen etki görülmüştür (30, 31). Bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus*'ün egzamayı azaltmada daha başarılı olduğu, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* gibi Bifidobakteri türlerinin tek başına kullanıldıklarında etkisinin olmadığı bildiril-

miştir (32). Bifidobakteriler genelde diğer probiyotiklerle karışım halinde kullanılmışlardır.

Yine *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) uzun dönemde AD gelişimini önlemede etkili bulunmuştur. Benzer şekilde, yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede *Lactobacillus rhamnosus* HN001'nin etkinliği gösterilmiştir. Aynı etkinin *Bifidobacterium lactis* HN019 ile görülmemiş olması etkinin türe bağlı olduğunu düşündürür (33). Yine metaanaliz çalışmalarında, Laktobasil içeren probiyotiklerin Bifidobakterilere üstünlüğü gösterilmiştir (34). Özellikle LGG'nin prenatal ve postnatal kullanımının yalnız prenatal kullanımına karşı plasebo ile karşılaştırıldığında (Risk Ratio: 0.88 vs. 0.68), 12.-24. ay arasında etkisi çok belirgindir (35).

Probiyotik Karışımlarının Rolü

Norveç'te yapılan bir çalışmada probiyotik karışımı (LGG, *Lactobacillus acidophilus* La-5 ve *Bifidobacterium animalis*) 1 ay prenatal ve 3 ay postnatal dönemde emziren anneye verilmiş ve 2 yaşında değerlendirildiğinde atopik egzama ve egzama [OR:0.51] gelişimini azaltmıştır (36).

Probiyotik karışımın (2 Laktobasil, Bifidobakteri ve Propionibakteri) yüksek riskli grupta kullanıldığı çalışmada 5 yaşına ulaşanlarda yapılan değerlendirmede yalnızca sezaryan ile doğanların bulunduğu altgrupta IgE'ye bağlı allerjik hastalık insidansının düşük olduğu bulunmuştur (37).

Huurre ve ark.'nın (21) Finli çocuklarda yaptığı çalışmada pre/post-natal LGG ve Bifidobacterium probiyotik karışımı kullanılmış ve 1 yaşında değerlendirilmiş fakat etkili bulunmamıştır.

Yine metaanaliz çalışmalarında, özellikle Laktobasil içeren probiyotik karışımlarının diğerlerine üstünlüğü gösterilmiştir (16).

Egzama Türünün Rolü (IgE-ilişkili (atopik) Egzama/ Nonatopik Egzama)

Beşten fazla çalışmada özellikle atopik (IgE-ilişkili, özellikle besin alerjisi olan) egzamada ya da atopik egzama/dermatitte etkin bulunmuştur (38-42). Yapılan metaanalizlerde, bu etki çok net olmasa da kısmen gösterilmiştir (43, 44).

Uzun Süreli Takibe Dayalı Atopik Dermatiti Önlemeye Yönelik Çalışmaları

Kalliomaki ve ark. (45) LGG alan grupta 4 yıllık süreden 7 yıllık süreye kadar egzamaya karşı koruma etkisinin (OR: 0.58) devam ettiğini göstermiştir.

Wickens ve ark. (46) yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede *Lactobacillus rhamnosus* HN001'nin etkinliği göstermiştir. Aynı etki *Bifidobacterium lactis* HN019 ile görülmemiş ve bu da etkinin probiyotik türüne bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Abrahamsson ve ark. (47) çalışmasında gebelik son ayda ve ilk yıl içinde İsveçli 232 alerjik hastalığı olan ailenin çocuklarında *Lactobacillus reuteri* kullanılmış ve 7 yıllık takibi 184 çocuk tamamlanmıştır. AD prevalansı kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde, West ve ark. (48) yaptığı çalışmada, 8-9 yaşa kadar izlenen İsveçli çocuklarda *Lactobacillus paracasei* (LF19)'nin alerjik hastalık üzerine etkisi bulunmamıştır.

Probiyotiklerin uzun süreli etkisini araştıran çalışmalar vardır. Taylor ve ark.'nın (23) 1 yıl ve Prescott ve ark. (49) 2,5 yıllık takip süresinin sonunda yapılan değerlendirmelerde probiyotik etkisinin kalmadığı görülmüştür. Kukkonen ve ark. (41) çalışmasında 2 yıl boyunca probiyotik etkili bulunmuştur. Kuitunen ve ark. (37) çalışmasında 5 yıl boyunca takip sonrasında, sadece sezaryanlılarda etkili bulunmuştur. Lin ve ark. (50) ve Loo ve ark. (51) çalışmasında postnatal ilk 6 ayda verilen probiyotik Asya'lı riskli süt çocuğunda 5. yılda etkili bulunmamıştır. Simpson ve ark. (52) perinatal (maternal) verilen probiyotik 6 yıl boyunca etkin olduğunu bildirmiştir. Postnatal verilen probiyotik *E. coli* ise 10 ve 20 yıl sonra incelendiğinde bile etkin bulunmuştur (53).

Zuccotti ve ark.'nın (16) metaanalizine göre de ilk 2 yaşa kadar, probiyotiklerin etkilerinin daha belirgin olduğu, ileri yaşlarda bu etkinin zamanla azaldığı görülmektedir.

Egzama Tedavisinde Probiyotiklerin Rolü

Literatür verilerine göre, probiyotik takviyesinin genelde tedavi edici etkisinin egzama skorlaması olan SCORAD'da ve hastaların semptomlarında azalmayla beraber yaşam kalitesinde artmaya yol açtığı bildirilmiştir. Yine çoğu çalışmada SCORAD'da azalma ve yaşam kalitesindeki artmanın probiyotik kesilmesinden 4 hafta sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir (54). Bazı çalışmalarda, yüksek konsantrasyonda *Lactobacillus salivarius* LS01 içeren jel kompleks olarak topikal probiyotik uygulamasının da AD'li hastalarda faydası da gösterilmiştir (55).

Anlamlı düzeltmeye yol açan probiyotikler

Lactobacillus acidophilus L-92'yi de içeren ve tedavideki rolünü araştıran çok sayıda çalışmada etkin saptanmıştır (56, 57).

Kısmi düzelme yapanlar

Lactobacillus plantarum CJLP133 ve *Lactobacillus salivarius* gibi probiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda, SCORAD'da ve yaşam kalitesindeki kısmi düzelme bildirilmiştir (58).

Etkisiz olanlar

Gore ve ark. (59) ile diğer bazı yazarların *Lactobacillus paracasei* veya *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotiklerle yapılan çalışmalarında, ve Torley ve ark. (60) bildirdiği derlemelerde etkisiz bulunmuştur.

Tedavi ile ilgili bir metaanaliz Kim ve ark. (61) tarafından yayınlanmıştır. Çocuk ve erişkinlerdeki orta-şiddetli egzamanın tedavisinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır.

Egzama Önleme/Tedavisinde Probiyotiklerin Rolünü İrdleyen Derleme/Metaanalizler

Van der Aa ve ark. (62) yaptığı metaanalizlerde çocuklarda AD önlenmesi/tedavisinde probiyotiklerin yeri olmadığı kanaatine varmıştır. Eigenmann'ın (63) vardığı sonuçta olduğu gibi, etkinin genel olarak gebelikte başlayan kombine probiyotik kullanımının erken süt çocuklukta devam edilmesiyle ortaya çıktığı bulunmuştur. Kuitunen ve ark. (64) ve diğerlerinin belirttiği gibi, en bariz etki, prenatal dönemde anneye ve postnatal direkt bebeğe *Lactobacillus rhamnosus* suplementasyonuna özgün bulunmuştur (65). Lee ve ark. (66) metaanalizinde tedaviden ziyade önlemede etkili olduğu yine Baquerizo ve ark. (67) derlemesinde egzama insidansını azaltabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak, AD önlenme ve tedavisinde probiyotiklerin rolünü araştıran derleme ve metaanalizlerde; probiyotiklerin tedaviden daha çok önlemede etkili olduğu ve egzama insidansını düşürebildiği görülmüştür.

2007 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, 5/12 RKC'da 1477 süt çocuğu meta-analizle değerlendirilmiştir. Egzamanın azaldığı (RR: 0.82) ve *Lactobacillus rhamnosus* 'un yüksek riskli grupta faydalı olduğu bulunmuştur (68). 2008 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, probiyotiklerin egzama tedavisinde etkili olduğu ispatlanamamıştır (69). 2009 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, egzama için RR: 0.82; atopik egzama için RR: 0.80 bulunmuştur (70). Cochrane metaanalizlerinde, probiyotiklerin olumlu etkisinin olduğundan bahsedilse de bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamadığı vurgulanmıştır.

Bazı uluslararası rehberlerde (WAO ve EAACI), 2012 yılında bildirilen probiyotiklerin çocuk alerjisinde klinik kullanımını araştıran Dünya Alerji Organizasyonu rehberinde olduğu gibi, önleme ve tedavide yeri yok denilmiştir (71). 2014 yılı EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği) rehberinde de önlemede yeri olmadığından bahsedilmektedir (72). 2015 yılında Dünya Alerji Organizasyonu'nun alerjik hastalık önlenmesine yönelik rehberinde (WAO-GLAD-P), hastalık gelişim riski yüksekse; gebe, anne ve çocukta probiyotiklerin kullanılabileceği vurgulanmıştır (73).

Diğer Alerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Kullanımı

Burada önce besin alerjisi, alerjik rinit, astım ve refrakter kronik ürtikerdeki etkilerinden bahsedilecektir (Tablo 2).

Besin Alerjisi

Besin alerjisinin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar, AD üzerine olduğu kadar yaygın ve çok sayıda değildir. İlk yayınlarda inek

Tablo 2. Allerjik hastalıklarda kullanılan probiyotikler ve kullanım şekilleri

Hastalık	Probiyotik	Zamanlaması	Doz	Sonuç	Kaynak
Atopik Dermatit					
Önleme	LGG	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↓	18-20, 45
Tedavi	LGG	Çocukluk çağı	$\geq 10^{9-10}$	↓	61
Besin Allerjisi					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	68, 72, 78
Tedavi	LGG	Süt çocukluğu	$\geq 10^{9-10}$	↓	14, 74, 75
Allerjik Rinit					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	18-20, 45
Tedavi	Bifidobakteri	Erken çocukluk	$\geq 10^{9-10}$	↓	79, 80
Astım					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	18-20, 45
Tedavi	Lactobacillus	Oyun çocuğu	$\geq 10^{9-10}$	↔	83, 84

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; ↔: etkisizlik; ↑: etkiyle artma; ↓: etkiyle azalma

sütü alerjisi olan egzomalı hastalarda probiyotik etkisiyle SCORAD düşmüştür (14, 39, 42). Yine inek sütü alerjisi olan hastalarda probiyotik (LGG) takviyesinin, formüla mamaların içine konularak yapıldığı gibi, bu hastalarda tolerans indüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (14, 74). Tang ve ark. (75) tarafından yapılan çalışmada yer fıstığı alerjisi olanlarda yapılan oral immunoterapiye eklenen probiyotiğin (PPOIT çalışması) tolerans gelişiminde faydalı olduğu gösterilmiştir.

Besin alerjisi ile ilgili çalışmaların bazı metaanalizlerinde; besine tolerans, sensitizasyon ve SCORAD'ın etkilenmediği gösterilmiştir (76). Besin alerjisi ile ilgili çalışmaların Zhang (77) tarafından yapılan metaanalizinde ise, prenatal (anne) ve postnatal (süt çocuğuna) uygulanan probiyotiğin atopi ve besin hipersensitivite riskini azalttığı (relatif risk: 0.78 ve 0.77) gösterilmiştir.

2007 yılındaki Cochrane metaanalizinde besin alerjisi üzerine koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (68). Yine Kong ve ark. (78) değerlendirmelerinde prenatal ve postnatal probiyotik takviyesinin besin alerjisi üzerine koruyucu etkisinin (RR:0.88) olmadığı saptanmıştır. 2014 yılı EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği) rehberinde de besin alerjisinde probiyotiklerin yeri olmadığından bahsedilmektedir (72).

Allerjik Rinitte Probiyotiklerin Rolü

Mevsimsel ve perennial allerjik rinit

Mevsimsel ve persistan allerjik rinit tedavisinde etkisiz olduğunu söyleyenler yanında, etkili olduğunu söyleyen araştırmacılar da mevcuttur. *Lactobacillus* türleri (*L. casei*, *L. acidophilus* strain L-92, *L. paracasei*-33) ile yapılan çalışmalarda mevsim öncesi ve sonrasında faydalı bulunmuştur (79, 80). Probiyotik emdirilmiş yatak-yorgan- yastık kılıfları ile yapılan bir çalışmada da allerjik rinitli hastaların semptomlarında düzelme ve yaşam kalitesinde artma saptanmıştır (81).

Allerjik rinit: meta-analiz

Allerjik rinit konusunda çok az olan meta-analizlerden birini içeren Zajac ve ark. (82) 2015'de yaptığı derlemede; 23 çalışma ve 1919 hasta üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Allerjik rinitli has-

taların semptomlarında düzelme ve yaşam kalitesinde artma saptanmasına rağmen, mevcut verilerin kısıtlı olduğu ve daha nitelikli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Astımda Probiyotiklerin Rolü

Astım gelişimini önleme

Bazı çalışmalarda probiyotiklerin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20, 23, 38). Benzer şekilde, Kuitunen ve ark. (37, 64) ve Kalliomäki ve ark. (45) tarafından 5-8 yaş üzerinde etkisiz bulunmuştur. Aksine Johansson ve van der Aa ark. (62, 70) 5 yaşta ve etkili olduğunu göstermişlerdir.

Astım tedavisi

Astım tedavisinde etkisiz olduğunu bildirenler yanında, etkili olduğunu söyleyenler de mevcuttur (83, 84).

Allerjik Havayolu (Allerjik Rinit ve Astım) Hastalığı

Astım ve allerjik rinitle ilgili çalışmalar literatürde oldukça az olup, bunların bir kısmı her ikisini de içerecek şekilde allerjik havayolu hastalığı (allerjik rinit+astım) üzerine yapılarak sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Aşağıda bunlarla ilgili önce RKÇ, derleme, meta-analizler sırasıyla sunulacaktır.

Önemeye yönelik çalışmalar

Yedi yıllık takipte probiyotiklerin respiratuar alerji, allerjik havayolu hastalığı (AR ve astım), üzerinde etkisi saptanamamıştır (85). LGG içeren probiyotiklerin, 4. yaşta yapılan değerlendirmede hava yolu semptomları üzerine etkisi bulunmamıştır (86).

Allerjik havayolu hastalığı tedavisi üzerine olan çalışmaların derlemeleri

Tedaviye yönelik derlemelerde yapılan değerlendirmelerde yaşam kalitesinde artış bildirilmekle beraber, laboratuvar parametrelerinin etkilenmediği görülmüştür (87).

Astım ve allerjik rinit ile ilgili bu çalışmaları özetlersek;

- Farklı suş, doz ve sürede probiyotikler kullanılmışlardır. Minimal doz: $>5 \times 10^9$ cfu/gün ve minimal kullanım süresi 1 ay olmuştur.
- Astımlı hastalarda daha çok *Laktobasil* (*acidophilus*, *rhamnosus*,

casei) suşları, allerjik rinitte bunların yanında *Bifidobacterium longum* suşları kullanılmıştır.

c) Astıma göre allerjik rinitte faydası daha belirgindir, fakat bu Lak-tobasil dozuna bağlı olabilir.

Allerjik havayolu hastalığı üzerine olan çalışmaların metaanalizleri

Vliagoftis ve ark. (88) metaanalizinde, 9/12 RKÇ'da, perennial allerjik rinit semptom skor ve ilaç kullanımında azalma olmuştur. Astım üzerine etkisi bulunamamıştır. Das ve ark. (87) 12 çalışmayı değerlendiren metaanalizinde; probiyotikler allerjik rinit yaşam kalitesini anlamlı şekilde artırmasına rağmen astımda faydalı bulunmamıştır. Fakat astım ve allerjik rinit ataklarını azaltmada etkili bulunmuştur. Zajac ve ark. (82) derlemesinde probiyotiklerin allerjik havayolu hastalığının semptomları azaltma ve yaşam kalitesini düzeltmede faydalı olabileceği belirtilmiştir. Peng ve ark. (89) metaanalizinde allerjik riniti önlemede etkisi olmamasına rağmen, yaşam kalitesi ve nazal semptom skorlarında düzelleme sağladığı belirtilmiştir.

Genel olarak, allerjik rinitte probiyotiklerin tedavide etkili fakat önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Astımda ise önleme ve tedavide etkisinin olmadığı kabul edilmektedir.

Refrakter Kronik Spontan Ürtiker

Nettis ve ark. (90) 52 hasta (19-72 yaş arasında) üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, bazı hastalarda probiyotiklerin faydalı olabileceği görülmüştür.

Probiyotik Çalışmalarında Çelişkili Sonuçların Nedenleri

Probiyotiklerle benzer çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmasına yol açan metodolojik nedenler şöyle özetlenebilir (4,5,7,8): i-) çalışmaya katılan konağın ırkı ve ailesindeki farklılık, ii-) çalışmaya katılanların seçiminde yüksek risklilere karşılık seçilmemiş bir kohortun kullanılması, iii-) konağın allerjik durumu (egzamanın ağırlığı, diğer duyarlaşmaların varlığı vb.), iv-) konağa probiyotikle müdahale zamanı (pre- ya da post-natal), v-) müdahalenin uzunluğu, vi-) optimal bakteriyel suşun seçimi (ülkeye özgün suşların seçimi (91), vii-) probiyotiğin dozu, viii-) probiyotiğin verilme şekli, aracı, ix-) beraberinde prebiyotik kullanımı olup olmadığı, x-) çalışma ortamının hijyenik şartları, xi-) değişik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde veri havuzunun kullanılmasıdır (35, 92).

Sonuç

Probiyotik özellikle AD önlemek için kullanılacaksa, prenatal (gebe) ve ardından postnatal (emziren anneye ya da emzirmiyorsa bebeğe) olarak uygulanmalıdır. Bu aynı zamanda en kolay uygulanır olanıdır. Sadece prenatal ya da sadece postnatal dönemde kullanım kombine olarak her iki dönemde kullanıma göre başarısız bulunmuştur (22, 64, 93). Anneye verildiğinde, vaginal flora üzerinden doğan süt çocuğunun intestinal mikroflora modifikasyonu gerçekleşir. Yine emzirmeyle probiyotik yanında anne sütündeki immunoregulator faktörler olan TGF-β ve IgA gibi maddeler bebeğe geçmiş olur (94). Bu yolla egzama önlemede etkili olabilir ama diğer allerjik hastalıkların önlenmesinde etkisi yoktur. Bu önleme süresinin 7-10 yıl kadar sürebildiği fakat hastalık insidansını tüm yaşam boyunca ne düzeyde etkilediği bilinmemektedir (45-53). Yine probiyotikler önlemede olmasa dahi, egzama ve respiratuvar allerjik hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (95).

Yan Etkiler ve Dikkatli Olunması Gereken Durumlar

WHO tarafından Laktobasil, laktokok, bifidobakteri ve mantarlar “genel olarak güvenli: GRAS kategorisinde düşünülmektedir (4, 5, 7). Fakat GIS hastalığı (kısa bağırsak vb.) olan ve immunokompromize hastalarda probiyotik kullanımı sonrasında bakteriyemi ve sepsis bildirilmiştir (96). Bifidobakteri ile sepsis bildirilmemiştir. Kateter/nazogastrik tüp kullananlarda *S. boulardii* ile fungemi görülmüştür (97). Laktobasil kullananlarda endokardit ve karaciğer absesi bildirilmiştir (98). Bağırsak iskemisi, diare gibi GIS yan etkileri (ısıyla inaktive edilmiş LGG verilmesiyle), D-laktik asidoz, eozinofilik sendrom (vaskulit+mononörit multipleks), *Lactobacillus fermentum* ile kolesistit bildirilmiştir (69, 99-101).

Prematüre süt çocuğu, immün yetmezlikli, immunokompromize ve otoimmun hastalıklı olan (4, 5, 7) hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır (Tablo 3). Probiyotik preparatlarının içeriğinden dolayı, inek sütü ve yumurta allerjisi olan kişilerde dikkatli olmalıdır (102). Otoimmun hastalık riski ya da bazı çalışmalarda gösterildiği gibi astım gibi allerjik hastalık (sensitizasyon, tekrarlayan hışıltı) sıklığını artırabilme riski de akılda bulundurulmalıdır (23, 103). Ortamdaki diğer mikroplara gen transferiyle antibiyotik direncini (tetrasiklin vb.) geçirebileceğinden de bahsedilmektedir (104). Aşı ile aynı zamanda kullanıldığında aşı cevabında azalma tespit edilmiştir (105).

Ticari olarak piyasada satılan formül mamalar dahi 3 tür probiyotik (*Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis* ve LGG içerir) ve/veya prebiyotik içerir. 2011'de ESPGHAN, probiyotik ve /veya prebiyotik içeren mamaların rutin kullanımını önermemekle beraber, yan etki ve büyüme açısından güvenli bulmuştur (106). Yine ticari olarak satılan bazı vitamin preparatı, oral rehidratasyon sıvısı yanında yiyecek olarak satılan yoğurt, kefir gibi ürünlerin içinde de probiyotikler bulunmaktadır. Bu ürünlerdeki, özellikle gıdalardaki, probiyotik içeriğinin ne kadar gerekli dozda ve uygun probiyotiği bulundurduğu tartışma konusudur. Yine günümüzde piyasadaki ticari preparatların içeriğiyle ilgili ESPGHAN tarafından yapılan çalışmalarda, bahsedilen suşların olmadığı, hatta bazı preparatların diğer mikroorganizmalarla kontamine olduğu dahi ortaya konulmuştur (107).

Tablo 3. Genel olarak güvenli kabul edilen probiyotiklerin kullanılmasında dikkat edilmesi gerekenler

Durum	Kaynak
Prematüre bebek	96
İmmün yetmezlikli veya immunosupresif kişi	96
Sepsis gelişimi	96
Fungemi gelişimi	97
Endokardit gelişimi	98
Karaciğer absesi gelişimi	98
Otoimmun hastalık riski	23,103
Allerjik hastalık riski	23,103
İnek sütü ve yumurta proteini içirme	102
Antibiyotik direncini artırma	104
Aşı cevabını azaltma	105
Kontaminasyon riski	107
Düşük doz ve kalitede preparat	107
D-laktik asidoz	99

Yakın Gelecekte Beklentiler

Allerjik hastalıkları engelleyici/önleyici etkisinin kesin bir gerçek olup olmadığı, allerjik hastalığın gerçek sıklığını azaltıp azaltmadığı net olarak bilinmemektedir. Allerjik hastalıkların gelişiminin engellenmesinin uzun dönemde ne kadar sürdüğü yine ortaya konulamamıştır. Kanaatimizce, allerjik hastalığın ortaya çıkmasını daha çok geciktiriyor gibi gözükmektedir (4, 5, 7).

Günümüzde vücuda verilmeden önce probiyotikler yapacağı işleve göre tasarlanır (designer probiotics). Vücuda verildiğinde terapötik protein ve DNA aşılalarının mukozal ulaşımını sağlayan vektörler olarak görev yapabilirler. Örneğin, rekombinant Laktokok DNA'sını ökaryotik hücrelere ulaştırır. *Lactobacillus lactis*, plasmidi epitel membran hücrelerine verir (108). Adjuvan olarak kullanılan LAB ya da *Clostridium butyricum*, major birch (huş ağacı) polen alerjisi (Bet v 1) ile kombinasyonu sonucu polen immunoterapisinde ya da akarlar karşı immunoterapide başarılı olarak kullanılmıştır (109-111). Laktokok ve laktobasilleri içeren rekombinant laktik asit bakterileri (ReLAB), Th1 sitokini (IL-10 /-12) - eksprese eden probiyotik bakteri (IL-10 salan *Lactobacillus lactis*) suşu olarak üretilmiştir (112). Yine benzer şekilde, gıda antijeni (β -laktoglobulin (süt) ve ovalbumin (yumurta)) - eksprese eden üretilmiş probiyotik bakteriler besinlere karşı immunoterapide denenmeye başlanmıştır (113, 114).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağmsız.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

- Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Front Microbiol* 2016; 7: 1940. [CrossRef]
- Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2017; 40: 8-16. [CrossRef]
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization (FAO/WHO) Report of Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO Report no. 10-1-2001. WHO INT; Córdoba, Argentina.
- Özdemir Ö. Prebiyotikler, probiyotikler ve alerji (Bölüm 76). Şekerel BE, editor. *Çocukluk Çağında Allerji, Astım ve İmmünoloji*. Balıkesir: Ada Basın-Yayın; 2015; 819-43.
- Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 295-304. [CrossRef]
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.

- Ozdemir O. Prebiotics and probiotics in allergy: Potential mechanisms of prebiotics' and probiotics' actions in allergy - (Part 1). *MOJ Immunol* 2016; 3: 00069. [CrossRef]
- Özdemir Ö. Mechanisms of preventative and therapeutic role of probiotics in different allergic and autoimmune disorders. *Open Journal of Immunology* 2013; 3: 1-16. [CrossRef]
- Dev S, Mizuguchi H, Das AK, Matsushita C, Maeyama K, Umehara H, et al. Suppression of histamine signaling by probiotic Lac-B: a possible mechanism of its anti-allergic effect. *J Pharmacol Sci* 2008; 107: 159-66. [CrossRef]
- Morgan AR, Han DY, Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Stanley TV, et al. Differential modification of genetic susceptibility to childhood eczema by two probiotics. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1255-65. [CrossRef]
- Lew LC, Liong MT. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. *J Appl Microbiol* 2013; 114: 1241-53. [CrossRef]
- Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *J Appl Microbiol* 2013; 114: 1241-53.
- Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16. [CrossRef]
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85. [CrossRef]
- Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61. [CrossRef]
- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-71. [CrossRef]
- Ricci G, Cipriani F, Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. A clinical reading on "World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics". *World Allergy Organ J* 2016; 9: 9. [CrossRef]
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9. [CrossRef]
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71. [CrossRef]
- Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: 850-6. [CrossRef]
- Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1342-8. [CrossRef]
- Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011; 66: 509-16. [CrossRef]
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-91. [CrossRef]
- Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr* 2008; 100: 834-45. [CrossRef]
- Hascoet JM, Hubert C, Rochat F, Legagneur H, Gaga S, Emady-Azar S, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 756-62. [CrossRef]
- Lodinova-Zadnikova R, Prokesova L, Kocourkova I, Hrdy J, Zizka J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201-6. [CrossRef]

27. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 175-83. [\[CrossRef\]](#)
28. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 430-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Damm JA, Smith B, Greisen G, Krogfelt KA, Clausen ML, Agner T. The influence of probiotics for preterm neonates on the incidence of atopic dermatitis-results from a historically controlled cohort study. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
30. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009; 64: 1349-58. [\[CrossRef\]](#)
31. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 386-93. [\[CrossRef\]](#)
32. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 788-94. [\[CrossRef\]](#)
33. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1071-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 900-19. [\[CrossRef\]](#)
35. Szajewska H, Shamir R, Turck D, van Goudoever JB, Mihatsch WA, Fewtrell M. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1422. [\[CrossRef\]](#)
36. Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 616-23. [\[CrossRef\]](#)
37. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335-41. [\[CrossRef\]](#)
38. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-80. [\[CrossRef\]](#)
39. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500. [\[CrossRef\]](#)
40. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 629-33. [\[CrossRef\]](#)
41. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-8. [\[CrossRef\]](#)
42. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-95. [\[CrossRef\]](#)
43. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 23: 402-14. [\[CrossRef\]](#)
44. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 369-76. [\[CrossRef\]](#)
45. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-21. [\[CrossRef\]](#)
46. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1048-57. [\[CrossRef\]](#)
47. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 556-61. [\[CrossRef\]](#)
48. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy* 2013; 68: 1015-20. [\[CrossRef\]](#)
49. Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, Westcott L, Jung W, Currie H, et al. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy* 2008; 63: 1481-90. [\[CrossRef\]](#)
50. Lin JH. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: A 5-year follow-up. *Pediatrics* 2014; 134: 142. [\[CrossRef\]](#)
51. Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 25-8. [\[CrossRef\]](#)
52. Simpson MR, Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol* 2015; 15: 13. [\[CrossRef\]](#)
53. Lodinová-Zádníková R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 209-11. [\[CrossRef\]](#)
54. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 508-16. [\[CrossRef\]](#)
55. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of *Lactobacillus salivarius* LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 47-51. [\[CrossRef\]](#)
56. Yamamoto K, Yokoyama K, Matsukawa T, Kato S, Kato S, Yamada K, et al. Efficacy of prolonged ingestion of *Lactobacillus acidophilus* L-92 in adult patients with atopic dermatitis. *J Dairy Sci* 2016; 99: 5039-46. [\[CrossRef\]](#)
57. Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 236-45. [\[CrossRef\]](#)
58. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 667-73. [\[CrossRef\]](#)
59. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 112-22. [\[CrossRef\]](#)
60. Torley D, Futamura M, Williams HC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 449-56. [\[CrossRef\]](#)
61. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-26. [\[CrossRef\]](#)

62. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 355-67. [\[CrossRef\]](#)
63. Eigenmann PA. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 426-31. [\[CrossRef\]](#)
64. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 280-6. [\[CrossRef\]](#)
65. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014; 179: 580-92. [\[CrossRef\]](#)
66. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-121. [\[CrossRef\]](#)
67. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 814-21. [\[CrossRef\]](#)
68. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006475. [\[CrossRef\]](#)
69. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006135. [\[CrossRef\]](#)
70. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6. [\[CrossRef\]](#)
71. WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 148-67. [\[CrossRef\]](#)
72. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590-601. [\[CrossRef\]](#)
73. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 4. [\[CrossRef\]](#)
74. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163: 771-7. [\[CrossRef\]](#)
75. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44. [\[CrossRef\]](#)
76. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol* 2012; 3: 171. [\[CrossRef\]](#)
77. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2562. [\[CrossRef\]](#)
78. Kong XY, Yang Y, Guan J, Wang RZ. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2014; 29: 144-7. [\[CrossRef\]](#)
79. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 152-8. [\[CrossRef\]](#)
80. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1282-9. [\[CrossRef\]](#)
81. Berings M, Jult A, Vermeulen H, De Ruyck N, Derycke L, Ucar H, et al. Probiotics-impregnated bedding covers for house dust mite allergic rhinitis: A pilot randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1092-6. [\[CrossRef\]](#)
82. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 524-32. [\[CrossRef\]](#)
83. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, Fusco N, D' Agostino B, Sullo N, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 35-40.
84. van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, van der Zee JS. Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011; 66: 39-47. [\[CrossRef\]](#)
85. Matsui E. No effect of probiotics on respiratory allergies: A seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatrics* 2014; 134: 141-2. [\[CrossRef\]](#)
86. Rose MA, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Follow-up of probiotic *Lactobacillus GG* effects on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1819-21. [\[CrossRef\]](#)
87. Das RR, Naik SS, Singh M. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 231979. [\[CrossRef\]](#)
88. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 570-9. [\[CrossRef\]](#)
89. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: 292-8. [\[CrossRef\]](#)
90. Nettis E, Di Leo E, Pastore A, Distaso M, Zaza I, Vacca M, et al. Probiotics and refractory chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 182-7.
91. Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, El Hachem M, Dallapiccola B, Rossi P, et al. Understanding probiotics' role in allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 495-503. [\[CrossRef\]](#)
92. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 2013; 132: 666-76. [\[CrossRef\]](#)
93. Özdemir Ö. The role of probiotics in atopic dermatitis prevention and therapy. In: Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. *Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management*. InTech, Open Access Company, Croatia, 2012: 353-86. [\[CrossRef\]](#)
94. Munblit D, Boyle RJ. Modulating breast milk composition - the key to allergy prevention? *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 107-8. [\[CrossRef\]](#)
95. Özdemir Ö. Is there any effect of probiotics on allergic airway disease? *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 627-8. [\[CrossRef\]](#)
96. McClave SA, Heyland DK, Wischmeyer PE. Comment on: probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 444-6. [\[CrossRef\]](#)
97. Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of *Saccharomyces fungaemia* related to use of probiotics. *Mycoses* 2017; 60: 375-80. [\[CrossRef\]](#)
98. Kato K, Funabashi N, Takaoka H, Kohno H, Kishimoto T, Nakatani Y, et al. *Lactobacillus paracasei* endocarditis in a consumer of probiotics with advanced and severe bicuspid aortic valve stenosis complicated with diffuse left ventricular mid-layer fibrosis. *Int J Cardiol* 2016; 224: 157-61. [\[CrossRef\]](#)
99. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev* 2010; 32: 691-4. [\[CrossRef\]](#)
100. Mendoza FA, Purohit S, Kenyon L, Jimenez SA. Severe eosinophilic syndrome associated with the use of probiotic supplements: a new entity? *Case Rep Rheumatol* 2012; 2012: 934324.
101. Chery J, Dvoskin D, Morato FP, Fahoum B. *Lactobacillus fermentum*, a pathogen in documented cholecystitis. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4: 662-4. [\[CrossRef\]](#)
102. Martín-Munoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, Quirce S, Caballero T. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 778-84. [\[CrossRef\]](#)
103. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 975-9. [\[CrossRef\]](#)

104. Imperial IC, Ibane JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol* 2016; 7: 1983. [\[CrossRef\]](#)
105. Praharaj I, John SM, Bandyopadhyay R, Kang G. Probiotics, antibiotics and the immune responses to vaccines. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370. [\[CrossRef\]](#)
106. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-50. [\[CrossRef\]](#)
107. Kolaček S, Hojsak I, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 117-24. [\[CrossRef\]](#)
108. del Carmen S, Martín Rosique R, Saraiva T, Zurita-Turk M, Miyoshi A, Azevedo V, et al. Protective effects of lactococci strains delivering either IL-10 protein or cDNA in a TNBS-induced chronic colitis model. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 12-7. [\[CrossRef\]](#)
109. Xu LZ, Yang LT, Qiu SQ, Yang G, Luo XQ, Miao BP, et al. Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis. *Oncotarget* 2016; 7: 54360-9. [\[CrossRef\]](#)
110. Moussu H, Van Overtvelt L, Horiot S, Tourdot S, Airouche S, Zuercher A, et al. *Bifidobacterium bifidum* NCC 453 promotes tolerance induction in murine models of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 35-42. [\[CrossRef\]](#)
111. Van Overtvelt L, Moussu H, Horiot S, Samson S, Lombardi V, Mascarell L, et al. Lactic acid bacteria as adjuvants for sublingual allergy vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 2986-92. [\[CrossRef\]](#)
112. de Moreno de LeBlanc A, Del Carmen S, Chatel JM, Azevedo V, Langella P, Bermudez-Humaran L, et al. Evaluation of the biosafety of recombinant lactic acid bacteria designed to prevent and treat colitis. *J Med Microbiol* 2016; 65: 1038-46. [\[CrossRef\]](#)
113. Adel-Patient K, Ah-Leung S, Creminon C, Nouaille S, Chatel JM, Langella P, et al. Oral administration of recombinant *Lactococcus lactis* expressing bovine beta-lactoglobulin partially prevents mice from sensitization. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 539-46. [\[CrossRef\]](#)
114. Bermúdez-Humarán LG, Aubry C, Motta JP, Deraison C, Steidler L, Vergnolle N, et al. Engineering lactococci and lactobacilli for human health. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16: 278-83. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Özdemir Ö. Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature. Istanbul Med J 2018; 19: 95-104.



Barsak Obstrüksiyonlarında Bilgisayarlı Tomografinin Rolü

Role of Computed Tomography in Intestinal Obstruction

Onur Taydaş , Emre Ünal , Mehmet Ruhi Onur , Erhan Akpınar

Barsak obstrüksiyonları, karın ağrısı nedeniyle yapılan acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doğru tanı konulamadığı ve tedavi edilemediği durumda ciddi mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir. İnce ve kalın barsak obstrüksiyonları nedenleri ve klinik bulguları açısından farklılık gösterse de her ikisinde de tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Özellikle cerrahi tedavi kararı verilirken BT bulguları kritik öneme sahip olduğu için, görüntülerin uygun şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. BT intravenöz kontrast madde kullanılarak çekilmeli, aksiyal görüntüler sagittal ve koronal reformat görüntülerle birlikte değerlendirilmelidir. BT bulguları obstrüksiyon varlığı, geçiş noktasının yeri, obstrüksiyona yol açan neden ve obstrüksiyona bağlı gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Intestinal obstrüksiyon, bilgisayarlı tomografi, radyoloji

Intestinal obstructions constitute a significant proportion of all emergency department admissions for abdominal pain and may lead to significant mortality and morbidity rates when left untreated. Small and large bowel obstructions may possess different etiologies and different clinical manifestations; yet, computed tomography (CT) is the imaging method of choice for both. Images need to be meticulously interpreted; in that, CT findings may be critical in deciding about a surgical intervention. CT examinations should be conducted using an intravenous contrast material, and axial images and reformatted sagittal and coronal plane images should be evaluated simultaneously. Presence of the obstruction, location of the transition point, etiology, and possible secondary complications should be looked for.

Keywords: Intestinal obstruction, computed tomography, radiology

Giriş

Mekanik barsak obstrüksiyonları, karın ağrısı nedeniyle acil servise yapılan başvuruların %15'ini oluşturmaktadır (1). Ayrıca akut abdominal cerrahilerin yaklaşık %20'si barsak obstrüksiyonları nedeniyle gerçekleştirilmektedir (2). Barsak obstrüksiyonu şüphesinde radyoloğun görevi obstrüksiyon varlığını saptamak, yerini, geçiş noktasını ve sebebini belirlemek, komplikasyon varlığını sorgulamak ve klinik öneme sahip olan bulguların varlığını sorgulamaktır:

- Tam veya komplet obstrüksiyon: obstrüksiyon seviyesinin ilerisine sıvı ve gaz geçişinin izlenmediğini ifade eder.
- İnkomplet veya parsiyel obstrüksiyon: obstrüksiyon seviyesinin ilerisine sıvı ve gaz geçişinin bir miktar mevcut olduğunu ifade eder.
- Kapalı lup obstrüksiyon: bir barsak segmentinin hem distal hem de proksimal ucunun obstrüksiyonunu ifade eder. Komplikasyon riski fazladır (3, 4).

Barsak obstrüksiyonu, barsak içerisinde gaz ve sıvı birikimi sonucu olarak abdominal distansiyona yol açar. Distansiyon ve intraluminal basınç artışı ilk aşamada peristaltizm artışına neden olurken ilerleyen dönemde tam tersi etkiye yol açar. Peristaltizmin bozulmasına bağlı olarak bakteriyel aşırı çoğalma olur ve bu bakterilerin ve ürettikleri toksinlerin kana ve lenfatik dolaşıma geçişi artar. Bu nedenle zamanında tedavi edilmeyen obstrüksiyonlarda sepsis riski vardır. Distansiyon ilerlerse basınç artışına bağlı önce venöz ve sonra da arteriyel dolaşım bozulur. Bu da perforasyon ve nekroza yol açar. Kapalı lup obstrüksiyonlarda bu risk daha fazladır (2, 3).

Klinik olarak en önemli bulgular karın ağrısı, kusma, karında şişlik, gaz ve gayta çıkışında azalmadır. Karın ağrısı başlangıçta kolik tarzda iken ilerleyen dönemde peristaltizmin azalmasına bağlı olarak sürekli bir hal alır.

Klasik olarak sıklıkla barsak obstrüksiyonunda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ayakta direkt batın grafisi (ADBĞ) olsa da; yorumlayan kişiler arası farklılıklar ve obstrüksiyonun nedeni ile ilgili sınırlı bilgi vermesi nedeniyle tanıdaki yeri oldukça sınırlıdır (5, 6). Buna karşılık bilgisayarlı tomografi (BT), obstrüksiyon tanısı, geçiş noktasının yeri, kapalı lup obstrüksiyon ve komplikasyon varlığının belirlenmesinde güvenle kullanılabilir. BT'nin obstrüksiyon tanısındaki duyarlılığı %82-100 olup, oldukça yüksektir (7). Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğu cerrahi gereksinimi

ORCID ID of the authors: O.T. 0000-0002-9881-7240; E.Ü. 0000-0002-1520-2487; M.R.O. 0000-0003-1732-7862; E.A. 0000-0001-8245-4804.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence:
Onur Taydaş
E-mail: taydasonur@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 07.08.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

olmadan tedavi edilebilse de, tanıda gecikme olması durumunda mortalite riskinin %25'e kadar çıkması nedeniyle ince barsak obstrüksiyonunun erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (8). Ayrıca intravenöz (İV) kontrast madde verilerek elde olunan BT tetkiki ile, klinik olarak barsak obstrüksiyonu ile karışan veya obstrüksiyona eşlik eden mezenterik vasküler olay (MVO) varlığı da gösterilebilir. Barsak obstrüksiyonu ile MVO ayrımı çoğu zaman klinik olarak mümkün değildir.

Kolon obstrüksiyonları, ince barsak obstrüksiyonlarına göre 4-5 kat daha az sıklıkta ve daha çok ileri yaş hastalarda görülür. İnce barsak obstrüksiyonundan farklı olarak daha sinsi seyreder ve bu nedenle geç tanı alır (9). İleoçekal valvin kompetan olduğu hastalarda kolon obstrüksiyonu kapalı lup obstrüksiyon şeklinde gelişir (10). Laplace kuralına göre çekum artan basınçtan ilk önce etkilenir ve dolayısıyla iskemi ve perforasyon riski çekumda en fazladır (11). Kolon obstrüksiyonu tanısında BT'nin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %93 olup, görüntülemeye ilk tercih edilmesi gereken yöntem BT'dir (12).

BT Tekniği

Merkezler arasında farklılık bulunsa da, abdominal BT tetkiki İV kontrast madde enjeksiyonu sonrası 60-70. saniyede (portal venöz faz) diyafram süperioru seviyesi ile simfizis pubis inferior komşuluğu arasındaki bölgeyi içerecek şekilde elde olunur (4, 13). İV kontrast madde kullanımı özellikle iskeminin değerlendirilebilmesi için rutin olarak önerilmektedir. Koronal ve sagittal multiplanar reformat görüntüler geçiş noktasının ve kapalı lup obstrüksiyon varlığının değerlendirilmesinde faydalıdır (14). Oral kontrast madde (baryum veya iyotlu) kullanımı halen tartışmalıdır. Oral kontrast madde kullanımının avantajı oral kontrast maddenin obstrüksiyon seviyesi distaline geçişle komplet obstrüksiyonun dışlanabilmesidir. Dezavantajları ise lümen ile barsak duvarı arasındaki kontrast farkını azaltarak iskeminin değerlendirilmesini güçleştirir ve kontrast maddenin oral yolla verilmesinden sonra 2-3 saat bekleme süresi gereksinimi ile tedavide olası gecikmelere yol açabilmesidir (15). BT enterografi en az 1 litre düşük atenuasyonlu sıvı alımı gerektirmesi nedeniyle ince barsak obstrüksiyonunda uygun bir tetkik değildir (16). Kolon obstrüksiyonlarında farklı olarak rektal yoldan kontrast madde verilebilir (10).

BT Bulgularının Değerlendirilmesi

Obstrüksiyon Varlığı

İnce barsak obstrüksiyonunun tanısında en önemli kriter, dış duvardan dış duvara yapılan ölçümde ince barsak segmentinin 2,5 cm'den geniş olmasıdır (17). Distaldeki barsak segmentleri dekomprese görünümündedir. Direkt grafide hava-sıvı seviyeleri ve tespith tanesi görünümü izlenebilir (4). Kronik veya ciddi obstrüksiyon durumunda obstrüksiyonun olduğu ince barsak segmentinde geçiş noktasının hemen proksimalinde lümeninde ince barsak içeriği ile gazın karışımına ve stazına bağlı olarak kolondaki feçese benzer bir görünüm oluşur. Bu bulgu "ince barsak feçes işareti" olarak adlandırılmakta olup ince barsak obstrüksiyonlarında %5-7 oranında görülür (18) (Resim 1). İnce barsak feçes işareti obstrüksiyon varlığında geçiş noktasının saptanması için iyi bir ipucudur.

Kolon obstrüksiyonlarında ise ilk dikkat çeken bulgu kolon anslarındaki dilatasyondur. Normal kolon kalıbesi 3-8 cm arasındadır. Proksimal kolon segmentinde dilatasyon ve distalde dekompresyon obstrüksiyonu düşündürmelidir. Kolon anslarında hava-sıvı

seviyelerinin bulunması akut obstrüksiyon varlığına işaret eder (10). Kolon obstrüksiyonunu, kolonda dilatasyona yol açan kronik süreçlerden (konstipasyon vb.) ayırmamanın güvenilir bir yolu, dilatasyonun çekumu etkileyip etkilemediğinin gösterilebilmesidir. Obstrüksiyonda çekum çapı diffüz ve orantısız olarak artarken diğer dilatasyon nedenlerinde böyle bir bulgu izlenmez (19).

Geçiş Noktasının Saptanması

Geçiş noktası, dilate proksimal ince barsak segmenti ile kollabe distal ince barsak segmenti arasındaki kalibre değişikliğini ifade eder. Geçiş noktasının saptanması, özellikle obstrüksiyonun nedeninin bulunması açısından önemlidir (4). Barsak obstrüksiyonunda BT ile geçiş noktasının %63-93 oranında saptanabileceği bildirilmiştir (20). Geçiş noktasının belirlenebilmesi için aksiyel kesitler değerlendirilirken hem rektumdan proksimale doğru hem de mideden distale doğru değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca koronal ve sagittal multiplanar kesitler de incelenmeli ve ince barsak feçes işaretinin olup olmadığına mutlaka bakılmalıdır. Barsak obstrüksiyonlarında geçiş noktasının direkt olarak BT'de saptanamadığı durumlarda mezenterik kirlenmenin en yoğun olduğu bölgeyi ayrıntılı incelemek gereklidir. Çünkü mezenterik kirlenmenin en yoğun olduğu lokalizasyonun geçiş noktasına yakın olduğu bilinmektedir (21).

Obstrüksiyon Nedeninin Saptanması

Barsak obstrüksiyonunun batı toplumlarında en sık nedeni adezyonlar olup diğer sık nedenleri arasında sırasıyla herniler ve kanserler sayılabilir. Bu üç neden tüm hastaların yaklaşık %80'inde bulunur. Diğer nedenler Crohn hastalığı, volvulus, safra taşları, yabancı cisimler, bezoarlar, travma ve iyatrojenik nedenlerdir (22). İnce barsak obstrüksiyonuna yol açan nedenin belirlenmesi çoğunlukla geçiş noktasının bulunmasına bağlıdır. İnterensek sebepler genelde barsak duvarında kalınlaşmaya neden olur iken, ekstrensek sebepler dıştan baskı ve kitle etkisi bulguları ile tanınır (23).

İnterensek nedenler

Crohn hastalığı

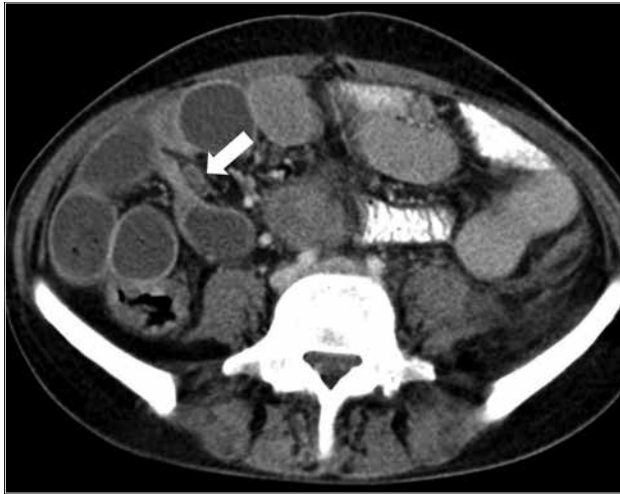
Akut inflamasyona bağlı transmural duvar kalınlaşması nedeniyle barsak obstrüksiyonuna neden olabilir. Bunun dışında kronik süreçte etkilenen segmentteki sekel daralmaya bağlı da obstrüksiyon



Resim 1. İnce barsak obstrüksiyonu bulunan 55 yaşında erkek hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde geçiş noktası düzeyinde ince barsak lümeninde "ince barsak feçes bulgusu" (ok) izleniyor.



Resim 2. a, b. Crohn hastalığı bulunan ve ince barsak obstrüksiyonu gelişen 40 yaşında kadın hastanın aksiyal kontrastlı BT görüntüsünde terminal ileumda kalınlaşma ve kontrastlanma artışı (ok) izleniyor (a); aynı hastanın koronal rekonstrüksiyon görüntüsünde çevre yağ dokuda kirlenme ve mezenterik damarların oluşturduğu “tarak bulgusu (comb sign)” (ok) izleniyor (b)



Resim 3. Peritoneal karsinomatozisi bulunan 44 yaşında kadın hastada aksiyal kontrastlı BT görüntüsünde ince barsak obstrüksiyonu ve geçiş noktası düzeyinde implant (ok) izleniyor.

gelişebilir (24). Bu iki durumu ayırt etmek hasta izlemi açısından çok önemlidir. Akut inflamasyonda BT’de barsak duvar kontrastlanmasında artış, çevre yağ dokuda kirlenme ve çevre mezenterik damarlarda genişlemeye bağlı “tarak bulgusu (comb sign)” izlenir (Resim 2). Bu bulguların varlığı hastanın muhtemelen medikal tedaviden fayda göreceğini düşündürür. Ancak aksi durumda cerrahi tedavi düşünülmelidir (25).

Neoplaziler

Primer ince barsak neoplazileri nadir görülür. Obstrüksiyona yol açarlarsa BT’de geçiş noktasında asimetrik, düzensiz mural kalınlaşma olarak görülürler. Metastazlar ise primer neoplazilere nazaran daha sık görülmekte olup genelde BT’de geçiş noktası düzeyindeki ekstraserozal tutulumları ile ayırt edilebilirler(26) (Resim 3). Kolon obstrüksiyonunda ise en sık neden kolon kanseridir. Tümöre bağlı gelişen kolon obstrüksiyonunda %30’a varan mortalite riski vardır (27). BT’de kolon segmentini daraltan kısa segment duvar

kalınlaşması veya kontrast tutan yumuşak doku kitlesi şeklinde görülürler. Özellikle kolon çevresindeki lenfadenopatiler malignansi açısından şüphe uyandırmalıdır (28).

İntussusepsiyon

Erişkinlerde nadir bir sebep olup tüm ince barsak obstrüksiyonlarının %5’inden azını oluşturur. Olguların hemen hepsinde invazyona neden olan “sürükleyici nokta (lead point)” vardır. BT’de “hedef işareti” şeklinde tarif edilen barsak içinde barsak görünümü tipiktir (29).

Radyasyon enteritis

Gastrointestinal sistemde radyasyon duyarlılığı en fazla olan bölüm ince barsaklardır. Akut dönemde (ilk birkaç hafta) BT’de mukozal kontrastlanma artışı ve barsak duvar kalınlaşması ile obstrüksiyona yol açabilir. Kronik dönem ise yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu dönemde striktürlere bağlı obstrüksiyon gelişebilir (30).

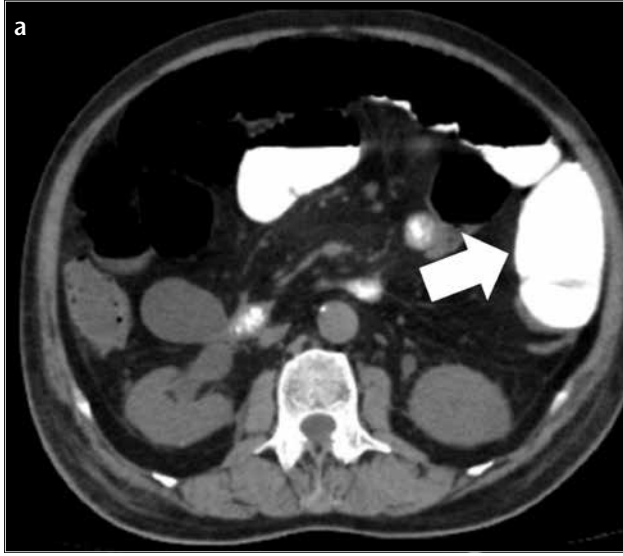
Divertikülit

Akut dönemde inflamasyon ve barsak duvar ödemi, kronik dönemde ise striktürlere bağlı obstrüksiyona yol açabilir. En sık sigmoid kolonda görülür (31). BT’de 10 cm’den uzun segmenti tutan segmental, simetrik duvar kalınlaşması ve hiperemi ile karakterizedir. Perikolonik inflamasyon ve mezenterik yağ dokuda kirlenme özellikle divertikülit düşündürmelidir (32). Buna karşılık kısa segment tutulumu ve çevrede lenfadenopatiler bulunması daha çok maligniteyi telkin eder. Ancak bazı durumlarda maligniteyi dışlamak mümkün olmayabilir. Bu nedenle divertikülit atağı geçiren hastalara atak sonrası kolonoskopik değerlendirme önerilmektedir (33).

Ekstresek Nedenler

Adezyonlar

İnce barsak obstrüksiyonun en sık nedeni olup hastaların %85’inde görülür. Cerrahi hikâyesi olan hastalarda bu oran %93’e çıkar (22). Ancak adezyonların %10-15’inin muhtemelen geçirilmiş inflamasyon



Resim 4. a, b. 50 yaşında erkek hastanın abdomene yönelik yapılan operasyondan 6 ay sonra elde olunan aksiyal kontrastlı BT görüntüsünde cerrahi lojda bulunan adezyonlara bağlı gelişen ince barsak obstrüksiyonu, proksimal anslarda dilatasyona (ok) neden oluyor (a); koronal BT görüntüsünde ise adezyon (ok) ve cilt altında geçirilmiş cerrahiye bağlı görünüm (ok başı) izleniyor (b)



Resim 5. Umbilikal herniye bağlı barsak obstrüksiyonu olan 51 yaşındaki kadın hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde herni kesesi distalinde kompresyona bağlı barsak kalibresinde azalma (ok) izleniyor.

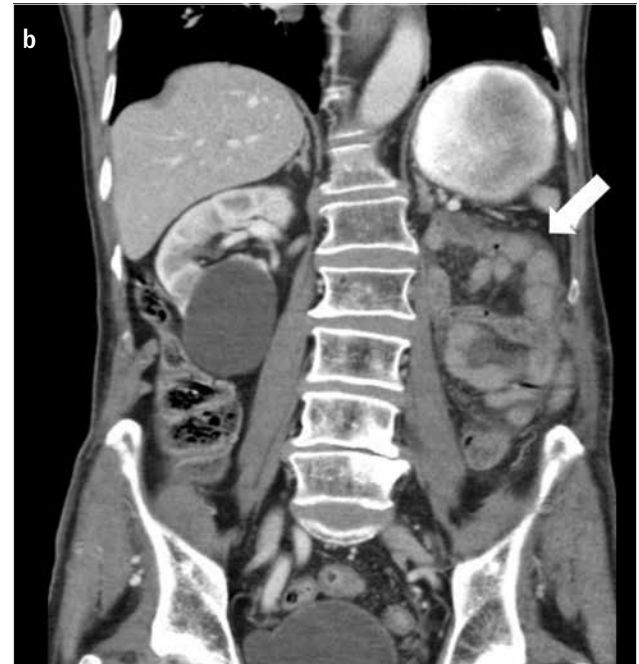
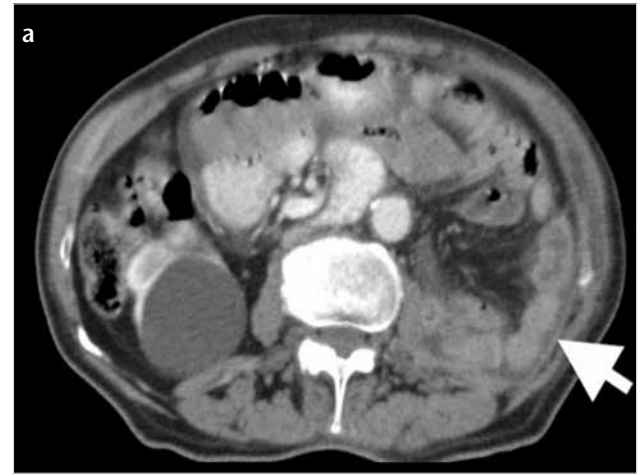
yona bağlı, cerrahi hikâyesi olmayan hastalarda da gelişebileceği unutulmamalıdır (34). Tanı esas olarak diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Cerrahi geçirme öyküsü ve komşu barsaklarda gerilme tanıya yardımcıdır (Resim 4) (35).

Herni

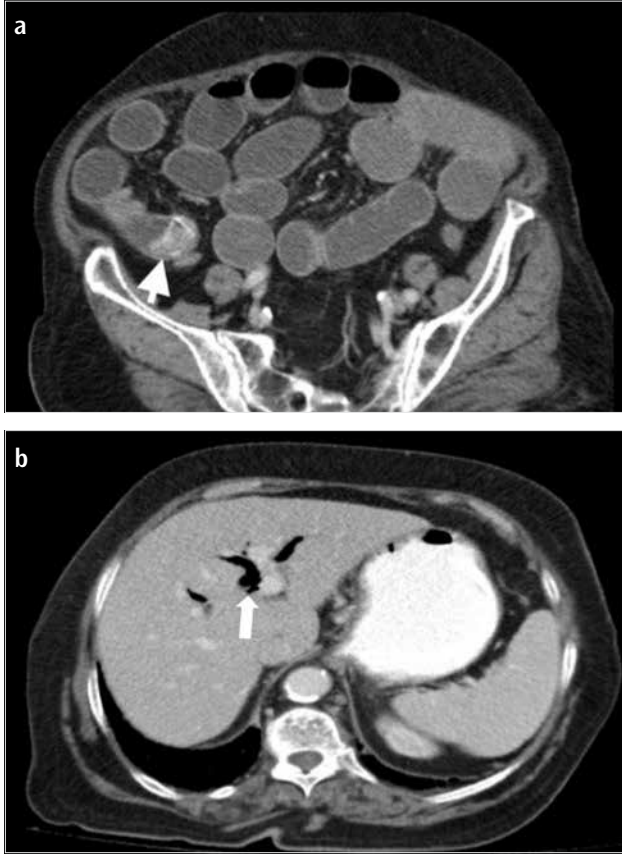
İnce barsak obstrüksiyonun ikinci sık nedenidir. Daha çok eksternal hernilere (Resim 5) bağlı obstrüksiyonlar görülse de internal hernilerde obstrüksiyona sebep olabilir. Ek olarak internal herni varlığının sadece radyolojik olarak saptanabileceği unutulmamalıdır (Resim 6) (36).

Volvulus

Kolon obstrüksiyonu olgularının yaklaşık %10-15'inin nedenidir. Daha çok ileri yaş hastalarda görülür. Barsağın kendi etrafında veya bir başka barsak segmenti etrafında dönmesini ifade eder. Dönüşün



Resim 6. a, b. 43 yaşındaki erkek hastanın sol nefrektomiden 1 yıl sonra elde olunan aksiyel (a) ve koronal (b) BT görüntüsünde sol paraduodenal internal herniye bağlı proksimal jejunan anslardaki dilatasyon izlenmektedir. Bu olguda internal herni tanısı koyduran bulgu nefrektomi sonrası jejunan ansların internal herniasyon sonucu sol retroperitoneal lokalizasyonda yerleşimli olmasıdır.



Resim 7. a, b. Karın ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran 50 yaşında kadın hastanın aksiyal BT görüntüsünde safra taşına bağlı (ok) gelişen barsak obstrüksiyonu izleniyor (a); karaciğer düzeyinden geçen kesitte ise biliyoenterik fistüle sekonder intrahepatik safra yollarında hava (ok) izleniyor (b)

360 dereceden fazla olduğu durumlarda genelde cerrahi müdahale gerekir. Vasküler bası nedeniyle iskemi riski fazladır. En sık sigmoid kolonda görülür (37). Tanıda direkt grafide gözlenebilecek “kahve çekirdeği, kuş gagası, ters U işareti” gibi birçok işaret tanımlanmıştır. BT’de görülebilen ve barsaklar tarafından sarılmış damarları ifade eden “girdap işareti” volvulus için tipiktir. Çekal volvuluslarda çekumun yer değiştirmesi tanıya yardımcı bir bulgudur (38).

Intraluminal Nedenler

Safra taşı ileusu

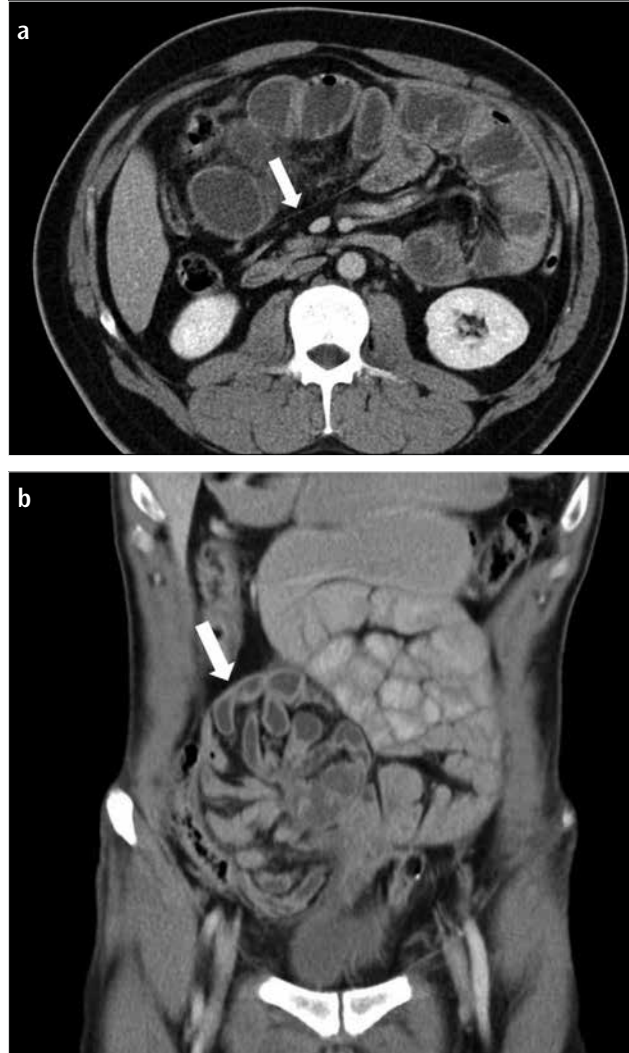
Yineleyen kolesistitin nadir bir komplikasyonu olup safra taşının biliyoenterik fistül yolu ile safra kesesi veya diğer safra yollarından ince barsağa geçmesi nedeniyle oluşur (Resim 7). Hastalarda klasik olarak pnömobilias, ektopik safra taşı ve ince barsak obstrüksiyonu içeren Rigler triadı saptanır (39).

Distal barsak obstrüksiyon sendromu

Genç erişkinlerde kistik fibrozise bağlı gelişir. Yetersiz barsak sekresyonu nedeniyle katılaştıran barsak içeriği nedeniyle oluşur. BT’de ince barsaklarda sekresyon biriken yerlerde dolum defektleri görülür. Tedavisi medikal olduğu için doğru tanı çok önemlidir (40).

Diğer intraluminal nedenler

Bezoarlar genelde mide çıkımına yönelik cerrahi yapılmış hastalarda görülür (41). Periton diyalizine bağlı gelişen sklerozan enkapsülite de barsak obstrüksiyonuna yol açabilir ve BT’de görülen “koza



Resim 8. a, b. Periton diyalizine giren 53 yaşında erkek hastanın aksiyal ve koronal BT görüntüsünde barsak ansları çevresinde kronik fibrotik değişikliklere (ok) sekonder gelişen sklerozan enkapsülite ve barsak obstrüksiyonu izleniyor (a); koronal BT görüntüde ise sklerozan enkapsülitin tipik “koza görünümü” (ok) izleniyor (b)

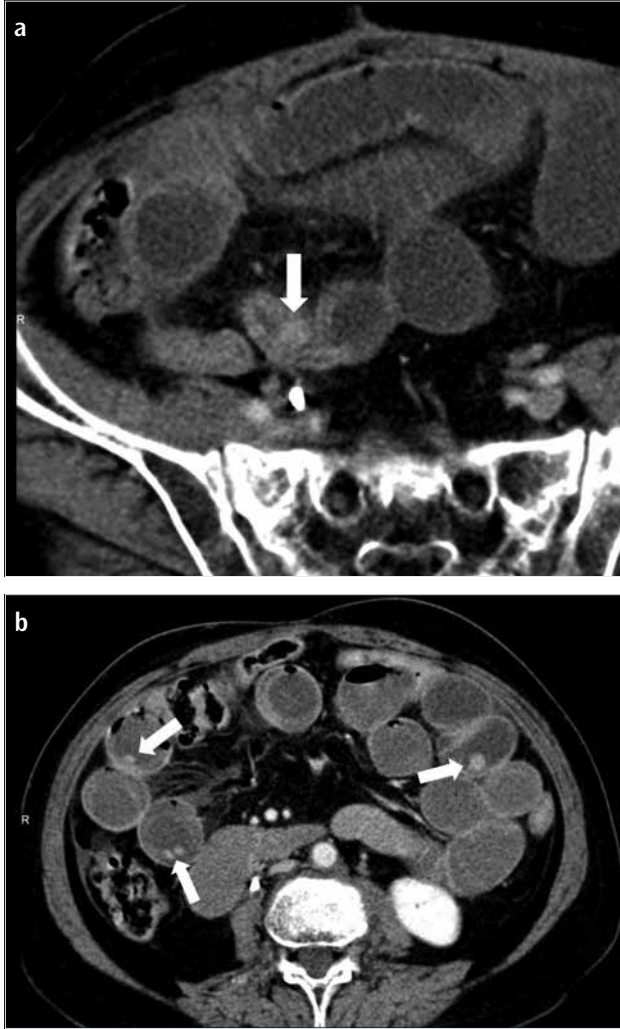
görünümü” tanı için tipiktir (Resim 8) (42). Ayrıca erişkinlerde nadir olmakla birlikte yutulan yabancı cisimlerin de obstrüksiyona yol açabileceği akıld tutulmalıdır (Resim 9) (43).

Komplike Obstrüksiyon Varlığı

Komplike obstrüksiyon kapalı lup obstrüksiyon ve barsak iskemisine neden olmuş barsak obstrüksiyonu kavramlarını içerir.

Kapalı lup obstrüksiyon

Etkilenen barsak segmentinin hem distal hem de proksimalinin tıkanarak bu segmentin gastrointestinal sistemden izole olmasını ifade eder (Resim 10). Bu izole segment sekresyona devam edeceği için hızla dilate olur ve dilatasyon iskemisi ile sonuçlanır. Ayrıca bu segmentin proksimal ve distalindeki barsak segmentlerindeki peristaltizm sonucu volvulus gelişebilir (44). En sık nedeni adezyonlar olmakla birlikte internal hernilere bağlı olarak da gelişebilir. Ayrıca Roux-en-Y cerrahisi geçiren hastalarda riskin artmış olduğu bildirilmektedir (45). BT’de “U”, “C” ve “kahve çekirdeği” görünümü tanıda yardımcıdır. Rutin aksiyal görüntülerde tanı koydurucu bulgular kolaylıkla gözden kaçabileceği için sagittal ve koronal refor-



Resim 9. a, b. Barsak obstrüksiyonu olan 55 yaşında kadın hastanın aksiyel BT görüntüsünde obstrüksiyonun geçiş noktası düzeyinde intraluminal yabancı cisim izleniyor (ok) (a); aynı hastada proksimal ince barsakların içerisinde de benzer yabancı cisimler görülüyor (oklar) (b)

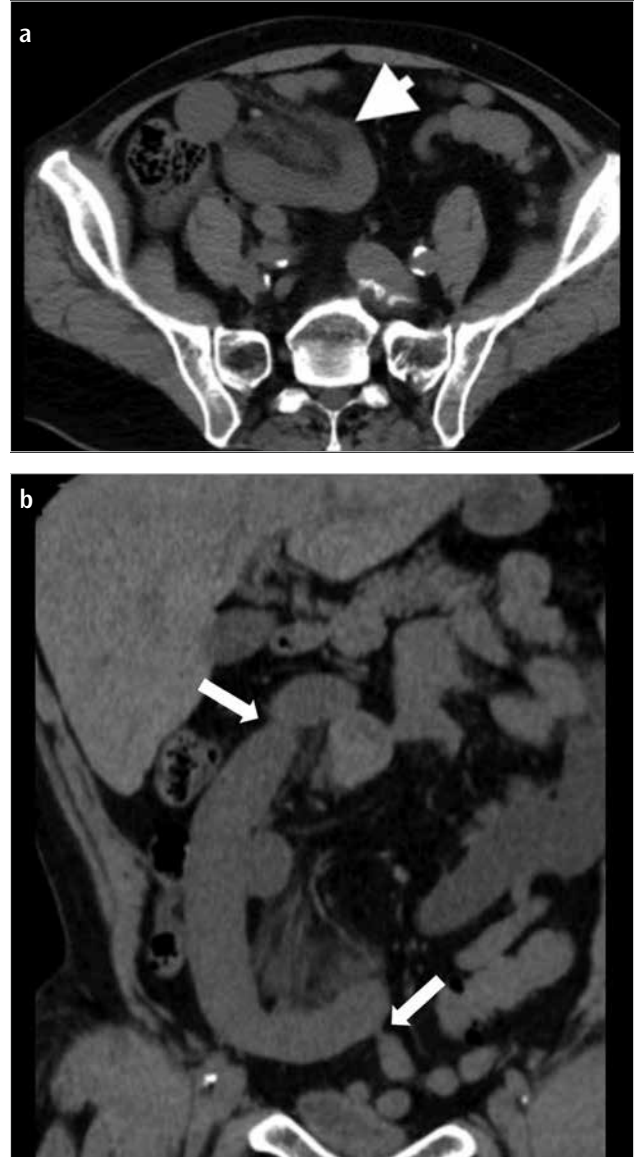
mat görüntüler de değerlendirilmelidir (46). Volvulus ile komplike olan durumlarda ayrıca girdap işareti görülebilir (47). Kolon obstrüksiyonları kapalı lup olmaya eğimli olduğu için komplikasyon riski fazladır. Kapalı lup obstrüksiyonları sıklıkla iskemi ile sonuçlandığı için iskemi varlığı dikkatle araştırılmalıdır (3).

Barsak iskemisi

İnce barsak obstrüksiyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Yüksek mortaliteye sahiptir. BT'nin iskemiyi saptamadaki duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %92'dir (48). BT'de; etkilenen barsak segmentlerinde duvar kalınlaşması, duvar kontrastlanmasında anormal azalma, pnömotozis, mezenterik ödem ve mezenterik damarlar ile portal vende gaz görülebilir (49). Özellikle barsak duvar kontrastlanmasında anormal azalma iskemisi tanısında güvenilir bir bulgudur (8, 50).

Tedavi

Tedavide özellikle sıvı-elektrolit dengesinin korunması ve nazogastrik kateter aracılığı ile gastrointestinal sistemdeki dekompresyonun sağlanması amaçlanır. Hastanın klinik olarak kötüleşmesi ve distansiyonun artması durumunda cerrahi girişim düşünülmelidir. Ayrıca tam obstrüksiyon varlığında cerrahi girişim öncelikli olarak düşünülebilir (13).



Resim 10. a, b. Kapalı lup ince barsak obstrüksiyonu olan 57 yaşındaki erkek hastada aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde barsak segmentinde izole dilatasyon (ok) ve bu segmente komşu mezenterik yağ dokuda belirgin kirlenme izleniyor (a); koronal BT görüntüsünde bu segmentin hem proksimal hem de distalinde geçiş noktasının izlenmesi (oklar) ve abdomenin diğer kısımlarında barsak dilatasyon ile mezenterik yağ dokuda kirlenme olmaması kapalı lup obstrüksiyonu düşündürüyor (b)

Sonuç

Barsak obstrüksiyonları, tanısında ve takibinde görüntülemenin ve özellikle de BT'nin önemli yer tutması nedeniyle radyoloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılabilecek bir tablodur. BT; barsak obstrüksiyonu tanısı, obstrüksiyonun nedeni ve geçiş noktası lokalizasyonunun belirlenmesi için en uygun görüntüleme yöntemidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.T., E.Ü., M.R.O.; Tasarım - O.T., M.R.O., E.A.; Denetleme - E.Ü., M.R.O., E.A.; Kaynaklar - O.T., E.Ü., M.R.O.; Malzemeler - O.T., M.R.O., E.A.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - E.Ü., M.R.O., E.A.; Analiz ve/veya Yorum - O.T., E.Ü., M.R.O.; Literatür taraması - O.T., M.R.O., E.A.; Yazıyı Yazan - O.T., E.Ü., M.R.O.; Eleştirel İnceleme - M.R.O., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - O.T., E.Ü., M.R.O.; Design - O.T., M.R.O., E.A.; Supervision - E.Ü., M.R.O., E.A.; Resource - O.T., E.Ü., M.R.O.; Materials - O.T., M.R.O., E.A.; Data Collection and/or Processing - E.Ü., M.R.O., E.A.; Analysis and/or Interpretation - O.T., E.Ü., M.R.O.; Literature Search - O.T., M.R.O., E.A.; Writing - O.T., E.Ü., M.R.O.; Critical Reviews - M.R.O., E.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

- Taylor MR, Lalani N. Adult small bowel obstruction. *Acad Emerg Med* 2013; 200: 528-44. [\[CrossRef\]](#)
- Cappell MS, Batke M. Mechanical obstruction of the small bowel and colon. *Med Clin North Am* 2008; 92: 575-97, viii. [\[CrossRef\]](#)
- Gore RM, Silvers RI, Thakrar KH, Wenzke DR, Mehta UK, Newmark GM, et al. Bowel Obstruction. *Radiol Clin North Am* 2015; 53: 1225-40. [\[CrossRef\]](#)
- Paulson EK, Thompson WM. Review of small-bowel obstruction: the diagnosis and when to worry. *Radiology* 2015; 275: 332-42. [\[CrossRef\]](#)
- Thompson WM, Kilani RK, Smith BB, Thomas J, Jaffe TA, Delong DM, et al. Accuracy of abdominal radiography in acute small-bowel obstruction: does reviewer experience matter? *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 233-8. [\[CrossRef\]](#)
- Maglinte DD, Reyes BL, Harmon BH, Kelvin FM, Turner WW, Jr., Hage JE, et al. Reliability and role of plain film radiography and CT in the diagnosis of small-bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1451-5. [\[CrossRef\]](#)
- Santillan CS. Computed tomography of small bowel obstruction. *Radiol Clin North Am* 2013; 51: 17-27. [\[CrossRef\]](#)
- Zalcman M, Sy M, Donckier V, Closset J, Gansbeke DV. Helical CT signs in the diagnosis of intestinal ischemia in small-bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1601-7. [\[CrossRef\]](#)
- Biondo S, Pares D, Frago R, Marti-Rague J, Kreisler E, De Oca J, et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1889-97. [\[CrossRef\]](#)
- Jaffe T, Thompson WM. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology* 2015; 275:651-63. [\[CrossRef\]](#)
- Krajewski K, Siewert B, Eisenberg RL. Colonic dilation. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Nov; 193: 363-72. [\[CrossRef\]](#)
- Frager D, Rovno HD, Baer JW, Bashist B, Friedman M. Prospective evaluation of colonic obstruction with computed tomography. *Abdom Imaging* 1998; 23: 141-6. [\[CrossRef\]](#)
- Desser TS, Gross M. Multidetector row computed tomography of small bowel obstruction. *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29: 308-21. [\[CrossRef\]](#)
- Horton KM, Fishman EK. The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 199-212. [\[CrossRef\]](#)
- O'Malley RG, Al-Hawary MM, Kaza RK, Wasnik AP, Platt JF, Francis IR. MDCT findings in small bowel obstruction: implications of the cause and presence of complications on treatment decisions. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2248-62. [\[CrossRef\]](#)
- Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics* 2006; 26: 641-57. [\[CrossRef\]](#)
- Fukuya T, Hawes DR, Lu CC, Chang PJ, Barloon TJ. CT diagnosis of small-bowel obstruction: efficacy in 60 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 765-9; discussion 71-2. [\[CrossRef\]](#)
- Mayo-Smith WW, Wittenberg J, Bennett GL, Gervais DA, Gazelle GS, Mueller PR. The CT small bowel faeces sign: description and clinical significance. *Clin Radiol* 1995; 50: 765-7. [\[CrossRef\]](#)
- Wittenberg J. The diagnosis of colonic obstruction on plain abdominal radiographs: start with the cecum, leave the rectum to last. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 443-4. [\[CrossRef\]](#)
- Colon MJ, Telem DA, Wong D, Divino CM. The relevance of transition zones on computed tomography in the management of small bowel obstruction. *Surgery* 2010; 147: 373-7. [\[CrossRef\]](#)
- Khurana B, Ledbetter S, McTavish J, Wiesner W, Ros PR. Bowel obstruction revealed by multidetector CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1139-44. [\[CrossRef\]](#)
- Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000; 180: 33-6. [\[CrossRef\]](#)
- Silva AC, Pimenta M, Guimaraes LS. Small bowel obstruction: what to look for. *Radiographics* 2009; 29: 423-39. [\[CrossRef\]](#)
- Akcalar S, Turkbey B, Karcaaltincaba M, Akpinar E, Akhan O. Small bowel wall thickening: MDCT evaluation in the emergency room. *Emerg Radiol* 2011; 18: 409-15. [\[CrossRef\]](#)
- Al-Hawary MM, Kaza RK, Platt JF. CT enterography: concepts and advances in Crohn's disease imaging. *Radiol Clin North Am* 2013; 51: 1-16. [\[CrossRef\]](#)
- Idelevich E, Kashtan H, Mavor E, Brenner B. Small bowel obstruction caused by secondary tumors. *Surg Oncol* 2006; 15: 29-32. [\[CrossRef\]](#)
- Irvin GL 3rd, Horsley JS 3rd, Caruana JA Jr. The morbidity and mortality of emergent operations for colorectal disease. *Ann Surg* 1984; 199: 598-603. [\[CrossRef\]](#)
- Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20: 419-30. [\[CrossRef\]](#)
- Rea JD, Lockhart ME, Yarbrough DE, Leeth RR, Bledsoe SE, Clements RH. Approach to management of intussusception in adults: a new paradigm in the computed tomography era. *Am Surg* 2007; 73: 1098-105.
- Maturen KE, Feng MU, Wasnik AP, Azar SF, Appelman HD, Francis IR, et al. Imaging effects of radiation therapy in the abdomen and pelvis: evaluating "innocent bystander" tissues. *Radiographics* 2013; 33: 599-619. [\[CrossRef\]](#)
- Taourel P, Kessler N, Lesnik A, Pujol J, Morcos L, Bruel JM. Helical CT of large bowel obstruction. *Abdom Imaging* 2003; 28: 267-75. [\[CrossRef\]](#)
- Horton KM, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of the colon: inflammatory disease. *Radiographics* 2000; 20: 399-418. [\[CrossRef\]](#)
- Sai VF, Velazco F, Neuhaus J, Westphalen AC. Colonoscopy after CT diagnosis of diverticulitis to exclude colon cancer: a systematic literature review. *Radiology* 2012; 263: 383-90. [\[CrossRef\]](#)
- Caoili EM, Paulson EK. CT of small-bowel obstruction: another perspective using multiplanar reformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174: 993-8. [\[CrossRef\]](#)
- Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg* 2007; 50: 291-300.
- Aguirre DA, Casola G, Sirlin C. Abdominal wall hernias: MDCT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 681-90. [\[CrossRef\]](#)
- Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW Jr., Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. *Ann Surg* 1985; 202: 83-92. [\[CrossRef\]](#)
- Peterson CM, Anderson JS, Hara AK, Carenza JW, Menias CO. Volvulus of the gastrointestinal tract: appearances at multimodality imaging. *Radiographics* 2009; 29:1281-93. [\[CrossRef\]](#)
- Delabrousse E, Bartholomot B, Sohm O, Wallerand H, Kastler B. Gallstone ileus: CT findings. *Eur Radiol* 2000; 10: 938-40. [\[CrossRef\]](#)
- Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 24-8. [\[CrossRef\]](#)
- Delabrousse E, Brunelle S, Saguet O, Destrumelle N, Landecy G, Kastler B. Small bowel obstruction secondary to phytobezoar CT findings. *Clin Imaging* 2001; 25: 44-6. [\[CrossRef\]](#)

42. George C, Al-Zwae K, Nair S, Cast JE. Computed tomography appearances of sclerosing encapsulating peritonitis. Clin Radiol 2007; 62: 732-7. [\[CrossRef\]](#)
43. Agrawal GA, Johnson PT, Fishman EK. Intermittent small bowel obstruction with retained endoscopic capsule: MDCT and plain radiographic appearance. Emerg Radiol 2007; 13: 319-21. [\[CrossRef\]](#)
44. Sandhu PS, Joe BN, Coakley FV, Qayyum A, Webb EM, Yeh BM. Bowel transition points: multiplicity and posterior location at CT are associated with small-bowel volvulus. Radiology 2007; 245: 160-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Capella RF, Iannace VA, Capella JF. Bowel obstruction after open and laparoscopic gastric bypass surgery for morbid obesity. J Am Coll Surg 2006; 203: 328-35. [\[CrossRef\]](#)
46. Frager DH, Baer JW, Rothpearl A, Bossart PA. Distinction between postoperative ileus and mechanical small-bowel obstruction: value of CT compared with clinical and other radiographic findings. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 891-4. [\[CrossRef\]](#)
47. Duda JB, Bhatt S, Dogra VS. Utility of CT whirl sign in guiding management of small-bowel obstruction. AJR Am J Roentgenol 2008; 191: 743-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Mallo RD, Salem L, Lalani T, Flum DR. Computed tomography diagnosis of ischemia and complete obstruction in small bowel obstruction: a systematic review. J Gastrointest Surg 2005; 9: 690-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Jancelewicz T, Vu LT, Shawo AE, Yeh B, Gasper WJ, Harris HW. Predicting strangulated small bowel obstruction: an old problem revisited. J Gastrointest Surg 2009; 13: 93-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Sheedy SP, Earnest Ft, Fletcher JG, Fidler JL, Hoskin TL. CT of small-bowel ischemia associated with obstruction in emergency department patients: diagnostic performance evaluation. Radiology 2006; 241: 729-36. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Taydaş O, Ünal E, Onur MR, Akpınar E. Role of Computed Tomography in Intestinal Obstruction. Istanbul Med J 2018; 19: 105-12.



Effect of Hepatic Differentiation on Fatty Acid Composition of Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Human Dermal Fibroblasts

İnsan Dermal Fibroblastlarından Türeyen Uyuşan İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Yağ Asidi Kompozisyonu Üzerine Hepatik Farklılaşmanın Etkisi

Nasim Parsafam¹, Yagoub Rahimi², Amir Mehdizadeh³, Hojjatollah Nozad Charoudeh¹, Mohammad Nouri⁴, Maghsod Shaaker², Masoud Darabi¹

Abstract/Öz

Introduction: Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) have been recognized as key progenitor cells for liver regeneration, which could potentially be used in the repair of liver injury. Differentiation of stem cells involves specific changes in lipid metabolism to form competent hepatic cells. However, the relationship between the hepatic differentiation of hiPSCs and change in cellular lipids has not been well characterized. The aim of the present study was to determine the fatty acid pattern during hepatic differentiation of hiPSCs derived from dermal fibroblasts.

Methods: Hepatocyte differentiation was induced in three stages using Wnt family member 3A, hepatocyte growth factor, and oncostatin M and was impaired by a chemical extracellular signal-regulated kinase signaling inhibitor. Hepatocyte-specific metabolic markers including gamma-glutamyltransferase and aminotransferases were evaluated using kinetic chromogenic assay kits. During the hepatic differentiation of hiPSCs, changes in individual fatty acids were determined at multiple time points using gas-liquid chromatography.

Results: Significant increases were observed in hepatic enzyme markers during hepatic differentiation. Endodermal induction produced a transient increase in saturated fatty acids (33%, $p<0.01$) and decrease in monounsaturated fatty acids (-15%, $p<0.01$). Total n-6 polyunsaturated fatty acid was elevated in undifferentiated hiPSCs, and a gradual downward trend was observed after endodermal induction (-10%, $p=0.08$) and hepatic lineage commitment (-19%, $p<0.01$). All of these changes in metabolic differentiation markers and individual fatty acids were suppressed by impaired induced hepatic differentiation.

Conclusion: Our findings indicate that the pattern of cellular fatty acids is dynamic and changes with the progress of hepatic differentiation, which includes both transient fluctuations and linear trends.

Keywords: Adult stem cells, cell lineage, endoderm, lipids

Amaç: İnsan indüklenmiş pluripotent kök (iPK) hücreleri potansiyel olarak karaciğer hasarının onarımında kullanılabilecek karaciğer rejenerasyonu için önemli progenitor hücreler olarak bilinmektedir. Kök hücrelerin farklılaşması, yetkin hepatic hücreleri oluşturmak için lipid metabolizmasında spesifik değişiklikler içerir. Bununla birlikte, insan iPK hücrelerinin hepatic farklılaşması ve hücreler lipidlerdeki değişim arasındaki ilişki iyi tanımlanmamıştır. Bu araştırmanın amacı, dermal fibroblastlarından türetilen insan iPK hücrelerinin hepatic farklılaşması sırasında yağ asidi paternini belirlemektir.

Yöntemler: Hepatosit farklılaşması, Wnt-3a, HGF ve onkostatin M kullanılarak üç aşamada indüklendi ve bir kimyasal Hücre dışı sinyalle-düzenlenen kinaz (ERK) sinyal verme inhibitörü PD98059 tarafından bozuldu. Gama-glutamil transferaz ve aminotransferazlar da dahil olmak üzere hepatosit spesifik metabolik belirteçler kinetik kromojenik test kitleri kullanılarak tahmin edildi. İnsan iPK hücrelerinin hepatic farklılaşması sırasında, gaz-sıvı kromatografisi kullanılarak çoklu zaman noktalarında bireysel yağ asitlerinin değişimleri belirlendi.

Bulgular: Hepatik enzim belirteçlerinde hepatic farklılaşması sırasında anlamlı artışlar gözlemlendi. Endodermal indüksiyon sonrasında doymuş yağ asitlerinde geçici artış (%33, $p<0.01$) ve tekli doymamış yağ asitlerinde (%-15, $p<0.01$) azalma meydana geldi. Total n-6 çoklu doymamış yağ asitleri, farklılaşmamış insan iPK hücrelerinde yüksekti ve endodermal indüksiyon (%-10, $p=0.08$) ve hepatic lineage commitment sonrası kademeli bir düşüş eğilimi gözlemlendi (%-19, $p<0.01$). Metabolik farklılaşma belirteçlerinde ve bireysel yağ asitlerinde meydana gelen bu değişikliklerin tümü, indüklenmiş hepatic farklılaşmanın bozulmasıyla bastırılmıştır.

Sonuç: Bulgularımız hücreler yağ asitlerin paternini dinamik olduğunu ve hem geçici dalgalanmalar hem de doğrusal eğilimleri içeren hepatic farklılaşmanın ilerlemesiyle değiştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin kök hücreler, hücre soyları, endoderm, lipidler

ORCID ID of the authors: N.P. 0000-0001-6873-4922; Y.R. 0000-0003-2320-6303; A.M. 0000-0002-3029-4172; H.N.C., 0000-0003-4883-9924; M.N. 0000-0002-5367-9956; M.S. 0000-0001-9250-7033; M.D. 0000-0001-6380-272X.

This study was presented in the 2nd National Festival International Congress on Stem Cell Sciences and Technologies and Regenerative Medicine, July 13-15, 2017, Tehran, Iran

¹Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Biochemistry and Clinical Laboratories, Tabriz University of Medical Sciences, School of Medicine, Tabriz, Iran

³Endocrine Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Stem Cell and Regenerative Medicine Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Masoud Darabi
E-mail: darabim@tbzmed.ac.ir

Received/Geliş Tarihi: 04.04.2017
Accepted/Kabul Tarihi: 04.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Introduction

Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs), mostly derived from fibroblasts, have been recognized as key progenitor cells for liver regeneration, which could potentially be used for the repair of liver injury. The process of hepatic differentiation involves the sequential expression of hepatic markers such as α -fetoprotein, albumin, urea, and liver-specific metabolic enzymes, including aminotransferases (1, 2). In addition, hepatic differentiation is marked by major metabolic changes related to lipid metabolism (3-5). Such specific changes in lipid metabolism are important for the formation of competent hepatic cells. The unique metabolomics pattern of hiPSCs has been described in detail in another study; as identified some lipid species were associated with maintaining pluripotency(6). However, the association of hepatic differentiation of hiPSCs with the expression of hepatic enzyme markers and change in cellular lipids has not been well characterized.

Cellular lipid composition is tightly regulated by de novo synthesis, metabolic conversion, and degradation processes. However, the level of multiple lipid species, including fatty acids, may be influenced by the process of hepatic differentiation. Owing to this complexity, an assay for these changes is not readily available. Alteration of the cellular fatty acid pool affects cell membrane functions and signaling pathways that control cell fate determination. Furthermore, fatty acid metabolism is key to guaranteeing adequate energy supply during specific lineage differentiation (7). This indicates that such perturbations strongly impact adipogenic and cardiac and neuronal

differentiation (8, 9). Therefore, profiling cellular fatty acids during hepatic differentiation may be a valuable addition to the study of hepatic cells. In a previous study, we have reported a coordinate gene expression and activity index pattern of a fatty acid-metabolizing enzyme during hepatic differentiation of hiPSCs (10). The aim of the present study was to characterize patterns of individual fatty acids during hepatic differentiation of hiPSCs. In the present study, we describe hepatic enzyme markers and fatty acid composition at different stages of *in vitro* differentiation of hiPSCs that are generated from fibroblasts. Different fatty acid patterns occur in cells undergoing hepatic differentiation. Furthermore, these specific changes in fatty acid pattern were suppressed by impaired induced hepatic maturation.

Methods

The present study was approved by the local ethics committee. Skin fibroblasts used for hiPS cell generation were obtained from a single donor who provided written informed consent (11).

Materials

All culture materials were purchased from Invitrogen/GIBCO (Carlsbad, CA, USA). All other materials were from Sigma, unless stated otherwise. Conditioned media and cell extracts from a human hepatoma cell line (HepG2, National Cell Bank, Pasteur Institute of Iran) served as positive controls (12).

Cell culture and induced differentiation

Expansion medium comprised mouse embryonic fibroblast feeder cells inactivated with mitomycin C, Iscove's Modified Dulbecco's Medium, and 20% knockout serum replacement, supplemented with 100 ng/mL basic fibroblast growth factor, 1 mmol/L L-glutamine, 100 μ M nonessential amino acids, 50 U/mL penicillin, and 50 mg/mL streptomycin. The hiPS cell line, R1-hiPSC9, was generated from harvested human skin fibroblasts by means of viral transduction of reprogramming factors (Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc) as described in another study (11). This cell line reportedly expressed the pluripotency-associated marker Oct-4 and was able to spontaneously differentiate into the three embryonic germ layers *in vitro* (11, 13). The hiPSCs were passaged every 5-7 days.

The method of hepatic differentiation was similar to that used in a previous study (12) and according to that in the study by Chen et al. (14). Briefly, the differentiation protocol included endodermal induction, hepatic lineage commitment, and hepatic maturation stages.

Impaired induction of hepatocyte differentiation

The inhibition of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway is known to negatively affect hepatic differentiation of stem cells (15). In an alternate approach to control the effect of differentiation, the ERK inhibitor, PD98059, at a concentration of 5 μ M was added from days 2-10 during the hepatic differentiation of hiPSCs.

Determination of hepatic enzymes

For the quantification of extracellular and intracellular hepatic markers, the culture medium was collected from each well and centrifuged at 800g at 4°C for 10 min, and the supernatant was filtered to remove cell bodies. Conditioned medium was then

concentrated approximately 25 $\times$ using ultrafiltration units with a molecular weight cut-off value of 10 kDa (Amicon Ultra-2, Millipore, MA, USA). Finally, the collected medium, containing secreted hepatic markers, was stored at -80°C until analyzed (16). After the removal of culture medium, the cells in each well were washed with PBS and harvested in a lysis buffer containing 1% SDS, 10 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl, and pH 8.1. The lysates were centrifuged, and the supernatant was stored as described above.

Protein concentration of the lysate was determined by the Lowry protein assay using bovine serum albumin as the standard (17). Enzyme activities were measured using commercially available kinetic chromogenic assay kits on a BT 3000 autoanalyzer (Biotecnica Institute, Italy). Determination of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) was based on the oxidation of 2-oxoglutarate, leading to the indirect oxidation of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH). Gamma-glutamyltransferase (GGT) assay was based on the monitoring of the enzyme-catalyzed transfer of γ -glutamyl group from the substrate L- γ -glutamyl-p-nitroanilide, liberating the chromogen p-nitroanilide. Measurement of lactate dehydrogenase (LDH) in both the fractions was based on the consumption of NADH in the reduction of pyruvate to L-lactate.

Gas-liquid chromatography of cellular fatty acids

Total lipids were extracted from the whole cell lysate using the conventional Bligh-Dyer method (18). Fatty acid methyl esters were prepared by transesterification of the extracted lipids using methanol with acetyl chloride, acting as an acid catalyst, at 100°C (19). Fatty acid methyl esters formed were extracted using 1.5 mL of n-hexane, dried under N₂, and reconstituted into 0.5 mL n-hexane for analysis.

Data from gas-liquid chromatography (GLC) were obtained using a Buck Scientific model 610 gas chromatograph (SRI Instruments, Torrance, USA) fitted with a highly polar biscyanopropyl polysiloxane capillary column (TR-CN100 60 m $\times$ 0.25 mm id, 0.2 μ m film thickness; Teknokroma, Spain). The gas chromatograph was equipped with a split injector, a flame ionization detector, a hydrogen generator (H₂ NM Plus; LNI Schmidlin, Switzerland), a computer interface, and PeakSimple software version 3.59. The operating conditions for GLC were: injection, 1 μ L, split mode (1:90) with 60 s valve time; carrier gas, helium at 20.0 cm/s; and injector and linear temperature, 250°C. The oven temperature of GLC was programmed as follows: 5 min at 190°C then ramped to 210°C at 1°C/min and then isothermal for 15 min.

Statistical Analysis

Data were presented as mean $\pm$ standard deviation of three separate experiments performed in duplicate. Statistical differences between the groups were assessed using analysis of variance with post-hoc Tukey's test for multiple comparisons. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. Data were analyzed using statistical functions in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Results

In a previous study, the differentiation protocol used was efficient at directing hiPSCs toward a hepatic-like lineage *in vitro*, which was confirmed by a robust increase in specific markers, including

HNF4 α , CYP7A1, α -fetoprotein, albumin, and urea (10). An increase in the levels of ALT, AST, and GGT was detected from day 3 to day 7 (Figure 1a). No significant alteration was noticed in the cell-associated lactate during the process of hepatic differentiation (Figure 1b). The highest level of GGT in cells and media was observed 12 days after induced differentiation, followed by a significant decrease on subsequent days. Marked increases in the levels of ALT and AST were noted from day 7 to day 15 at the end of the protocol. These findings in cellular extracts were corroborated by similar secretion patterns of ALT, AST, and GGT (Figure 1c). Fully differentiated hiPSCs exhibited enzyme marker levels comparable to those exhibited by HepG2 control cells ranging from 83% to 91%. Inhibition of the ERK signaling pathway markedly decreased the levels of α -fetoprotein, albumin, urea (data not shown), ALT, AST, and GGT (Figure 1a, c) in differentiating hiPSCs, indicating impaired hepatic differentiation. There was also no significant change in culture medium lactate dur-

ing the process of hepatic differentiation (Figure 1d), suggesting that no significant lactate release occurred.

Oleic acid was the major fatty acid in undifferentiated hiPSCs, followed by palmitic acid and linoleic acid. Figure 2 shows the changes in individual and main fatty acid groups throughout hepatic differentiation. Endodermal induction produced a transient increase in saturated fatty acids (SFAs; 33%, $p < 0.01$) primarily because of palmitic acid. In contrast, a transient decrease was observed in monounsaturated fatty acids (MUFAs) following endodermal induction (-15%, $p < 0.01$). A decrease in MUFA palmitoleic acid continued to the lineage commitment stage. The return of SFAs and MUFAs to base levels after lineage commitment was accompanied by corresponding increase in hepatic enzyme markers. The level of total polyunsaturated fatty acids (PUFAs) increased in hiPSCs and decreased progressively after endodermal induction

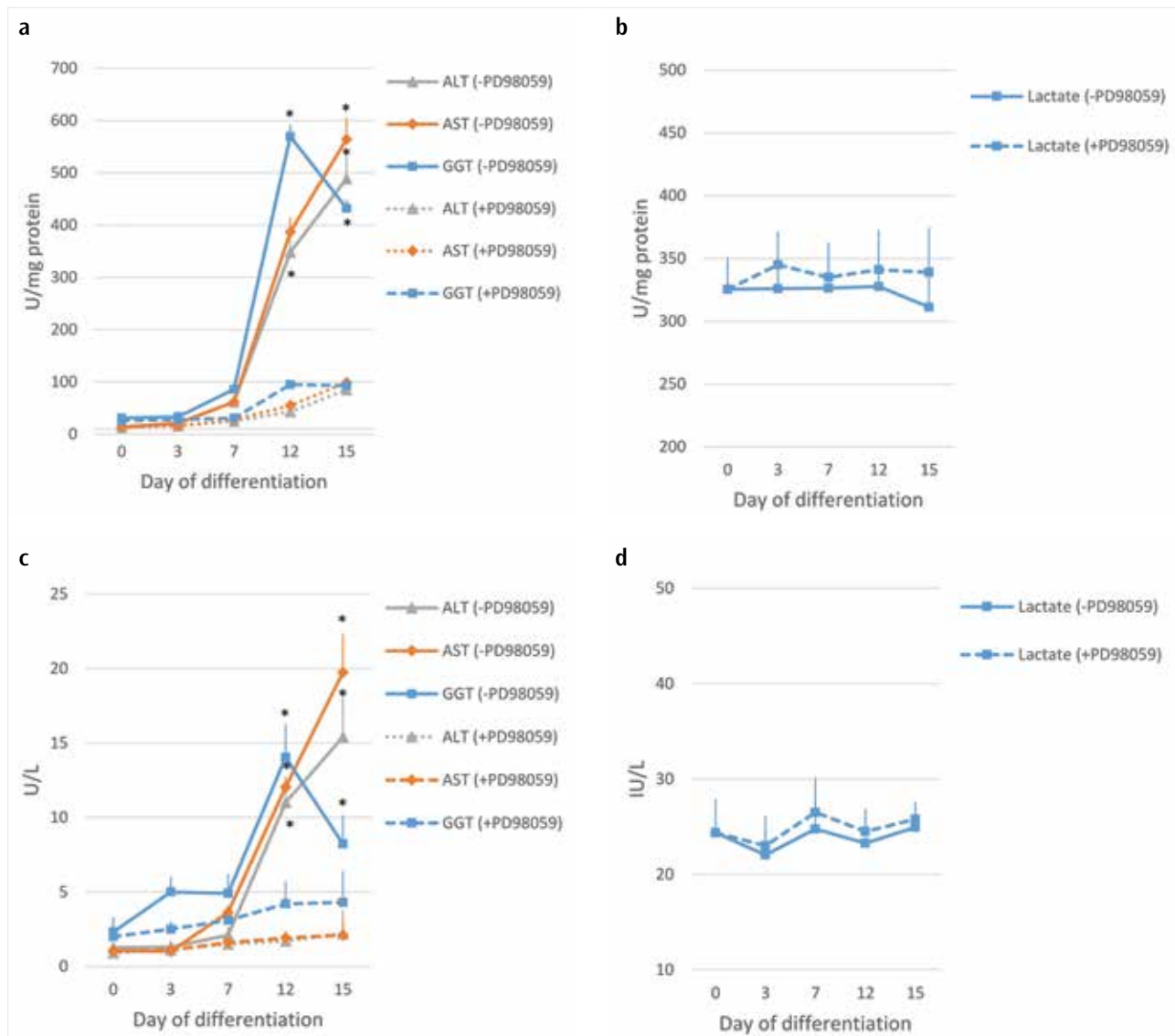


Figure 1. a-d. Changes in enzymatic hepatic markers (a, c) and LDH (b, d) in cellular protein extract and in conditioned culture medium, respectively, of differentiating hiPSCs. Hepatic differentiation is induced by the sequential addition of activin A (100 ng/mL), Wnt-3a (50 ng/mL), HGF (10 ng/mL), and oncostatin M (20 ng/mL) in the presence or absence of PD98059 at 5 μ M. Culture supernatant and cell lysates were collected at sequential stages of differentiation and analyzed for ALT, AST, GGT, and LDH spectrophotometrically. Data measures are presented as the mean $\pm$ standard error values from three independent experiments. †Values are multiplied by 100.

* $p < 0.05$ versus PD98059 treated control. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyltransferase; HGF: hepatocyte growth factor; hiPS: human induced pluripotent stem; LDH: lactate dehydrogenase; Wnt-3a: Wnt family member 3a

(-10%, $p=0.08$) and hepatic lineage commitment (-19%, $p<0.01$). The PUFA linoleic acid dramatically decreased to the lowest value measured during differentiation after the hepatic maturation stage (-37% versus undifferentiated cells, $p<0.01$; Figure 2a). Differentiated cells at day 15 exhibited a trend toward an increased level of SFAs (14%, $p<0.05$) and MUFAs (11%, $p=0.07$) relative to undifferentiated hiPSCs (Figure 2b).

Further, hiPSCs treated with PD98059 from day 2 displayed only mild differential pattern of fatty acids in different stages of hepatic induction (Figure 2). However, marked changes in SFAs and MUFAs during endodermal induction and hepatic lineage commitment were not observed. Instead, gradual increase in PUFAs was marked during hepatic induction (8%, $p=0.07$). Thus, impaired hepatic differentiation caused a shift from SFAs and MUFAs toward more polyunsaturated ones in cellular lipids.

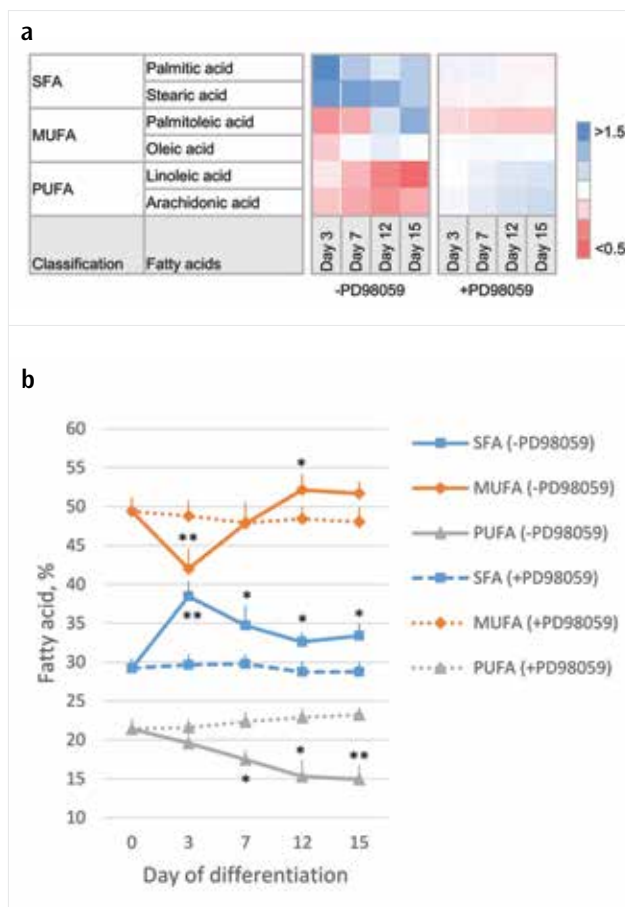


Figure 2. a, b. Changes in fatty acids in cellular lipid extract of differentiating hiPSCs. Relative levels of fatty acids (a) and percentage of SFA, MUFA, and PUFA (b) in differentiating hiPSCs. Hepatic differentiation is induced by the sequential addition of activin A, Wnt-3a, HGF, and oncostatin in the presence or absence of PD98059 at 5 μ M. Cell lysates are collected at sequential stages of differentiation and analyzed for fatty acids by gas-liquid chromatography. The level of individual fatty acids is calculated as the percentage of total fatty acids for each condition. Colors correlate to the fold change relative to a reference set of hiPSCs. The changes are presented as the mean $\pm$ standard deviation values from three independent experiments.

* $p<0.05$ versus PD98059 treated control. HGF: hepatocyte growth factor; hiPSC: human induced pluripotent stem; MUFA: monounsaturated fatty acid; PUFA: polyunsaturated fatty acid; SFA: saturated fatty acid; Wnt-3a: Wnt family member 3a

Discussion

The use of hiPS-derived hepatocyte-like cells to model human liver physiology requires in-depth knowledge and understanding of the model. The aim of the present study was to analyze the activity pattern of hepatic metabolic enzymes and fatty acid profile of differentiating hiPSCs. Our study took advantage of two features of hiPSCs. First, as iPSCs are sourced from adult somatic cells by means of reprogramming factors, these cells share several characteristics of both embryonic and adult stem cells. Second, hiPSCs-derived hepatocyte-like cells exhibit functional characteristics such as those of mature hepatocytes (20).

Aminotransferases and GGT are essential for amino acid metabolism and can obviously act as key participants in hepatic differentiation through the synthesis of differentiation-related proteins. We observed that induced hepatic differentiation of the hiPSCs used was accompanied by significant increase in liver-specific metabolic factors including aminotransferases and GGT, a phenotype similar to that reported by other studies of human mesenchymal stem cells (1, 2). A previous study showed that the expression of GGT in hepatoblasts is significantly higher than that in hepatocytes (21). Furthermore, the production of soluble GGT is substituted by membrane-bound GGT during maturation from fetal liver to adult liver (22). Consistent with these findings, we found that hepatic maturation was accompanied by significant decrease in GGT at the end of the differentiation process. An elevated release of metabolic enzymes, including aminotransferases, GGT, and LDH, is associated with liver toxicity. Our data showed that the patterns of secretion and intracellular hepatic metabolic enzymes were similar, indicating that no cellular damage was induced during the differentiation of hiPSCs.

Studies employing liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry have demonstrated that unsaturated metabolites, including several unsaturated free fatty acids, were abundant in undifferentiated human mesenchymal stem cells and decreased on induced cardiac and neuronal differentiation (9). In support of these findings, the supplementation of embryonic stem cell media with SFAs led to a significant increase in neuronal and cardiac differentiation (9). Esmaeli et al. (4) reported that during hepatic maturation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, the levels of PUFAs decrease, whereas those of SFAs increase. Oleic acid, a MUFA, has previously been demonstrated to support hepatic differentiation during induced differentiation of hiPSCs and human primary mononuclear cells isolated from umbilical cord blood (10). Overall, these observations suggest that differentiation is associated with alterations in cellular fatty acids. Such observations are supported by the present analysis in which SFAs and MUFAs displayed transient inverse changes and decreasing trends, whereas n-6 PUFA content had a linear increase over hepatic differentiation of hiPSCs.

In general, the processes of differentiation and organ development from stem cells are significantly affected by exogenous fatty acids (8, 23, 24). Madsen et al. (8) have shown that adipocyte differentiation is differently affected by certain fatty acids. Indeed, while n-3 PUFAs effectively stimulated the differentiation of 3T3-L1 cells, n-6 PUFAs prevented adipogenic differentiation and triacylglycerol biosynthesis (8). Moreover, in the latter experimental study, SFA

and MUFA did not affect differentiation. It is likely that such effects are related to agonistic and antagonistic effects on transcription factors that control cell fate specification and differentiation, including sterol regulatory element-binding proteins, liver X receptors, and peroxisome proliferator-activated receptors (8).

Finally, we found that the effect of induced hepatic differentiation on the fatty acid profile of hiPSCs changes with ERK inhibitor treatment. ERK signaling pathway participates in hepatocyte differentiation and proliferation through the relay of hepatocyte growth factor signaling toward cell cycle machinery and differentiation pathways (15). Consistent with this finding, we observed that ERK inhibitor treatment during induced differentiation markedly reduced the production of functional hepatic markers. Thus, the lack of marked changes in fatty acids during endodermal induction and hepatic lineage commitment state implies that differentiation-inducing factors in the absence of functional differentiation had no significant effect on cellular fatty acids. Future biochemical and molecular studies of hepatic differentiation should focus on the role of selected enzymatic reactions in the synthesis or modification of fatty acids.

Conclusion

In conclusion, our findings indicate that the pattern of cellular fatty acids is dynamic and changes with the progress of hepatic differentiation, which includes both transient fluctuations and linear trends. Our result is of interest because hiPSCs derived from human dermal fibroblasts are promising candidates for regenerative medicine and drug discovery in addition to being applied to addressing the basis of cellular fatty acid metabolism. This finding can aid efficient differentiation of hiPSCs, particularly for hepatic regeneration.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Tabriz University School of Medicine (Approval Date: 05.12.2014; Approval Number: 5/104/1207).

Informed Consent: Written informed consent had been obtained from the patient who donated skin fibroblasts for this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - M.D., H.N.C.; Design - M.D., H.N.C., M.N.; Supervision - M.D., H.N.C., M.N.; Resource - M.D., H.N.C., M.N.; Materials - H.N.C., M.N.; Data Collection and/or Processing - N.P., Y.R., A.M.; Analysis and/or Interpretation - N.P., Y.R., M.S.; Literature Search - N.P., Y.R., A.M.; Writing - N.P., Y.R., A.M., M.S.; Critical Reviews - M.D., H.N.C., M.N.

Acknowledgements: The authors would like to thank the Stem Cell Research Center at Tabriz University of Medical Sciences and Iranian Council for Development of Stem Cell Sciences and Technologies for their financial and technical supports.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This study has received financial supports from Stem Cell Research Center at Tabriz University of Medical Sciences and Iranian Council for Development of Stem Cell Sciences and Technologies.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Tabriz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden alınmıştır (Onay Tarihi: 05.12.2014; Onay Numarası: 5/104/1207).

Hasta Onamı: Hasta Onamı bu çalışma için deri fibroblastlarını bağışlayan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.D., H.N.C.; Tasarım - M.D., H.N.C., M.N.; Denetleme - M.D., H.N.C., M.N.; Kaynaklar - M.D., H.N.C., M.N.; Malzemeler - H.N.C., M.N.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - N.P., Y.R., A.M.; Analiz ve/veya Yorum - N.P., Y.R., M.S.; Literatür taraması - N.P., Y.R., A.M.; Yazıyı Yazan - N.P., Y.R., A.M., M.S.; Eleştirel İnceleme - M.D., H.N.C., M.N.

Teşekkür: Yazarlar Tebriz Tıp Bilimleri Üniversitesi Kök Hücre Araştırma Merkezi'ne ve İran Kök Hücre Bilim ve Teknoloji Konseyi'ne finansal ve teknik destekleri için teşekkür etmek isterler.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma Tebriz Tıp Üniversitesi Kök Hücre Araştırma Merkezi ve İran Kök Hücre Bilim ve Teknoloji Konseyi'nden finansal destek almıştır.

References

1. Allameh A, Ahmadi-Ashtiani H, Emami Aleagha MS, Rastegar H. The metabolic function of hepatocytes differentiated from human mesenchymal stem cells is inversely related to cellular glutathione levels. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 194-200. [\[CrossRef\]](#)
2. Kwon MJ, Kang SJ, Park YI, Yang YH, Bang S I, Park Y H, et al. Hepatic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and adverse effects of arsanilic acid and acetaminophen during in vitro hepatic developmental stage. *Cell Biol Toxicol* 2015; 31: 149-59. [\[CrossRef\]](#)
3. Hayhurst GP, Lee YH, Lambert G, Ward JM, Gonzalez FJ. Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1393-403. [\[CrossRef\]](#)
4. Esmaeli S, Allameh A, Soleimani M, Rahbarizadeh F, Frouzandeh-Moghadam M. The role of albumin and PPAR- α in differentiation-dependent change of fatty acid profile during differentiation of mesenchymal stem cells to hepatocyte-like cells. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 410-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Vacanti NM, Metallo CM. Exploring metabolic pathways that contribute to the stem cell phenotype. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2361-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Panopoulos AD, Yanes O, Ruiz S, Kida YS, Diep D, Tautenhahn R, et al. The metabolome of induced pluripotent stem cells reveals metabolic changes occurring in somatic cell reprogramming. *Cell Res* 2012; 22: 168-77. [\[CrossRef\]](#)
7. Hu C, Fan L, Cen P, Chen E, Jiang Z, Li L. Energy Metabolism Plays a Critical Role in Stem Cell Maintenance and Differentiation. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 253. [\[CrossRef\]](#)
8. Madsen L, Petersen RK, Kristiansen K. Regulation of adipocyte differentiation and function by polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 266-86. [\[CrossRef\]](#)
9. Yanes O, Clark J, Wong DM, Patti GJ, Sánchez Ruiz A, Benton HP, et al. Metabolic oxidation regulates embryonic stem cell differentiation. *Nat Chem Biol* 2010; 6: 411-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Rahimi Y, Mehdizadeh A, Nozad Charoudeh H, Nouri M, Valaei K, Fayezi S, et al. Hepatocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells is modulated by stearyl-CoA desaturase 1 activity. *Dev Growth Differ* 2015; 57: 667-74. [\[CrossRef\]](#)
11. Totonchi M, Taei A, Seifinejad A, Tabebordbar M, Rassouli H, Farrokhi A, et al. Feeder- and serum-free establishment and expansion of human induced pluripotent stem cells. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 877-86. [\[CrossRef\]](#)
12. Knowles B, Howe C, Aden D. Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma proteins and hepatitis B surface antigen. *Science* 1980; 209: 497-9. [\[CrossRef\]](#)

13. Pakzad M, Ashtiani MK, Mousavi-Gargari SL, Baharvand H. Development of a simple, repeatable, and cost-effective extracellular matrix for long-term xeno-free and feeder-free self-renewal of human pluripotent stem cells. *Histochem Cell Biol* 2013; 140: 635-48. [\[CrossRef\]](#)
14. Chen YF, Tseng CY, Wang HW, Kuo HC, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55: 1193-203. [\[CrossRef\]](#)
15. Gao W, Zhou P, Ma X, Tschudy-Seney B, Chen J, Magner NL, et al. Ethanol negatively regulates hepatic differentiation of hESC by inhibition of the MAPK/ERK signaling pathway in vitro. *PLoS One* 2014; 9: 112698. [\[CrossRef\]](#)
16. Kale VP, Patel SG, Gunjal PS, Wakchaure SU, Sundar RS, Ranvir RK, et al. Effect of repeated freezing and thawing on 18 clinical chemistry analytes in rat serum. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2012; 51: 475-8.
17. Waterborg JH. The Lowry Method for Protein Quantitation. In: Walker JM, editor. *The Protein Protocols Handbook*. Totowa, NJ: Humana Press 2002; 7-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 1959; 37: 911-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 1986; 27: 114-20.
20. Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, Lee AY, Zhang JY, Laird DJ, et al. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 3120-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Holic N, Suzuki T, Corlu A, Couchie D, Chobert MN, Guguen-Guilouzo C, et al. Differential expression of the rat gamma-glutamyl transpeptidase gene promoters along with differentiation of hepatoblasts into biliary or hepatocytic lineage. *Am J Pathol* 2000; 157: 537-48. [\[CrossRef\]](#)
22. Igarashi T, Satoh T, Ueno K, Kitagawa H. Changes of gamma-glutamyltranspeptidase activity in the rat during development and comparison of the fetal liver, placental and adult liver enzymes. *Life sciences* 1981; 29: 483-91. [\[CrossRef\]](#)
23. Teboul L, Febbraio M, Gaillard D, Amri EZ, Silverstein R, Grimaldi PA. Structural and functional characterization of the mouse fatty acid translocase promoter: activation during adipose differentiation. *Biochem J* 2001; 360: 305-12. [\[CrossRef\]](#)
24. Kang JX, Wan JB, He C. Concise Review: Regulation of stem cell proliferation and differentiation by essential fatty acids and their metabolites. *Stem Cells* 2014; 32: 1092-8. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Parsafam N, Rahimi Y, Mehdizadeh A, Nozad Charoudeh H, Nouri M, Shaaker M, et al. Effect of Hepatic Differentiation on Fatty Acid Composition of Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Human Dermal Fibroblasts. *Istanbul Med J* 2018; 19: 113-8.



AO Tip C Distal Radius Kırıklarında Volar Plak ile Osteosentez Uygulamasının Klinik ve Radyolojik Sonuçları

Clinical and Radiologic Outcomes of Volar Plate Fixation in AO Type C Distal Radius Fractures

Ahmet Şenel¹, Yusuf Öztürkmen², Yunus Emre Akman³, Erhan Şükür⁴, Ethem Ayhan Ünkar³

Öz / Abstract

Amaç: Erişkinlerde AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) tip C distal radius kırıklarının volar anatomik plak ile tedavisi ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastane dosya ve radyoloji arşivinden Ocak 2015 ile Nisan 2016 yılları arasında AO tip C distal radius kırığı nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Operasyon sonrası poliklinik kontrollerine gelen hastaların dosyalarından kol, omuz ve el sorunları anketi (DASH) ile skorlaması alınarak klinik sonuçları kaydedildi. Radyoloji arşivinden elde edilen görüntüler ile ölçümler yapıp Stewart radyolojik skorları tespit edildi. Gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 9 kadın ve 7 erkek olmak üzere 16 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 52; ortalama takip süreleri 11,9 ay olarak tespit edildi. Ortalama DASH skoru 33,9 ve ortalama Stewart radyolojik skoru 0,9 olarak ölçüldü. Tüm hastalarda kaynama sağlandı. Komplikasyonlar, 1 hastada yüzeysel enfeksiyon, 1 hastada eklem sertliği, 1 hastada karpal tünel sendromu ve 2 hastada tendinitisi.

Sonuçlar: AO tip C distal radius kırıklarında volar plak uygulaması, gerek fonksiyonel gerekse radyolojik açıdan tatminkar sonuçlar sağlamaktadır. Buna karşın gelişebilecek komplikasyonlar azımsanmayacak kadar yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Volar plak, distal radius, AO tip C

Introduction: To evaluate the clinical and radiological outcomes of anatomic volar plate application in AO type C distal radius fractures.

Methods: Patients who were operated on between January 2015 and April 2016 due to AO type C distal radius fracture were screened retrospectively from the hospital file and radiology archive. Clinical outcomes were determined by the disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) score from outpatient records. The Stewart radiological scores were assessed with the measurements obtained from radiology archives. The complications were noted.

Results: Overall, 16 patients (mean age, 52 years) were included in the study. In total, 9 of the patients were female, and 7 of the patients were male. The mean follow-up period was 11.9 months. The mean DASH score was 33.9, and the mean Stewart radiological score was 0.9. The bone union was accomplished in all patients. One infection, one joint stiffness, one carpal tunnel syndrome, and 2 tendinitis were observed as complication.

Conclusion: Volar plate fixation in the AO type C distal radius fractures provides satisfactory results in terms of either clinical or radiological outcomes. Despite that, the complications regarding surgery and the implants are not rare.

Keywords: Volar plate, distal radius, AO type C

ORCID ID of the authors: A.Ş. 0000-0002-7648-1504; Y.Ö. 0000-0002-2199-2411; Y.E.A. 0000-0003-2939-0519; E.Ş. 0000-0002-4697-7904; E.A.Ü. 0000-0002-0093-7886

¹Elazığ Kovancılar Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Metin Sabancı Baltalımanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Ahmet Şenel
E-mail: drahmetsenel@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Distal radius kırıkları en sık karşılaşılan kırık tiplerinden biri olup; pediatrik yaş grubundaki kırıkların %25'ini, erişkinlerde görülen kırıkların ise %18'ini oluşturmaktadır (1). Yaşa göre incelendiğinde biomedikal bir dağılımı gösterdiği görülmüştür (2). Özellikle genç hastalarda yüksek enerjili travmalar ile oluşurken, ileri yaş hastalarda (>65 yaş) eşlik eden osteoporoz nedeniyle düşük enerjili travmalarla karşımıza çıkmaktadır (3). Yüksek enerjili travmalarla oluşan distal radius kırıkları erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmesine rağmen genel yaşa göre düzeltilmiş insidansı kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha fazladır (4).

Pratik hayatta distal radius kırıkları için sık kullanılan Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) sınıflamasında "C" alt grubu eklemi tamamen içeren parçalı kırıklar için tanımlanmıştır (5). Bu tip kırıklarda cerrahi dışı tedavilerle uzun dönemde yanlı kaynama, eklem uyumsuzluğu ve osteoartrit gelişme riskinin cerrahi yöntemlere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (6). Günümüzde distal radius parçalı kırıkları için dorsal veya volar plaklama, external fiksasyon, köprü plaklama, ve fragman spesifik fiksasyon gibi çeşitli cerrahi tedaviler tanımlanmıştır (4). Bütün bu yöntemlerin birbirine üstünlükleri, avantaj ve dezavantajları literatürde birçok çalışmaya konu olmuştur (6-10).

Biz bu çalışmada kliniğimizde distal radius AO tip C kırık nedeniyle volar plaklama ile açık reduksiyon internal fiksasyon yapılan hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Kliniğimizde Ocak 2015 ile Nisan 2016 yılları arasında distal radius eklem içi parçalı kırığı tanısıyla volar plaklama yapılan 16 hasta, hastane dosya ve radyoloji arşivinden retrospektif taranarak tespit edilip çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterimiz; hastanın 20 yaşından büyük olması, operasyon sonrası poliklinik kontrollerine gelerek klinik fonksiyonları değerlendirilmiş, radyolojik görüntülemeleri yapılmış, yazılı ve sözlü onamları mevcut olan, AO sınıflamasına göre tip C (eklemin tamamını ilgilendiren çok parçalı kırık), açık olmayan ve nöro vasküler hasarın eşlik etmediği kırıklar olarak belirlendi (Resim 1). Çalışma için etik kurul izni alındı.

Tüm hastalara aynı cerrahi prosedür uygulanmıştır. Genel anestezi sonrası opere edilecek kola hastanın sistolik kan basıncı göz önünde bulundurularak uygun basınçta pnömotik turnike sarıldı. El dahil turnike alanına kadar üst ekstremité %10'luk polivinilprolidon iyot kompleksi ile temizlenip cerrahi olarak antisepsi sağlandıktan sonra hasta, örtü seti ile steril bir şekilde örtüldü. Cilt flexor carpiradialis (FCR) tendonu üzerinden longitudinal olarak açıldı. FCR tendonu radial tarafa ekarte edilip pronator quadratus kası radial origo bölgesinden sıyrılıp ular tarafa devye edildi. Kırık bölgesine ulaşıldı. Skopi kontrolü altında geçici k-telleri ile redüksiyon sağlandıktan sonra 2,7 mm'lik anatomik distal radius kilitli volar plak (TST, İstanbul, Türkiye), 3,5 mm kilitli vidalarla (TST, İstanbul, Türkiye) kırık bölgesine tespit edildi (Resim 2). Plak tespiti sonrası k-telleri çıkarıldı. Pronator quadratus kası tekrar radial origosuna sütüre edildi. Turnike açılarak kanama kontrolü sağlandı. Cilt kapatıldı. Hastalara pansuman sonrası kısa kol atelle ekstremité immobilizasyonu sağlandı.

Hastalar ameliyat sonrası 2. gün insizyon yeri kontrol edilip pansuman yapılarak taburcu edildi. Hastalara taburculuk sonrası 3 gün süreyle profilaksi amaçlı günde 2 gr 1. kuşak sefalosporin (sefalekssin) profilaksisi reçete edildi. Evde parmak hareket egzersizleri başlaması önerildi.

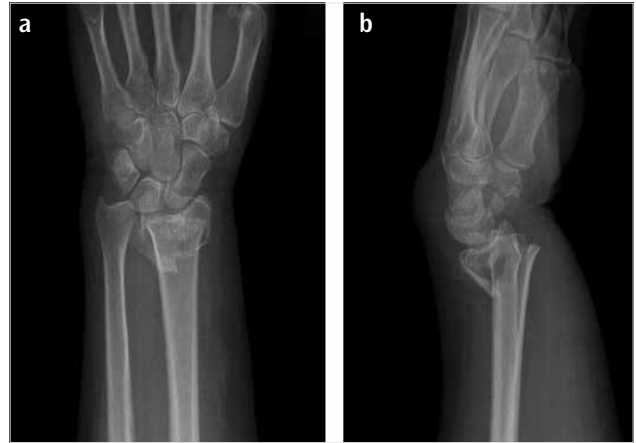
Hastaların ameliyat sonrası kırık redüksiyonu kontrolü ve sütürlerin alınması için 12. gün, atel çıkarılması için 21. gün kontrolleri yapıldı. Atel çıkarılması sonrası aktif eklem hareket egzersizleri başladı. Ardından 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde klinik değerlendirmede fizik muayene ile kol, omuz ve el sorunları anketi (DASH) skorları dökümanite edildi. Radyolojik değerlendirilmesi ise nazami ön-arka ve lateral el bileği grafilerinden faydalanılarak Stewart skorlaması ile sağlandı (Resim 3, 4).

İstatistiksel Analiz

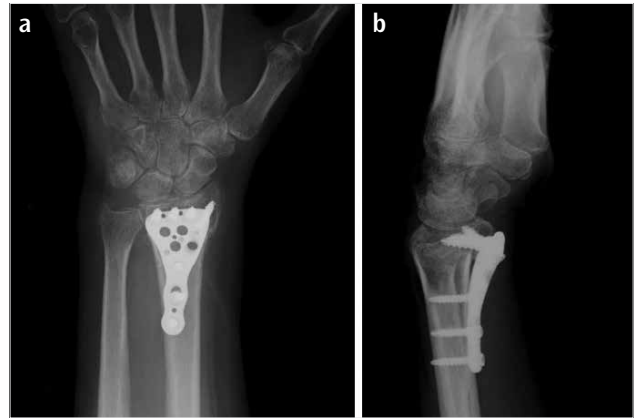
İstatistiksel analiz için Statistical Package for Socien Sciences 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulu sağlandığından Student t testi ile ordinal değişken Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon analizi ile, test koşulları sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'u kadın, 7'si erkek; ortalama yaş 52 (dağılım 24-81) olarak tespit edildi. Sekiz hastada sağ, sekiz hastada sol taraf opere edildi. Hastalar ortalama 11,8 (dağılım



Resim 1. a, b. Distal radius AO tip C kırığın (a) ön arka grafi, (b) lateral grafi görüntüsü



Resim 2. a, b. Volar plak uygulaması sonrası 3. ay (a) ön arka, (b) lateral grafi görüntüsü



Resim 3. Kırık dokuz yaşında erkek hastanın ameliyat sonrası 6. ay klinik görünümü

6-21) ay takip edildi (Tablo 1). Etiyolojinin hastaların 3'ünde spor yaralanması, birinde künt yaralanma, diğer 1 hastada araç dışı trafik kazası ve 11 hastada ise basit düşme olduğu öğrenildi. Takip süreleri sonunda ortalama DASH skoru 33,9 olarak ölçüldü. Takipler sonunda tüm kırıkların kaynadığı tespit edildi. Bir hastada in-

sizyon bölgesinde yüzeysel enfeksiyon (pansuman ve antibiyotik ile kontrol sağlandı), 1 hastada eklem sertliği, 1 hastada karpal tünel sendromu, 2 hastada ise tendinit geliştiği tespit edildi. Tendinit ve eklem sertliği gelişen hastalar fizik tedavi kliniğince rehabilitasyona alındı. Karpal tünel sendromu gelişen hastaya cerrahi müdahale yapılarak gevşetme uygulandı.

Radyolojik değerlendirmelerde opere edilen tarafta çekilen ön-arka ve lateral grafiler esas alınıp radial inklinasyon ve uzunluk, sagittal tilt, radio-ulnar varyans değerlendirildi. Ortalama radial inklinasyon 16,2°, radial uzunluk 11,6 mm, sagittal tilt 6,1°; radio-



Resim 4. Altmış bir yaşında bayan hastanın ameliyat sonrası 6. ay klinik görünümü

ulnar varyans 0,7 mm ve Stewart radyolojik değerlendirme skoru 0,9 olarak tespit edildi (11). Yine Stewart radyolojik değerlendirme skoruna göre çalışmamızdaki 4 hastada (% 25) mükemmel, 12 hastada (%75) iyi sonuç elde edilmiştir

Tartışma

Günümüzde beklenen yaşam sürelerinin uzaması, motorlu taşıt ve trafik yoğunluğunun artması ve spor aktivitelerin yaygınlaşması distal radius kırıklarının görülme sıklığı da artmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalarda bayan popülasyonun erkeklerden daha fazla olduğu ve kırığa neden olan etyolojik faktörler göz önüne alındığında daha genç yaşlarda yüksek enerjili, ileri yaşlarda ise düşük enerjili travmaların neden olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan birçok bölgesel epidemiyolojik ve etyolojik çalışmalarda bizim bulgularımızla uyumluluk görülmektedir (11-13).

Stabil ve instabil distal radius kırıklarının tedavisinde alçılama hala yerini tutmaktadır. Ancak eklem içi parçalanma ve metafizel kemik kaybı olan kırıklarda alçı uygulaması eklem instabilitesi açısından önemli bir risk faktörüdür (14). Volar plaklar ile distal radius kırıklarının tedavisi son 10 yılda giderek daha popüler hale gelmiştir. Bu yöntemle erken eklem hareketlerinin kazanılması, mobilizasyona hızlıca başlanması ve biyomekanik olarak stabil fiksasyon elde edilmesi gibi avantajlar sağlanmıştır (15-16). Sharma ve ark. (6), distal radius AO tip B ve C kırıklarda cerrahi dışı tedavilerle volar plak uygulamalarını kıyaslamışlardır. Özellikle fonksiyonel skorların volar plak ile tedavi edilenlerde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastalarda elde edilen fonksiyonel sonuçlar (DASH skoru) da literatürü desteklemektedir.

Tablo 1. Hastalara ait bulguların genel dağılımı

Yaş Ort±SD (Min-Maks)		52,1±16,5/24-81
Cinsiyet n(%)	Erkek	7 (43,8)
	Kadın	9 (56,3)
Taraf n(%)	Sol	8 (50,0)
	Sağ	8 (50,0)
Takip süresi (ay) Ort±SD (Min-Maks)		11,8±5,1/4-21
Radial inklinasyon Ort±SD (Min-Maks)		16,2±3,2/13-24
Radiak uzunluk Ort±SD (Min-Maks)		11,6±2,1/7,4-14,9
Palmar tilt Ort±SD (Min-Maks)		6,1±4,1/0-13
Ulnar varyans Ort±SD (Min-Maks)		0,71±1,53/-1,8-3
DASH skor Ort±SD (Min-Maks)		33,9±7,1/20,7-44,8
Komplikasyon n(%)		5(31,3)
	Tendinit	2(12,5)
	KTS	1(6,3)
	Eklem sertliği	1(6,3)
	Yüzeysel enfeksiyon	1(6,3)
Stewart Skor Ort.±SD (Min-Maks)		0,94±0,77 / 0-3
Stewart Skoru Sonucu n (%)	İyi	12 (75,0)
	Mükemmel	4 (25,0)

Ort: ortalama; SD: standart deviasyon; Min: minimum; Maks: maksimum; KTS: karpal tünel sendromu

Tablo 2. DASH ve Stewart skoru ile hasta yaşı arasında istatistiksel anlam saptanmadı

	Yaş	
	R	p
DASH skor	0,454	0,077
Stewart Skor	0,024	0,930

Tablo 3. DASH ve Stewart skoru ile cinsiyet arasında istatistiksel anlam saptanmadı

	Cinsiyet		p
	Erkek Ort.±SD	Kadın Ort.±SD	
DASH skor	32,9±6,8	34,7±7,7	0,624
Stewart Skor	1,00±1,00	0,89±0,60	0,951

Ort: ortalama; SD: standart deviasyon

Tablo 4. Stewart skoru ile DASH skoru arasında korelasyon saptanmadı.

	DASH skoru	
	rho	p
Stewart skoru	0,259	0,332

Birçok çalışmada radyolojik sonuçların fonksiyonel sonuçlarla korelasyonunun olmadığı bildirilmiştir (9, 17, 18). Buna karşın volar plak uygulamalarında radyolojik bulguların daha iyi olduğu tespit edilmiştir (19). Letsch ve ark. (20), 122 hasta ile yaptıkları çalışmada cerrahi tedavi gören hastalarda Stewart skorlaması ile yapılan değerlendirmede %90 oranında mükemmel-iyi sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda post operatif dönemde elde ettiğimiz radyolojik ölçümlerin kabul edilebilir değerlerde olduğu, klinik bulgularla radyolojik bulguların korelasyon göstermediği (Tablo 2-4) ve Stewart skorlamasının literatürü desteklediği görülmüştür.

Her ne kadar son zamanlarda distal radius kırıkları için volar plak kullanımı popülarite kazanmış olsa da literatürde %27'ye varan yüksek komplikasyon oranları bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar; kaynamama, karpal tünel sendromu, tendinit ve tendon rüptürü, enfeksiyon, parmak sertliği, el bileği ve dirsek ağrısı, implanta bağlı sorunlar olarak sayılabilir (19, 21, 22). Çalışmamızda tespit ettiğimiz komplikasyon oranının literatürde bildirilenlerden daha yüksek olmasının (%31) çalışmaya dahil edilen vaka sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın zayıf yönü hasta sayısının azlığıdır. Daha geniş vaka serileri ile literatür desteklenmelidir.

Sonuç

Eklemleri ilgilendiren AO tip C distal radius kırıklarının cerrahi dışı tedavileri eklem instabilitesi için risk oluşturmaktadır. Bu nedenle cerrahi tedavi seçenekleri ve özellikle volar plak uygulamaları gün geçtikçe tercih sebebi olmaktadır. Volar plak ile yapılan tedavi sonuçları hem klinik hem de radyolojik açıdan yüz güldürücüdür.

Bununla birlikte gerek kırık anatomisine gerekse cerrahi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 892, Karar Tarihi: 09.12.2016)

Hasta Onamı: Yazılı ve sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ş., E.Ş.; Tasarım - Y.E.A., E.A.Ü.; Denetleme - Y.Ö., E.Ş.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - A.Ş., E.A.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - Y.Ö., Y.E.A., E.Ş.; Literatür taraması - E.Ş., E.A.Ü., A.Ş.; Yazıyı Yazan - A.Ş.; Eleştirel İnceleme - Y.Ö., Y.E.A., E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Training and Research Hospital (Approval Date: 09.12.2016; Approval Number: 892).

Informed Consent: Written and verbal informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.Ş., E.Ş.; Design- Y.E.A., E.A.Ü.; Supervision - Y.Ö., E.Ş.; Data Collection and/or Processing - A.Ş., E.A.Ü.; Analysis and/or Interpretation - Y.Ö., Y.E.A., E.Ş.; Literature Search - E.Ş., E.A.Ü., A.Ş.; Writing - A.Ş.; Critical Reviews - Y.Ö., Y.E.A., E.Ş.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

1. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012; 28: 113-25. [\[CrossRef\]](#)
2. Alluri RK, Hill JR, Ghiassi A. Distal Radius Fractures: Approaches, Indications, and Techniques. *J Hand Surg Am* 2016; 41: 845-54. [\[CrossRef\]](#)
3. Koo KOT, Tan DMK, Chong AKS. Distal radius fractures: an epidemiological review. *Orthop Surg* 2013; 5: 209-13. [\[CrossRef\]](#)
4. Brogan DM, Richard MJ, Ruch D, Kakar S. Management of severely comminuted distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2015; 40: 1905-14. [\[CrossRef\]](#)
5. Muller ME, Nazarian S, Koch P, Schatzker J. The comprehensive classification of fractures of longbones. Berlin, Germany: Springer-Verlag 1990; 100-1. [\[CrossRef\]](#)
6. Sharma H, Khare GN, Singh S, Ramaswamy AG, Kumaraswamy V, Singh AK. Outcomes and complications of fractures of distal radius (AO type B and C): volar plating versus nonoperative treatment. *J Orthop Sci* 2014; 19: 537-44. [\[CrossRef\]](#)
7. Sammer DM, Fuller DS, Kim HM, Chung KC. A comparative study of fragment-specific versus volar plate fixation of distal radius fractures. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 1441-50. [\[CrossRef\]](#)
8. Shukla R, Jain RK, Sharma NK, Kumar R. External fixation versus volar locking plate for displaced intra-articular distal radius fractures: a prospective randomized comparative study of the functional outcomes. *J OrthopTraumatol* 2014; 15: 265-70. [\[CrossRef\]](#)

9. Disseldorp DJ, Hannemann PF, Poeze M, Brink PR. Dorsal or Volar Plate Fixation of the Distal Radius: Does the Complication Rate Help Us to Choose? *J Wrist Surg* 2016; 05: 202-10. [\[CrossRef\]](#)
10. Stewart HD, Innes AR, Burke FB. Factor affecting the outcome of Colles' fracture: an anatomical and functional study. *Injury*. 1985; 16: 289-95. [\[CrossRef\]](#)
11. Flinkkila T, Sirnio K, Hippi M, Hartonen S, Ruuhela R, Ohtonen P, et al. Epidemiology and seasonal variation of distal radius fractures in Oulu, Finland. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2307-12. [\[CrossRef\]](#)
12. Sigurdardottir K, Halldorsson S, Robertsson J. Epidemiology and treatment of distal radius fractures in Reykjavik, Iceland, in 2004. Comparison with an Icelandic study from 1985. *Acta Orthop* 2011; 82: 494-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury* 2006; 37: 691-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Orbay JL, Badia A, Indriago IR, Infante A, Khouri RK, Gonzalez E, et al. The extended flexorcarpiradialis approach: a new perspective for the distal radius fracture. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2001; 5: 204-11. [\[CrossRef\]](#)
15. Chung KC, Watt AJ, Kotsis SV, Margaliot Z, Haase SC, Kim HM. Treatment of unstable distal radial fractures with the volar locking plating system. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 2687-94 [\[CrossRef\]](#)
16. Cooper EO, Segalman KA, Parks BG, Sharma KM, Nguyen A. Biomechanical stability of a volar locking-screw plate versus fragment-specific fixation in a distal radius fracture model. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2007; 36: 46-9.
17. Young CF, Nanu AM, Checketts RG. Seven-year outcome following Colles' type distal radial fracture. A comparison of two treatment methods. *J Hand Surg Br* 2003; 28: 422-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Fujii K, Henmi T, Kanematsu Y, Mishihiro T, Sakai T, Terai T. Fractures of the distal end of radius in elderly patients: a comparative study of anatomical and functional results. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2002; 10: 9-15. [\[CrossRef\]](#)
19. Arora R, Lutz M, Hennerbichler A, Krappinger D, Espen D, Gabl M. Complications following internal fixation of unstable distal radius fracture with a palmar locking-plate. *J Orthop Trauma* 2007; 21: 316-22. [\[CrossRef\]](#)
20. Letsch R, Infanger M, Schmidt J, Kock HJ. Surgical treatment of fractures of the distal radius with plates: a comparison of palmar and dorsal plate position. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 333-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Rozental TD, Blazar PE. Functional outcome and complications after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius. *J Hand Surg Am* 2006; 31: 359-65. [\[CrossRef\]](#)
22. Drobetz H, Kutscha-Lissberg E. Osteosynthesis of distal radial fractures with a volar locking screw plate system. *Int Orthop* 2003; 27: 1-6.

Cite this article as: Şenel A, Öztürkmen Y, Akman YE, Şükür E, Ünar EA. Clinical and Radiologic Outcomes of Volar Plate Fixation in AO Type C Distal Radius Fractures. *İstanbul Med J* 2018; 19: 119-23.



Femur Başı Epifiz Kayması Nedeniyle İn-situ Pinleme ile Tedavi Edilen Hastaların Uzun Dönem Sonuçları

Long-term Results of in Situ Pinning Treatment of Femoral Head Slippage Patients

Kayhan Karaytuğ¹, Gökhan Polat², Turgut Akgül², Ali Asma³, Cengiz Şen², Mehmet Aşık²

Amaç: Femur başı epifiz kayması(FBEK), femur başının posterior ve inferiora yer değiştirmesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Adolesan çağda en sık karşılaşılan kalça patolojisidir. FBEK yük verebilme durumuna göre stabil ve instabil FBEK olarak ayrılmaktadır. Stabil FBEK tedavisinde yaygın şekilde kabul gören yöntem İn situ pinleme'dir. Instabil FBEK de ise minimal redüksiyon ve in situ pinleme önerilen tedavi yöntemidir. İn situ pinleme erken dönemde ağrının giderilmesi ve kaymanın ilerlemesini engellemeye etkili bir yöntemdir. Diğer yandan fizisin anatomik olmayan redüksiyonu nedeni ile orta ve uzun dönemde osteoartrit gelişimi beklenen bir durumdur. Bizim bu rapordaki amacımız 3. basamak bir travma merkezinde in situ fiksasyon ile tedavi edilmiş FBEK hastalarının uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını bildirmektir.

Yöntemler: Bu çalışma 3.basamak bir travma merkezinde retrospektif bilgi toplama ve prospektif değerlendirme ve gözleme dayalı tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanmıştır. FBEK tanısı ile kapalı olarak insitu pinleme ile opere edilmiş hastalar zamanlama açısından akut, subakut ve kronik,kayma şiddeti açısından Southwick sınıflamasına göre hafif,orta,şiddetli ve yük verip verememe açısından stabil/ instabil olarak retrospektif değerlendirilmiştir. Postoperatif klinik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirmek amacıyla hasta memnuniyet anketleri (SF-12, WOMAC, HHS, HOS) kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 33 hasta dahil edilmiş olup, bu 33 hastanın 38 kalçası (28 hasta unilateral, 5 hasta bilateral) cerrahi tedavi yapılmıştır. 11 hastanın (%33,3) hiç şikayeti yoktu.11 hastada(%33,3) ise ana şikayet topallama olarak tespit edildi. 7 hastanın(%21,2) temel şikayeti hareket kısıtlılığı ve 4 hastanın(%12,1) temel yakınması ağrı olarak tespit edildi.Hastaların ilk cerrahi tedavilerinden sonra fonksiyonel sonuçlarının ortalama değerleri HHS 82,6; HOS 87,2; WOMAC 82,8; SF-12 PCS 43,8; SF-12 MCS 48,2 olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada in situ pinleme yöntemi ile erken dönemde tatmin edici sonuçlar sağlanırken uzun dönemde osteoartrit ve diğer morbid komplikasyonları engellemeye yeterli olmadığı ve sekonder cerrahilere ihtiyaç duyulduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SCFE, adolesan, in situ pinleme, osteoartrit, sekonder cerrahi

Introduction: Slipped capital femoral epiphysis (SCFE) is a disease that occurs as a result of the posterior and inferior displacement of the femur head. SCFE is the most common hip pathology in adolescence. It is classified as stable and unstable SCFE according to the loadability of the affected leg. The widely accepted method for stable SCFE treatment is in situ pinning. In situ pinning is an effective method for relieving pain in the early period and preventing the progression of slippage. On the other hand, because of the non-anatomic reduction of physis, it is expected in middle and long-term osteoarthritis. Our aim in this study is to report the long-term functional outcomes of patients with SCFE who were treated with in situ fixation at a trauma center.

Methods: This study was designed as a retrospective collection of data at a tertiary trauma center, and descriptive research based on prospective assessment and observation. Patients who were treated with closed-loop in situ pinning were evaluated retrospectively for acute, subacute, and chronic slip intensity according to the Southwick classification as mild, moderate, severe, and load-failing. Patient satisfaction surveys (SF-12, WOMAC, HHS, and HOS) were used to evaluate postoperative clinical and functional outcomes.

Results: Overall, 33 patients were included in the study, and 38 hips (28 unilateral, 5 bilateral) were treated surgically. In total, 11 patients (33.3%) had no complaint. In 11 patients (33.3%), the main complaint was limping. The main complaint of 7 patients (21.2%) was restricted movement, and 4 patients (12.1%) were found to have underlying pain. The mean functional results of the patients after the first surgical treatment were HHS, 82.6; HOS, 87.2; WOMAC, 82.8; SF-12 PCS, 43.8. The SF-12 MCS was found to be 48.2.

Conclusion: In this study, satisfactory results were obtained early in the in situ pinning method, and it was not enough to prevent osteoarthritis but other morbid complications in the long term.

Keywords: SCFE, adolescence, in situ pinning, osteoarthritis, secondary surgery

Bu çalışma 25. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde (27 Ekim -1 Kasım 2015, Antalya, Türkiye) sunulmuştur.

¹Sarıkamış Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kars, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Kayhan Karaytuğ
E-mail: kayhan_karaytuğ@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 22.04.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Adolesan çağda en sık karşılaşılan kalça sorunu FBEK dir. FBEK genellikle 10-16 yaş arası erkeklerde daha fazla gözlenmektedir (1, 2). Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamış olsa da obezite, erkek cinsiyet ve endokrin anomaliler risk faktör olarak kabul edilmektedir (3).

FBEK Patoanatomisinde kayan femur başının, femur boynuna göre posterior ve inferior'a yer değiştirmesi söz konusudur. Femur başının bu yerleşimi nedeni ile femur proksimalinde varus, dış rotasyon ve ekstansiyon deformiteleri gözlenir (4).

Günümüzde FBEK'nin sınıflandırılmasında birçok sistem kullanılmakla birlikte güncel olarak çok tercih edilen sınıflama sistemi fizin stabilite durumuna dayanmaktadır. Bu sınıflamaya göre yaralanan ekstremitte üzerine yük verilebiliyorsa stabil FBEK, yük verilemiyorsa instabil FBEK olarak kabul edilmektedir (5).

Stabil FBK tedavisinde, in-situ fiksasyon yöntemi yaygın bir şekilde uygulanmakta iken, instabil FBK tedavisinde nazik bir redüksiyon ve internal tespit yoluna gidilmektedir (6). Tedavi sonrası kaymanın engellenmesi sağlanabilir fakat femur başı anatomik olarak olması gereken noktadan farklı bir lokalizasyonda bulunabilmektedir. Fizisin bu malpozisyonu, hastanın remodelasyon aktivitesi ile birlikte zamanla klinik olarak anlamlı olmayan iç rotasyon kaybına veya femur başının asetabulum içinde sıkışması ve erken osteoartrit gelişmesine yolaçabilir (4, 7).

Postoperatif femur başı malpozisyonu ve kalça disfonksiyonunu engellemek amacıyla bazı yazarlar primer olarak osteotomi yapılmasını önerilmiştir (8, 9). Bunun yanında açık redüksiyon ve internal fiksasyon öneren yazarlar da olmuştur fakat bu raporlar daha çok kısa dönem sonuçlarından oluşmaktadır (10-12).

Bizim bu rapordaki amacımız kliniğimizde in-situ pinleme ile tedavi edilmiş FBK hastalarının uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını bildirmektir. Ortalama 7 yıllık takip süresi sonunda in-situ pinleme yönteminin, hastanın şikayetlerin azalmasında etkili ve erken dönem sonuçları açısından başarılı bir yöntem olduğu gözlenmiştir. Orta-uzun dönem takiplerinde ise fonksiyonel sonuçları iyi olmayan ve yüksek oranda sekonder cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışma 3.basamak bir merkezde retrospektif bilgi toplama ve prospektif değerlendirme ve gözleme dayalı tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanmıştır. Ocak 1996 ve Aralık 2009 tarihleri arasında FBK tanısı ile kapalı olarak in-situ pinleme ile opere edilmiş hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş hasta onamı formu imzalatılmak sureti ile çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta sahiplerinin onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. İn-situ pinleme için 1,2 ya da 3 adet yarım yivli kanüle vidalar kullanılmıştır. Hastaların başvuru anındaki zamanlama açısından akut, subakut ve kronik; kayma şiddetini belirlemek için Southwick in (hafif <33;orta 33-50;şiddetli >50) sınıflaması ile klinik olarak hastanın başvuru anında etkilenen kalça tarafına yük verip verememe STABLE/UNSTABLE açısından hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Hastaların ameliyat sonrası takip bilgileri fonksiyonel durum, sekonder cerrahi ihtiyacı ve komplikasyonlar retrospektif olarak sorgulandı. İkincil cerrahi uygulanan hastaların takip süreleri ikinci ameliyatın yapıldığı tarihte sonlandırıldı ve ilk tedaviden sonra elde edilen bilgiler ile değerlendirildi. Postoperatif klinik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirmek amacıyla hasta memnuniyet anketleri (SF-12, WOMAC, HHS, HOS) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 33 hasta dahil edilmiş olup, bu 33 hastanın 38 kalçası (28 hasta unilateral, 5 hasta bilateral) cerrahiye gitmiştir. Hastaların başvuru esnasında ortalama yaş 12,3 (10-14) olarak tespit edildi. Ortalama takip süresi 83,9 ay(18-216) olarak hesaplandı.

Hastaların başvuru zamanlamasına göre 9 kalça (%23,7) akut, 14 kalça (%36,8) subakut ve 15 kalça (%39,4) kronik FBK olarak değerlendirildi. Hastanın klinik başvuru şikayetine göre 24 kalça (%63,1) hafif kayma, 11 kalça (%28,9) orta dereceli kayma ve 3 kalça (%7,9) ileri derece kayma olarak değerlendirildi.

28 kalçada (%73,6) tek kanüle vida ile (Resim 1), 9 kalçada (%23,7) 2 kanüle vida ile ve 1 kalçada (%2,7) 3 adet kanüle vida ile in situ pinleme yapıldı.

Son kontrolde ve sekonder cerrahi öncesi ana şikayetleri değerlendirildiğinde 11 hastanın (%33,3) hiç şikayeti yoktu.11 hastada(%33,3) ise ana şikayet topallama olarak tespit edildi. 7 hastanın(%21,2) temel şikayeti hareket kısıtlılığı ve 4 hastanın(%12,1) temel yakınması ağrı olarak tespit edildi (Şekil 1). Takip süresi içinde ciddi ağrı şikayeti ve hareket kısıtlılığı olan 11 hastaya (%33) ikincil cerrahi önerildi, bu hastaların 8'i cerrahiye kabul etti. 8 hastanın 3'ü artroskopik femoroplasti (Resim 2), 2'si subtrokanterik valgizasyon-ekstansiyon osteotomisi,1'i intraartiküler osteotomi ve 2'si ise bilateral kalça güvenli dislokasyon ve femoroplasti yöntemleri ile tedavi edildi.

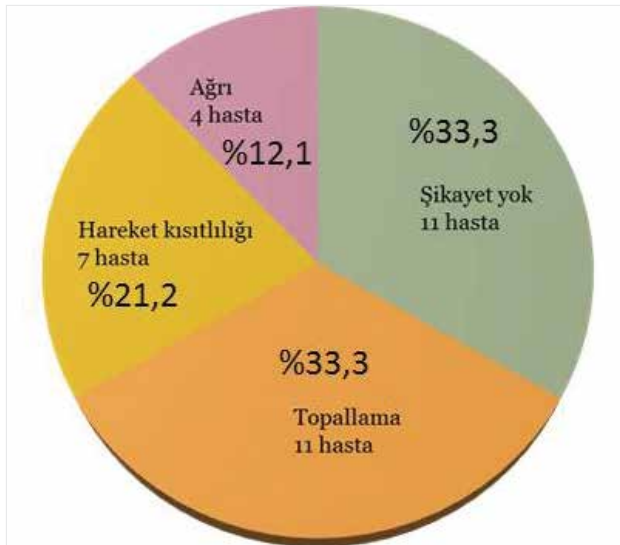
Patient reported outcome measure' a göre hastaların ilk cerrahi tedavilerinden sonra fonksiyonel sonuçlarının ortalama değerleri HHS 82,6; HOS 87,2; WOMAC 82,8; SF-12 PCS 43,8; SF-12 MCS 48,2 olarak bulundu.



Resim 1. a, b. Tek kanüle vida ile in situ pinleme yapılmış olan 11 yaşında erkek hastanın preoperatif (a) ve postoperatif (b) grafileri



Resim 2. a-d. Hareket kısıtlılığı nedeni ile artroskopik femoroplasti yapılan bir hastanın intraperatif (a, b) ve postoperatif 1. yıldaki klinik görüntüleri(c, d)



Şekil 1. Hastalarda saptanan şikayetler ve dağılım oranları

Tartışma

FBEK, adolesan kalça sorunlarından en sık karşılaşılanı olup genelde 10-16 yaş aralığı ve erkek cinsiyet baskın olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Etiyolojisi net olmamakla birlikte obezite, endokrin anomaliler ve erkek cinsiyet en belirgin risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (3). USA'da artan obezite ile paralellik gösteren FBEK insidansı, obezitenin risk faktörü olduğunu belirgin kılmıştır (13).

Hastalığın patoanatomisine bakıldığında femur başı epifizinin femur metafizine göre posterior ve inferior a deplase olduğu görülmür. Bu durum proksimal femurda ekstansiyon, varus ve eksternal rotasyon deformitesi gelişimine neden olur (4).

FBEK tedavisinde yaygın olarak kabul edilen görüş skopi eşliğinde fizisin Avasküler nekroz riskini göz önünde bulundurarak yapılacak nazik redüksiyonu ve in-situ pinlenmesidir (6). FBEK in-situ pinlenmesi ile alakalı uzun takip süresi olan yayınlar sınırlıdır ve var olan bu uzun dönem yayınlar daha eski tedavi yöntemlerine (ta-

kip, alçı, primer osteotomi, kapalı redüksiyon ve pinleme gibi) ait sonuçları ortaya koymaktadır (3, 4, 6).

Güncel uygulamada in situ pinleme ile FBE nin daha fazla kaymasının önüne geçilmiş olursa da epifizin anatomik olmayan pozisyonundan dolayı kalça eklemine önemli problemlerle karşılaşılabilir. Remodelasyon aktivitesiyardımla bu non anatomik pozisyonun sonuçları klinik olarak çok anlamlı olmayabilir fakat bazen yetersiz remodelasyon kapasitesinedeni ile femur başı asetabulum içinde sıkışmaya yol açarak erken osteoartrit gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (4, 7). Bu nedenle FBK sonrası femur deformitesi gelişimini engellemek, kalça fonksiyon kısıtlılığını önlemek amacıyla primer tedavi yöntemi olarak osteotomiler tarif edilmiştir (8,9). Son dönemde ise bazı yazarlar tarafından stabil ve unstabil FBK ilk tedavi şekli olarak önerilen açık redüksiyon ve internal fiksasyonun yüz güldüren kısa dönem sonuçlarını bildirilmiştir (10).

Goodman ve ark. (14) FBK sonrası remodelasyon yetmezliğine bağlı gelişen post-slip morfoloji (pistol grip ve femur başı tilt deformitesi) ile erken osteoartrit gelişimi arasındaki güçlü ilişkiyi ortaya koymuştur. Antero-superior femoroasetabuler sıkışma (FAI) morfolojisine karşılık gelen asetabulum anterior düzleşmesi, anterior epifiz-metazif bölgesinde kistik dejenerasyon ve global osteoartrit gidişi tarif etmiştir (14, 15). Ayrıca sadece orta-şiddetli evre değil hafif FBK'da da erken osteoartrit değişiklikleri kırık ve labral patolojiler ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (16). Literatürde in-situ pinleme ile ilgili uzun takip süresi olan yayınlar kısıtlı olmakla birlikte bu çalışmaların bir kısmında hafif FBK vakalarında pinleme ile ilgili mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (17).

Diğer yandan ise birçok çalışmada kayma şiddetinden bağımsız olarak FBK sonrası erken osteoartrit gelişiminin kaçınılmaz olduğu belirtilmiştir (18, 19).

Castenada ve ark. (20) yaptığı retrospektif çalışmada ortalama 22,3 yıllık takip süresi sonunda tüm hastalarda kayma derecesinden bağımsız şekilde radyolojik olarak osteoartrit gelişiminden bahsetmişlerdir. Larson ve ark. (12) retrospektif olarak yaptıkları uzun dönem fonksiyonel ve radyolojik çalışmada şiddetli kayma olan hastalarda daha kötü klinik sonuçlar elde edildiğini, bunun yanı sıra hafif FBK hastalarının da zamanla semptomatik hale geldiğine işaret etmişlerdir.

De Poorter ve ark. (21) yaptığı retrospektif çok merkezli çalışma sonucunda ise hafif orta kayma sonrası in-situ pinlemenin kısa ve uzun vadeli sonuçlarının iyi olduğu ancak şiddetli kayma sonrası klinik sonuçlarının kötü olduğu ve bu nedenle ileri derece kaymalarda açık redüksiyon internal fiksasyon düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Ortalama 18 yıl takip ettikleri grupta hafif ve orta dereceli kayma hastalarında in-situ pinleme ile iyi sonuçlar elde edildiğini, bu nedenle açık prosedürlere gerek olmadığı çıkarımında bulunmuşlardır.

Larson ve ark. (12) işaret ettiği önemli bir çıkarım da yüksek oranda sekonder rekonstrüktif cerrahi girişim gereği duyulması ve hafif orta dereceli kaymalarda ağrının persiste etmesidir. İlk 10 yıllık takipte hastaların 1/3 ünde rezidüel ağrıdan yakınırken %10 hastada sekonder rekonstrüktif cerrahi girişime ihtiyaç duymuştur. Yirmi yılın sonunda osteoartrit nedeni ile total kalça artroplastisi yapılan hasta oranı ise %5 olarak tespit edilmiştir. Bizim hasta grubumuzda sekonder rekonstrüktif cerrahi girişim gereği oranı %33 olarak

tespit edilmiş bu hastalardan total kalça artroplastisi yapılan hasta olmamıştır.

İyileşmiş FBK sonrası FAI bulguları ve semptomları olan hastalara sekonder rekonstrüktif cerrahi girişimleri olarak artroskopik osteokondroplastisi, güvenli kalça dislokasyonu (SHD), intertrokanterik osteotomiler gibi yöntemler uygulanmıştır (22).

Literatürde kayma açısı <15° olan hafif kaymalar için artroskopik olarak femur boyun osteokondroplastisi önerilmiş, metafizel hörgücün tam olarak uzaklaştırılmadığı durumlarda ve kayma açısının 15°-30° durumlarda sınırlı anterior yaklaşımla osteokondroplastisi yapılabileceği belirtilmiştir (23).

SHD ileri kayma derecelerinde artroskopi ve limited anterior yaklaşıma göre daha fazla metafizel hump a ulaşım imkanı sağlar. Ayrıca SHD ile labral ve asetabuler kırık patolojileri ortaya koyma kolaylığı vardır. Sink ve ark. (18) FBK sonrası labral ve asetabuler kırık hasarının çok yüksek oranlarda görülebileceğine işaret etmiştir. Bu nedenle 15-30 derece kayma saptanan, asetabuler kırık ve labrum patolojisi olan hastalarda SHD yönteminin daha uygun olduğunu ve avasküler nekroz riskinin de göz önünde bulundurularak tecrübeli ekipler tarafından yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (18).

FBK sonrası in-situ pinleme, akut dönemde ağrı şikayetini gidermek ve kayma derecesinin artmasını engellemek amacı ile çok yaygın şekilde kullanılmıştır. Hafif kayma derecesi saptanan hastalarda da pinleme sonrası uzun dönemde radyolojik olarak osteoartrit gelişimi gösterilmiştir (12). Hafif- orta kayması olan hastalarda kısa dönemde kliniğe yansması pek anlamlı olmamakla birlikte şiddetli kayması olan hastalarda klinik ve radyolojik olarak osteoartrit gelişimi beklenmektedir.

Uzun takip dönemi sonuçlarına göre in situ pinleme yapılan hastalarda rezidüel ağrı (%12-33), topallama olması ve 10 yıl içinde yeni cerrahi rekonstrüksiyonlara (%10-33) ihtiyaç duyulması bu tedavi yönteminin olumsuz yanlarını oluşturmaktadır.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.K., G.P., A.A.; Tasarım - K.K., G.P., A.A.; Denetleme - G.P., T.A., M.A.; Kaynaklar - G.P., K.K., A.A.; Malzemeler - K.K., C.Ş., M.A.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - K.K., T.A., A.A.; Analiz ve/veya Yorum - K.K., G.P., T.A.; Literatür taraması - C.Ş., K.K., M.A.; Yazıyı Yazan - K.K., G.P., T.A.; Eleştirel İnceleme - K.K., G.P., T.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - K.K., G.P., A.A.; Design - K.K., G.P., A.A.; Supervision - G.P., T.A., M.A.; Resource - G.P., K.K., A.A.; Materials - K.K., C.Ş., M.A.; Data Collection and/or Processing - K.K., T.A., A.A.; Analysis and/or Interpretation - K.K., G.P., T.A.; Literature Search - C.Ş., K.K., M.A.; Writing - K.K., G.P., T.A.; Critical Reviews - K.K., G.P., T.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

- Bhatia NN, Pirpiris M, Otsuka NY Body mass index in patients with Slipped capital femoral epiphysis. J Pediatr Orthop 2006; 26: 197-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lehmann CL, Arons RR, Loder RT, Vitale MG. The epidemiology of slipped capital femoral epiphysis: an update. J Pediatr Orthop 2006; 26: 286-90. [\[CrossRef\]](#)
- Jingushi S, Suenaga E. Slipped capital femoral epiphysis: etiology and treatment. J Orthop Sci 2004; 9: 214-9. [\[CrossRef\]](#)
- Aronsson DD, Loder RT, Breur GJ, Weinstein SL. Slipped capital femoral epiphysis: current concepts. J Am Acad Orthop Surg 2006; 14: 666-79. [\[CrossRef\]](#)
- Loder RT, Richards BS, Shapiro PS, Reznick LR, Aronsson DD. Acute slipped capital femoral epiphysis: The importance of physal stability. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 1134-40. [\[CrossRef\]](#)
- Loder RT, Dietz FR. What is the best evidence for the treatment of slipped capital femoral epiphysis? J Pediatr Orthop 2012; 32: 158-65. [\[CrossRef\]](#)
- Leunig M, Casillas MM, Hamlet M, Hersche O, Nötzli H, Slongo T. Slipped capital femoral epiphysis: early mechanical damage to the acetabular cartilage by a prominent femoral metaphysis. Acta Orthop Scand 2000; 71: 370-5. [\[CrossRef\]](#)
- Southwick WO (1967) Osteotomy through the lesser trochanter for slipped capital femoral epiphysis. J Bone Joint Surg Am 1967; 49: 807-35. [\[CrossRef\]](#)
- Witbreuk MM, Bolkenbaas M, Mullender MG, Siersevelt IN, Besselaar PP. The results of downgrading moderate and severe slipped capital femoral epiphysis by an early Imhauser femur osteotomy. J Child Orthop 2009; 3: 405-10. [\[CrossRef\]](#)
- Alves C, Steele M, Narayanan U, Howard A, Alman B, Wright JG. Open reduction and internal fixation of unstable slipped capital femoral epiphysis by means of surgical dislocation does not decrease the rate of avascular necrosis: a preliminary study. J Child Orthop 2012; 6: 277-83. [\[CrossRef\]](#)
- Tibor LM, Sink EL. Risks and benefits of the modified Dunn approach for treatment of moderate or severe slipped capital femoral epiphysis. J Pediatr Orthop 2013; 33: 99-102. [\[CrossRef\]](#)
- Larson AN, Sierra RJ, Yu EM, Trousdale RT, Stans AA. Outcomes of slipped capital femoral epiphysis treated with in situ pinning. J Pediatr Orthop 2012; 32: 125-30. [\[CrossRef\]](#)
- Murray AW, Wilson NI. Changing incidence of slipped capital femoral epiphysis: A relationship with obesity? J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 92-4. [\[CrossRef\]](#)
- Goodman DA, Feighan JE, Smith AD, Latimer B, Buly RL, Cooperman DR. Subclinical slipped capital femoral epiphysis. Relations to osteoarthritis of the hip. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 1489-97. [\[CrossRef\]](#)
- Fraitl CR, Kafer W, Nelitz M, Reichel H. Radiological evidence of femoroacetabular impingement in mild slipped capital femoral epiphysis: a mean follow-up of 14.4 years after pinning in situ. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 1592-6. [\[CrossRef\]](#)
- Tscholl PM, Zingg PO, Dora C, Frey E, Dierauer S, Ramseier LE. Arthroscopic osteochondroplasty in patients with mild slipped capital femoral epiphysis after in situ fixation. J Child Orthop 2016; 10: 25-30. [\[CrossRef\]](#)
- Boero S, Brunenghi GM, Carbone M, Stella G, Calevo MG. Pinning in slipped capital femoral epiphysis: long-term follow-up study. J Pediatr Orthop B 2003; 12: 372-9. [\[CrossRef\]](#)
- Sink EL, Zaltz I, Heare T, Dayton M. Acetabular cartilage and labral damage observed during surgical hip dislocation for stable slipped capital femoral epiphysis. J Pediatr Orthop 2010; 30: 26-30. [\[CrossRef\]](#)
- Dodds MK, McCormack D, Mulhall KJ. Femoroacetabular impingement after slipped capital femoral epiphysis: does slip severity predict clinical symptoms? J Pediatr Orthop 2009; 29: 535-9. [\[CrossRef\]](#)
- Castañeda P1, Ponce C, Villareal G, Vidal C. The natural history of osteoarthritis after a slipped capital femoral epiphysis/the pistol grip deformity. J Pediatr Orthop 2013; 33: 76-82. [\[CrossRef\]](#)
- de Poorter JJ, Beunder TJ, Gareb B, Oostenbroek HJ, Bessems GH, van der Lugt JC, et al. Long-term outcomes of slipped capital femoral epiphysis treated with in situ pinning. J Child Orthop 2016; 10: 371-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kuzyk PR, Kim YJ, Millis MB. Surgical Management of Healed Slipped Capital Femoral Epiphysis. J Am Acad Orthop Surg 2011; 19: 667-77. [\[CrossRef\]](#)
- Sekiya JK, Wojtyś EM, Loder RT, Hensinger RN. Hip arthroscopy using a limited anterior exposure: An alternative approach for arthroscopic access. Arthroscopy 2000; 16: 16-20. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Karaytuğ K, Polat G, Akgül T, Asma A, Şen C, Aşık M. Long-term Results of In Situ Pinning Treatment of Femoral Head Slippage Patients. İstanbul Med J 2018; 19: 124-8.



Üriner İnkontinans Tedavisinde Uygulanan Transobturator Tape Operasyonunun Cinsel Fonksiyon Üzerine Etkisi

Evaluation of the Effect of Transobturator Tape Operation Used in Urinary Incontinence Therapy on Sexual Function

Serpil Polat¹ , Derya Sivri Aydın² , Zeynep Soyman¹ , Ahmet Birtan Boran¹

Öz / Abstract

Amaç: Stres üriner inkontinansı olup tek başına Transobturator Tape (TOT) operasyonu planlanan hastalarda operasyon öncesi ve sonrası dönemde operasyonunun cinsel fonksiyona etkisini araştırmak.

Yöntemler: Çalışma prospektif olarak planlandı, 1 Ocak 2010 ve 1 Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Üroloji Kliniği'ne idrar kaçırma şikayeti ile başvuran, stres/mikst üriner inkontinans saptanan ve sadece TOT operasyonu planlanan 33 hasta çalışmaya alındı. Hastalara operasyon öncesi ve operasyon sonrasında cinsel aktif olduktan en az 1 ay sonra Female Sexual Function Index (FSFI) skorlaması yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 48,9±6 yıl idi. Hastalarda operasyon öncesi ve sonrası cinsel işlev bozukluğu oranı %42,4 (n=14) olarak bulundu. Stres üriner inkontinansı olan ve TOT operasyonu yapılan hastaların toplam FSFI skoru ile istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı ve ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sadece lubrikasyon alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı.

Sonuç: TOT operasyonu sonrası kadınlarda lubrikasyon azalması dışında istatistiksel olarak anlamlı bir cinsel fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Cinsel fonksiyon, transobturator tape, inkontinans

Introduction: To investigate the effect of surgery on sexual function in the preoperative and postoperative period in patients with stress urinary incontinence, who are planned for the transobturator tape (TOT) operation alone.

Methods: The study was prospectively planned. Overall, 33 patients with urinary incontinence, who were diagnosed with stress/mixt urinary incontinence and planned to undergo TOT operation at the Istanbul Education Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department and Urology Clinic between January 1, 2010 and January 1, 2015, were enrolled in the study. FSFI scoring was performed before the operation and at least 1 month after the first sexual activity following the operation.

Results: The mean age of the patients was 48.9±6 years. The incidence of sexual dysfunction before and after the operation was 42.4% (n=14). There was no statistically significant difference in the total FSFI score, desire, arousal, orgasm, sexual success, and pain scores between the preoperative and postoperative periods in patients. A statistically significant decrease was found only in the lubrication subscale.

Conclusion: No statistically significant sexual dysfunction was found in women after the TOT operation except for decreased lubrication.

Keywords: Sexual function, transobturator tape, incontinence

Giriş

Üriner inkontinans, sosyal ya da hijyenik problem haline gelen istem dışı idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (1). Sorunun sıklığı yaş ile artmakta birlikte yaşlanmanın bir parçası olarak kabul edilebilecek önemsiz, tedavisi gereksiz veya tedavinin mümkün olmadığı bir durum olarak değerlendirilmektedir. Ancak aslında ciddi sosyal, hijyenik, emosyonel ve cinsel sorunlara yol açabildiği bilinen bir sağlık problemidir (2, 3).

Stres üriner inkontinans (SUI) öksürme, hapsirme veya fiziksel egzersiz sırasında idrar kaçırma olarak tanımlanır. Prevalansı dünya çapındaki kadınlarda %25, Avrupa ülkelerinde %35 olarak bildirilmiştir (1, 4). SUI tedavisinde pelvik taban egzersizleri, davranış terapisi, biofeedback ve elektrik stimülasyonu gibi tedavilerin yanında yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi uygulanır. SUI tedavisi için birçok cerrahi prosedür tanımlanmıştır. Transobturator Tape (TOT) tekniği Delorme tarafından geliştirilmiş subüretral sling operasyonu olup (5), günümüzde SUI'nin cerrahi tedavisinde standart cerrahi tedavi olarak kullanılmaktadır.

Stres üriner inkontinans ya da üriner system disfonksiyonu olan kadınların %50 kadarında seksüel disfonksiyon görülmektedir (6). Pelvik taban yetersizliğinin düzeltilmesi ile cinsel fonksiyonlar düzelse de cerrahi ve operasyon materyalleri bazı hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Cinsel fonksiyonun tedavi öncesinde değerlendirilmesi gerekmektedir (7). Female Sexual Function Index (FSFI), bu amaçla kullanılan, son 4 haftadaki, uyarılma, cinsel istek, orgazm, lubrikasyon, cinsel doyum ve ağrıyı sorgulayan ve 19 sorudan oluşan bir formdur (8). Bu çalışmada FSFI kullanarak stres üriner inkontinansı olup tek başına TOT operasyonu planlanan hastalarda operasyon öncesi ve sonrası dönemde operasyonunun cinsel fonksiyona etkisini araştırmayı amaçladık.

ORCID IDs of the authors: S.P. 0000-0002-7501-2466, D.S.A. 0000-0002-7283-0930; Z.S. 0000-0002-2678-8989; A.B.B. 0000-0002-4307-7767.

¹Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Derya Sivri Aydın
E-mail: deryasivri@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 15.11.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Yöntemler

Çalışma prospektif olarak planlandı, 1 Ocak 2010 ve 1 Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Üroloji Kliniği'ne idrar kaçırma şikayeti ile başvuran veya başka nedenlerle başvurup sorgulama ve muayene sonrasında stres/mix inkontinans tesbit edilen, cinsel olarak aktif 151 hasta mevcut idi, ancak TOT operasyonuna ilaveten prolapsus operasyonu eklenen, peroperatif ve postoperatif komplikasyon gelişen 118 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Jinekolojik muayenesinde ayakta ya da jinekolojik pozisyonda öksürmek ya da ıkmakla üriner inkontinans saptanan ya da ürodinamik olarak stres ya da mix tip üriner inkontinansı bulunan ve sadece TOT operasyonu planlanan 33 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Hastalara operasyon öncesi ve operasyon sonrasında cinsel aktif olduktan en az 1 ay sonra FSFI skorlaması yapıldı.

Hastaların yaş, boy, kilo, sigara kullanımı, menopoza durumu, menopoza süresi, doğum sayısı, doğum şekli (vaginal doğum, sezaryen), iri fetus öyküsü, aylık ortalama gelirleri, eğitim durumları ve cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma olup olmadığı sorgulandı. Aylık ortalama gelirleri 500-1.000 TL, 100-1.500 TL ve 1.500 TL olarak, eğitim durumları hiç eğitimi olmayan, ilköğretim, ortaokul, lise ve üniversite olarak gruplara ayrıldı.

Cinsel işlevlerinin sorgulanmasına yönelik 19 sorudan oluşan FSFI formu operasyon öncesi ve sonrası dönemde (cinsel aktif olduktan en az 1 ay sonra) doldurtuldu. İndeksin içeriğinde; uyarılma, istek, kayganlaşma (yağlanma, ıslanma), doyum, orgazm ve ağrı olarak 6 alt bölüm bulunmaktadır. Her bir bölüm sıfırdan 5'e kadar puanlanmaktadır. Birinci ve 2. sorularda cinsel istek veya ilgi sıklığı ve seviyesi (puan: 1-5); 3-6. sorularda uyarılma sıklığı, seviyesi, emin olma durumu ve doyum (puan: 0-5); 7-10. sorularda lubrikasyon (kayganlaşma) sıklığı, zorluğu, cinsel ilişkide koruyabilme sıklığı ve zorluğu (puan: 0-5); 11-13. sorularda orgazm sıklığı, zorluğu ve doyum (puan: 0-5); 14-16. sorularda doyum, eşyle yakınlık oranı, cinsel ilişkide ve tüm cinsel yaşamında doyum seviyesi (puan: 0-1 ile 5); 17-19. sorularda ağrı veya rahatsızlık, vajinaya giriş sırasında ağrı, vajinaya girişi takiben ve girişte ve takiben ağrı seviyesi (puan: 0-5) değerlendirilmektedir. Ölçekten en yüksek 95 en düşük 4 puan alınmaktadır. Hesaplama alt bölümlerin ve tüm ölçeğin puanlamasını saptamak için düzenlenmiş ve istek için 0.6, uyarılma ve kayganlaşma için 0.3, orgazm, doyum ve ağrı için 0.4 katsayısı belirlenmiştir. Alt bölümlerin ortalamaları katsayılarla çarpılıp alınabilecek en yüksek puan 36, en düşük puan 2 olarak hesaplanmıştır (9). Çalışmaya dahil edilecek örneklem büyüklüğü El-Enen ve ark. (10) çalışmasına göre hesaplandı. Total FSFI farkı esas alındığında %80 power ve 0.05 α hata ile minimum sample size 6 olarak saptandı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences 15.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılan tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma minimum-maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar normal dağılım koşulları sağlandı ise Student-t Testi, ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way Anova testi ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whit-

ney U testi ile, ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik test koşulu sağlandığından Tukey testi ile yapıldı. Bağımlı grup karşılaştırmaları değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test sağlamadığında iki grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. $p < 0,05$ istatistiksel alfa anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 33 hastanın 20'si Kadın Doğum Servisi'nde, 13'ü Üroloji Servisi'nde opere edildi.

Hastaların yaş ortalaması $48,9 \pm 6$ yıl (35-63 yıl), gravidası $4,1 \pm 1,8$ (2-10), paritesi $2,3 \pm 0,8$ (1-4), ortalama BMI değeri $29,1 \pm 4,3$ (23-40) idi. Yüzde %39,4 (n=13) hasta menopoza ve ortalama menopoza süresi 6 yıldır, %75,8 (n=25) hasta normal doğum yapmıştı; doğum ağırlığının en fazla 4800 gr ve en az 1750 gr olduğu tespit edildi. Hastaların %27,3 (n=9)'ü sigara kullanıyordu, olguların %3'ünün hiç eğitimi yok, %75,8'i ilköğretim mezunu, %3'ü ortaokul mezunu, %15,2'si lise mezunu, %3'ü üniversite mezunu idi. Hastaların; %27,3'ü 500-1.000 TL, %36,4'ü 1.000-1.500 TL, %36,4'ü 1.500 TL üzerinde aylık geliri bulunmaktadır.

Cinsel ilişki sırasında operasyon öncesi %54,5 (n=18) hastada inkontinans mevcutken, operasyon sonrası sadece %6,1 (n=2) hastada inkontinans mevcuttu.

Hastalara operasyon öncesi ve sonrası uygulanan FSFI ölçeği sonuçları Tablo'da özetlenmiştir. Operasyon sonrasında, istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı, ağrı alt ölçeklerinin ortalama FSFI skorlarında saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ortalama FSFI skoru lubrikasyon alt ölçeği için operasyon öncesi $4,8 \pm 1,2$ iken operasyon sonrası $4,4 \pm 1,4$ idi. Lubrikasyondaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037$). Operasyon öncesi toplam FSFI ortalama skoru $25,9 \pm 5,3$ iken operasyon sonrası $24,5 \pm 5,9$ idi fakat azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,277$).

Hastalarda operasyon öncesi ve sonrası cinsel işlev bozukluğu oranı %42,4 (n=14) olarak bulundu. Operasyon öncesi cinsel işlev bozukluğu olan iki hasta operasyon sonrası düzelmisti ancak, operasyon öncesi cinsel işlev bozukluğu olmayan iki hastada cinsel işlev bozukluğu meydana geldiği için toplam puanlama değişmemiştir.

Operasyon öncesi FSFI toplam puanı ile parite arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($p=0,019$). Alt ölçeklerden uyarılma puanı doğum ağırlığının fazla olması ile pozitif yönde, cinsel başarı alt ölçeği puanı parite ile negatif yönde, ağrı en fazla doğum ağırlığının fazla olması ile pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki vardı (sırayla $p=0,043$, $p=0,016$, $p=0,017$). Tedavi öncesi FSFI alt grupları ile yaş, BMI, gravida, menopoza süresi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Operasyon öncesi FSFI toplam puanı ve istek, orgazm alt ölçeği eğitimi olmayan ve ilk-ortaokul mezunlarında, lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırayla $p=0,023$, $p=0,028$, $p=0,026$). Tedavi öncesi FSFI ölçeği toplam puanı ve uyarılma alt ölçeği puanlarında aylık gelir düzeyi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Aylık gelir düzeyi 1.500

Tablo 1. TOT operasyonu öncesi ve sonrası FSFI skorlarının değerlendirilmesi

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P=
	Ortalama±SD	Min-Maks	Ortalama±SD	Min-Maks	
İstek	3,4±1,1	1,2-6	3,2±1,2	1,2-6	0,14
Uyarılma	3,6±1,1	1,5-6	3,4±1,1	1,2-6	0,479
Lubrikasyon	4,8±1,2	1,5-6	4,4±1,4	1,8-6	0,037
Orgazm	4,6±1,1	1,2-6	4,3±1,3	1,2-6	0,09
Cinsel başarı	4,7±1,2	1,2-6	4,5±1,3	1,2-6	0,188
Ağrı	4,8±1,3	2,0-6	4,6±1,2	2,0-6	0,589
Toplam puan	25,9±5,3	11,7-35	24,5±5,9	8,6-34,2	0,277
SD: standart deviasyon; Min: minimum; Maks: maximum					

tl 'ten yüksek olan grubun toplam puanı, aylık geliri 1.000-1.500 tl olan gruba göre; uyarılma puanı aylık geliri 1.000-1.500 tl olan ve aylık geliri 500-1.000 tl olan gruba göre yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (sırayla $p=0,027$, $p=0,002$, $p=0,039$).

Operasyon öncesi FSFI alt gruplarının, doğum şekilleri, menopoz durumu ve cinsel ilişki sırasındaki inkontinans durumuyla aralarında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Operasyon sonrası FSFI toplam puanı ile istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı alt ölçek puanları yaş ve parite ile negatif yönde ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonrası yaşı ve paritenin; FSFI alt ölçeği lubrikasyon ve ağrı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Operasyon sonrası FSFI ölçeği toplam puanı ve istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı, ağrı alt ölçek puanları yaş, BMI, gravida ve menopoz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Operasyon sonrası FSFI toplam puanı ile istek ve orgazm alt ölçeği; eğitimi olmayan ve ilk-ortaokul mezunlarında, lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,015$; $p=0,022$) fakat uyarılma, lubrikasyon, cinsel başarı ve ağrı skorlarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Menopozda olanlarda FSFI toplam puanı ile istek, uyarılma ve cinsel başarı alt ölçeği menopozda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,046$, $p=0,001$, $p=0,008$) fakat lubrikasyon, orgazm ve ağrının alt ölçeğinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Operasyon sonrası cinsel ilişki sırasında üriner inkontinans olmayanların cinsel başarı alt ölçeği puanı üriner inkontinans olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,017$).

Operasyon sonrası FSFI toplam puanı ve alt ölçeklerinde hastaların aylık geliri, doğum şekli ve sigara kullamaları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu pelvik taban yetersizliğinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve varolan çalışmalar pelvik

taban bozukluğunun düzeltilmesi sonrası cinsel fonksiyonlarının da düzeldiği yönündedir ancak operasyonun ve kullanılan materyallerinin bazı hastalarda cinsel işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda cinsel fonksiyonların tedavi öncesinde değerlendirilmeleri gerekmektedir ve bu değerlendirme anket ve semptomların skorlanması ile etkili bir şekilde yapılabilir (9).

Üriner inkontinans ve kadın cinsel fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki uzun zamandır incelenmesine rağmen konu ile ilgili bazı noktalar hala netlik kazanmamıştır ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bu konuda yapılan araştırma sayısı fazladır; ama akademik açıdan sağlam, kanıta dayalı tıp yönünden değerli çalışma sayısı kısıtlıdır. Bunun en önemli nedeni her iki patolojinin de fizyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olması ve araştırmaların tüm boyutları yansıtmadaki güçlüğüdür. Öte yandan ölçülmesi zor olan bu kavramları değerlendirmek için kullanılan testlerin oluşturulmasındaki güçlük yadsınmaz. Çoğu kadın idrar kaçırma ve cinsel fonksiyon bozukluklarının konuşulmasından rahatsızlık duyduğu için sıklığı normalin altında kalmaktadır. Üriner inkontinans nedeniyle kadında özgüven kaybı, anksiyete ve cinsel istekte azalma olabilir (7).

Üriner inkontinans ve cinsel işlev bozukluğu birbiri ile ilişkili olmasına rağmen, inkontinans cerrahisinin cinsel işlev üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır (10-12).

İnkontinans cerrahisi sonrası cinsel fonksiyonlar iyileşebileceği gibi vajinal innervasyonun bozulmasına bağlı cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkiler olabileceği belirtilmiştir (13, 14).

Üriner inkontinansın kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu ve üriner inkontinansı olan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığının %26 ile %43 arasında olduğu bildirilmektedir (15). Ülkemizde kadınların %48,3'ünde cinsel disfonksiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda stres üriner inkontinansı olanlarda seksüel disfonksiyon %42,4 olarak tespit edilmiş olup bu oran operasyon sonrası değişmemiştir. Bu sonuç bize TOT operasyonunun cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemediğini düşündürmektedir.

Shaw'ın (16) yaptığı bir çalışmada idrar kaçırma ve alt üriner sistem şikâyetleri olan hastaların %46'sında cinsel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Barber ve ark. (17) kadınların %11 ile %77'sinin ilişki sırasında idrar kaçırdığı rapor edilmiştir. Yine Barber tarafından yapılan bir yayında ilişki sırasında en fazla idrar kaçırmanın stres

üriner inkontinans saptanan olgularda görüldüğü bildirilmiştir (18). Clark ve Romm (19) yaptıkları bir araştırmada olguların % 56'sının ilişki sırasında idrar kaçırdıklarını ve bunun cinsel hayatlarının olumsuz etkilendiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda cinsel ilişki sırasında operasyon öncesi literatürle uyumlu olarak %54,5 (n=18) hastada inkontinans mevcuttu, operasyon sonrası sadece %6,1 (n=2) hastada inkontinans mevcuttu.

Stress üriner inkontinansı tedavisinde midüretal sling operasyonları en sık kullanılan cerrahidir. Operasyon sonrasında cinsel fonksiyonlarda olumlu etki yaptığı gösterilmiştir fakat tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sling operasyonları komplikasyonu sonucu oluşan erozyon bu negatif etkide önemlidir. Ayrıca vajen ön duvarı kanlanma ve innervasyon bozulmasının orgazm bozukluğuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Vajen darlığı veya gevşekliğinin de cinsel disfonksiyona sebep olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Dursun ve ark. (20) TOT yapılan 96 kadını değerlendirmiştir. Bu çalışmada total FSFI skoru; uyarılma, istek, orgazm, lubrikasyon skorlarındaki artışta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır fakat ağrı ve tatmin skorlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır. Çalışmamızda operasyon sonrasında operasyon öncesine göre; istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı, ağrı alt ölçeklerinin ortalama FSFI skorlarında azalma izlendi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lubrikasyon alt ölçeği için saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum çalışmanın yapıldığı popülasyonun yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlanabilir.

Kadınların yaş grubu arttıkça cinsel istek, orgazm, uyarılma, lubrikasyon ve memnuniyette azalma olurken; cinsel ilişki sırasındaki ağrıda artma olmaktadır. Östrojen azalmasının disparoni, istek kaybı, cinsel aktivite sayısında azalma, genital duyarlılıkta azalma, orgazma ulaşmada zorluğa, testesteron azalmasının ise cinsel genital duyarlılık, uyarı, libido ve orgazma ulaşmada azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21). Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası FSFI ölçeği toplam puanı ve istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı alt ölçek puanları yaş ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi ve hastaların menopozda olanlarının FSFI ölçeği toplam puanı ve istek, uyarılma cinsel başarı alt ölçeği puanları menopozda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Tedavi sonrası FSFI ölçeği alt gruplarından lubrikasyon, orgazm ve ağrının hastaların menopoz durumlarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Multiparitenin cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi bildirilse de; parite ile kadın cinsel fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da rapor edilmiştir (22, 23). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi FSFI ölçeği toplam puanı ve cinsel başarı puanı, parite ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiliydi. Tedavi sonrası da FSFI ölçeği toplam puanı ve alt gruplarından istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı puanı parite ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişkiliydi.

Kadınların eğitim düzeyinin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi bilinen bir gerçektir. Çalışmada kadınların eğitim düzeyi ile FSFI ölçekleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir (24). Düşük eğitim düzeyleriyle seksüel problemlerin varlığının arttığı saptanmıştır (25). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tedavi öncesi FSFI ölçeği toplam puanı ve istek, orgazm alt ölçeği; eğitimi olmayan ve ilk-ortaokul mezunlarında, lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

Tedavi sonrası FSFI ölçeği toplam puanı ve istek, orgazm alt ölçeği; eğitimi olmayan ve ilk-ortaokul mezunlarında, lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

Sonuç

Stress üriner inkontinansı olan ve TOT operasyonu yapılan hastaların toplam FSFI skoru ile istek, uyarılma, orgazm, cinsel başarı ve ağrı skorlarında bir farklılık olmadığı sadece lubrikasyon alt ölçeği için istatistiksel bir azalma olduğunu saptadık. İleri yaş menopoz ve parite durumu da kadın cinsel fonksiyon bozukluğu için risk faktörleridir. Kadınların eğitim düzeyleri cinsel fonksiyonlarını etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada TOT operasyonu sonrası kadınlarda lubrikasyon azalması dışında istatistiksel olarak anlamlı bir cinsel fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Ancak bu konuda halen akademik açıdan sağlam, kanıta dayalı tıp yönünden değerli çalışma açığı bulunmaktadır, daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi'nden alınmıştır (Karar Tarihi: 29.05.2015; Karar No: 661).

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - D.S.A.; Tasarım - D.S.A., S.P.; Denetleme - S.P., D.S.A., Z.S., A.B.B.; Kaynaklar - S.P.; Malzemeler - S.P.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.P.; Analiz ve/veya Yorum - D.S.A., S.P.; Literatür taraması D.S.A., S.P.; Yazıyı Yazan - D.S.A., S.P., Z.S., A.B.B.; Eleştirel İnceleme - D.S.A., A.B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Training and Research Hospital (Approval Date: 29.05.2015; Approval No: 661).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - D.S.A.; Design - D.S.A., S.P.; Supervision - S.P., D.S.A., Z.S., A.B.B.; Resource - S.P.; Materials - S.P.; Data Collection and/or Processing - S.P.; Analysis and/or Interpretation - D.S.A., S.P.; Literature Search - D.S.A., S.P.; Writing - D.S.A., S.P., Z.S., A.B.B.; Critical Reviews - D.S.A., A.B.B.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

1. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Int Urogynecol J* 1990; 1: 45-58. [CrossRef]
2. Kişniççi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, et al. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; 730-47.

3. Berek JS. Novak's Gynecology. 14th Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2006.
4. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004; 93: 324-30. [\[CrossRef\]](#)
5. Delorme E. [Transobturator urethral suspension: Mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. *Prog Urol* 2001; 11: 1306-13. [Article in French]
6. Dalpiaz O, Kerschbaumer A, Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D, Bartsch G, et al. Female sexual dysfunction: A new urogynaecological research field. *BJU Int* 2008; 101: 717-21. [\[CrossRef\]](#)
7. Özdedeli K, Yüksel İ. Pelvik Taban Bozuklukları ve Kadın Cinsel Fonksiyon Bozukluğu. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Dergisi* 2014; 3: 73-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208. [\[CrossRef\]](#)
9. Leppert PC, Howard FM. Primary Care for Women, Quebecor/Kingsport, Philadelphia, 1997.
10. El-Enen MA, Ragb M, El Gamasy Ael-N, El-Ashry O, El-Sharaby M, Elbadawy A, et al. Sexual function among women with stress incontinence after using transobturator vaginal tape, and its correlation with patient's expectations. *BJU Int* 2009; 104: 1118-23. [\[CrossRef\]](#)
11. Koçak I, Okyay P, Dundar M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the West of Turkey: Prevalence, risk factors and impact on quality of life. *Eur Urol* 2005; 48: 634-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Ulchaker J, et al. Sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. *Urology* 2004; 63: 1153-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Elzevier HW, Venema PL, Lycklama á Nijeholt AA. Sexual function after tension-free vaginal tape (TVT) for stress incontinence: results of a mailed questionnaire. *Int Urogynecol J Pelvic Dysfunct* 2004; 15: 313-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Glavind K, Tetsche MS. Sexual function in women before and after suburethral sling operation for stress urinary incontinence: a retrospective questionnaire study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 965-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol* 2006; 175: 654-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Shaw C. A systematic review of the literature on the prevalence of the sexual impairment in women with urinary incontinence and the prevalence of urinary leakage during sexual activity. *Eur Urol* 2002; 42: 432-40. [\[CrossRef\]](#)
17. Barber MD, Dowsett SA, Mullen KJ, Viktrup L. The impact of stress urinary incontinence on sexual activity in women. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 225-32. [\[CrossRef\]](#)
18. Barber MD, Visco AG, Wyman JF, Fantl JA, Bump RC, Continence Program for Women Research Group. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 281-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Clark A, Romm J. Effect of urinary incontinence on sexual activity in women. *J Reprod Med* 1993; 38: 679-83.
20. Dursun M, Otuncemur A, Ozbek E, Cakir SS, Polat EC. Impact of the transobturator tape procedure on sexual function in women with stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 831-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Jennifer R, Berman MD, Irwin Goldstein MD. Female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 405-16. [\[CrossRef\]](#)
22. Lukacz ES, Whitcomb EL, Lawrence JM, Nager CW, Contreras R, Luber KM. Are sexual activity and satisfaction affected by pelvic floor disorders? Analysis of a community-based survey. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 751-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Çayan S, Akay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int* 2004; 72: 52-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Polat S, Aydın DS, Soyman Z, Boran AB. Evaluation of the Effect of Transobturator Tape Operation Used in Urinary Incontinence Therapy on Sexual Function. *İstanbul Med J* 2018; 19: 129-33.



Lenfadenopatili Çocuklarda Platelet İndeksleri ve Serum Laktat Dehidrogenaz Düzeyleri Malignite Ayırıcı Tanısında Kullanılabilir Mi?

Can Platelet Indices and Serum Lactate Dehydrogenase Levels be Used for the Differential Diagnosis of Malignancy in Children with Lymphadenopathies?

Zeynep Canan Özdemir¹, Aslı Deniz², Yeter Düzenli Kar¹, Hülya Özen³, Özcan Bör¹

Öz / Abstract

Amaç: Ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet dağılım genişliği (PDW) gibi platelet indekslerinin bazı kanser türlerinde ve inflamatuvar hastalıklarda tanısıl önemi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, reaktif lenf nodu hiperplazili ve lenfomalı çocuklarda platelet indeksleri ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri araştırılmıştır.

Yöntemler: Toplam 102 çocuk çalışmaya alındı. Ekim 2011 ile 2016 yılları arasında lenf nodu eksizyonu yapılan 72 çocuk hasta grubunu, 30 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Histopatolojik olarak 72 hastadan 50 (%69,4)'sine reaktif lenf nodu hiperplazisi, 22 (%30,5)'sine lenfoma tanısı konulmuştu. Lenfoma tanısı konulan hastaların 15(%68)'i Hodgkin lenfoma, 7 (%32)'si Non-Hodgkin lenfoma idi. Reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan hastalar ile lenfoma tanısı konulan hastalar arasında lökosit sayısı, MPV, PDW değerleri ve serum LDH düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p>0,05$, hepsi için). İki grubun serum LDH düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$, ikisi için).

Sonuç: Nedeni bilinmeyen lenfadenopatisi olan çocuklarda benign ve malign ayırımında platelet indeksleri ve serum LDH düzeyleri kullanışlı değildir. Hodgkin lenfoma gibi düşük dereceli tümörlerde serum LDH düzeyleri normal aralıkta kalabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfadenopati, reaktif, malign, platelet indeksi, laktat dehidrogenaz

Introduction: Platelet indices such as the mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) have been reported to have a diagnostic value in some cancer types and inflammatory diseases. In this study, the platelet indices and serum lactate dehydrogenase (LDH) levels were investigated in children with reactive lymph node hyperplasia and lymphoma.

Methods: In total, 102 children were enrolled in this study. Overall, 30 healthy children and 72 children, who had undergone excisional lymph node biopsy between October 2011 and 2016, were enrolled in this study. File records were retrospectively reviewed.

Results: Histopathologically, 50 (69.4%) of the 72 patients were diagnosed with reactive lymph node hyperplasia, and 22 (30.5%) were diagnosed with lymphoma. Of the cases diagnosed with lymphoma, 15 (68%) were those of Hodgkin's lymphoma and 7 (32%) were those of non-Hodgkin's lymphoma. There was no difference between the patients diagnosed with reactive lymph node hyperplasia and those with lymphoma in terms of leukocyte counts, MPV and PDW values, and serum LDH levels ($p>0.05$, for all). The serum LDH levels of both groups were statistically significantly higher than those of the control group ($p<0.001$, for both).

Conclusion: Platelet indices and serum LDH levels are not useful in the differentiation of malignant and non-malignant differentiation in children with unexplained lymphadenopathies. Serum LDH levels may remain within the normal range in low-grade tumors such as Hodgkin's lymphoma.

Keywords: Lymphadenopathy, reactive, malignant, platelet index, lactate dehydrogenase

ORCID IDs of the authors: Z.C.Ö. 0000-0002-9172-9627; A.D. 0000-0002-4785-3014; Y.D.K. 0000-0003-2917-7750; H.Ö. 0000-0003-4144-3732; Ö.B. 0000-0002-1662-3259.

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Zeynep Canan Özdemir
E-mail: efecanan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Lenfadenopatilerin en yaygın nedeni reaktif lenf nodu hiperplazileridir (1-3). Bu hastalar arasında malignite prevalansı düşük olsa da doktorlar ve hastalar için endişe verici bir durumdur. Etiyolojinin açıklanamadığı durumlarda birçok laboratuvar testi, görüntüleme yöntemleri ve doku biyopsisi yapılması gerekli olmaktadır (4).

Platelet volüm değerleri olan ortalama platelet hacmi (mean platelet volum, MPV) ve platelet dağılım genişliği (platelet distribution width, PDW) platelet fonksiyonu ve aktivitesi ile ilişkili olan ve kan sayımından kolay elde edilen parametrelerdir (5, 6). Malignitelerde ve inflamatuvar hastalıklarda platelet indekslerinin tanısıl değeri olduğu gösterilmiştir (7-11).

Laktat dehidrogenaz (LDH), en yüksek oranda karaciğer, kas doku, kalp ve böbrekte olmak üzere bütün dokularda bulunur. Hücre hasarının geliştiği herhangi bir durumda geçici yükselmeler oluşabilir (12). Lenfomalı hastalarda hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir (12).

Bu çalışmada, nedeni bilinmeyen lenfadenopatili çocuklarda malign ve non-malign ayırımında MPV ve PDW gibi platelet indeksleri ile serum LDH düzeylerinin kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Yöntemler

Ekim 2011 ile 2016 yılları arasında etyolojik neden saptanamayarak lenf nodu eksizyonu yapılan ve reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan çocuklar ile lenfoma tanısı konulan çocuklar çalışmaya alındı. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan kontrol amaçlı çocuk polikliniğine gelen 30 çocuk ile kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, lenf nodu eksizyonunun yapıldığı yer, klinik tanıları, patoloji sonuçları, kan sayımı sonuçları ve serum LDH düzeyleri kayıt edildi.

Kan örnekleri vakumlu tüpler kullanılarak antekubital venden alındı. Tüm çalışma gruplarında tam kan sayımı hematoloji laboratuvarında, LDH düzeyleri ise biyokimya laboratuvarında, kan örneklerinin alımını takiben 2 saat içerisinde çalışıldı. Tam kan sayımı için kan örneği etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı ve elektrik impedans yöntemi ile Beckman Coulter LH750 (Kraemer Blut. Brea, CA, USA) cihazında çalışıldı. LDH analizi için kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı ve 1500 g'de 15 dk santrifüj edilerek elde edilen serumda fotometrik yöntem ile Cobas C 702 (Roche, Germany) cihazında çalışıldı.

Reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulanlar ile lenfoma tanısı konulan hastaların ve kontrol grubunun beyaz küre, platelet sayısı,

MPV, PDW değerleri ve serum LDH düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 80558721/G-172 numarası ile 05.06.2017 tarihinde etik kurul onamı alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan tüm çocukların ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Hastaların niteliksel özellikleri tablolarda sayı (n) ve sıklık (%) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırmalarda median (ortanca) ve %25-75 aralığı kullanıldı. Grupların karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar Dunn's testi ile yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 72 hasta ve 30 sağlam çocuk çalışmaya alındı. Yetmiş iki hastadan 50 (%69,4)'sinde servikal, sekizinde (%11,1) submandibular, yedisinde (%9,7) supraklavikuler, dördünde (%5,5) aksiller, üçünde (%4,1) inguinal lenf nodu eksizyonu yapılmıştı. Elli hastaya (%69,4) reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konurken, 22 hastaya (%30,5) lenfoma tanısı konuldu. Kliniğe en sık başvuru yakınması 65 hastada (%90,2) boyunda, dört hastada (%5,6) koltuk altında, üç hastada (%4,2) kasıkta şişlik idi.

Reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan hastaların 18'i (%36) kız, 32'si (%64) erkek cinsiyette ve ortalanca yaşları 7,5 (6-10) yıl idi. Klinik tanılarına bakıldığında, 31 hastada (%62) tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, altı hastada (%12) tekrarlayan üst solunum enfeksiyonu ile birlikte adenotonsiller hipertrofi, üç hastada (%6) müdahaleyi gerektiren diş çürükleri vardı. İki hastada (%4) şişlik boyun orta hatta olduğu için ön tanıda tiroglossal kist gibi doğumsal malformasyon düşünülmüştü. Bir hastada (%2) klinik izlemelerinde sonradan poliartiküler juvenil romatoid artritis, bir hastada (%2) ise otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanısı konuldu. Aksiller lenf nodu biyopsisi yapılan üç hastada (%6) geçirilmiş akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı. Inguinal lenf nodu biyopsisi yapılan üç hastada (%6) ise konulmuş bir klinik tanı yoktu. Tablo 1'de reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan hastaların biyopsi öncesindeki klinik takip tanıları görülmektedir.

Lenfoma tanısı konulan hastaların 9'u (%41) kız, 13'ü (%59) erkek cinsiyette ve ortalanca yaşları 12,5 (7-13,5) yıl idi. Yirmi iki hasta-

Tablo 1. Reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan hastaların klinik takip tanıları

Klinik tanıları	Sayı	%
Geçirilmiş ÜSYE	31	62
Geçirilmiş ÜSYE +adenotonsiller hipertrofi*	6	12
Diş çürükleri	3	6
Doğumsal malformasyon	2	4
Akciğer enfeksiyonu	3	6
Poliartiküler juvenil romatoid artritis**	1	2
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom**	1	2
Tanımlanamayan	3	6
Toplam	50	100

ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu; *: Adenotonsiller hipertrofi tanısı kulak burun boğaz polikliniği tarafından konulmuş ve hastaların hepsine adenotonsillektomi yapılmıştır; **: Biyopsi sonrası klinik takiplerde tanı konulmuştur

Tablo 2. Reaktif lenf nodu hiperplazisi ve lenfoma tanısı konulan hastalar ile kontrol gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması

	Grup 1 n=22	Grup 2 n=50	Kontrol n=30	p
Cinsiyet (K/E)	9/13	18/32	15/15	>0,05
Yaş (yıl)	12,5 (7-13,5)	7,5 (6-10)	8,5 (6,7-10)	>0,05
Leukocyte (/10 ⁹ L)	8,60 (6,5-11,5)	7,81 (6,2-11,7)	7,4 (6,3-8,1)	>0,05
Platelet(x10 ⁹ L)	318 (201,0-436,0)	322 ^a (271,0-418,0)	264 ^a (208,0-319,0)	<0,05
MPV(fl)	8,0 (7,4-8,5)	7,8 (7,3-8,3)	8,1 (7,6-9,3)	>0,05
PDW(%)	16,6 (16,1-17,2)	16,70 (16,1-17,1)	16,4 (16,0-17,0)	>0,05
LDH(U/L)	458 ^b (324,50-782,0)	499 ^a (440,50-529,0)	259 ^{ab} (204,0-310,0)	<0,001

MPV: ortalama platelet hacmi; PDW: platelet dağılım genişliği; LDH: laktat dehidrogenaz
Referans değerler: MPV (7,5 - 11,5fl), PDW (%10-17,9), platelet sayısı (150 - 400 x 10⁹/L), LDH (220-500 U/L)

dan 15 (%68)'ine Hodgkin lenfoma, yedisine (%32) Non-Hodgkin lenfoma tanısı konulmuştu. Non-Hodgkin lenfoma tanısı konulan hastalardan üçü T hücreli, üçü B hücreli lenfoblastik lenfoma, biri foliküler lenfoma idi. Lenfomalı hastaların dördü Evre II, 12'si Evre III, altısı Evre IV hastalığa sahipti.

Kontrol grubunun 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkek, ortanca yaşı 8,5 (6,7-10) yıl idi ve hasta grupları ile arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Hasta grupları ile kontrol grupları arasında beyaz küre sayısı, MPV, PDW değerleri açısından farklılık yoktu ($p>0.05$, hepsi için). Reaktif lenf nodu hiperplazisi tanısı konulan hastaların platelet sayısı kontrol grubundan yüksekti ($p=0.018$). Hasta gruplarının LDH düzeyi kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$, her ikisi için). Ancak hasta grupları arasında LDH düzeyi açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Lenfadenopatiler lokal veya sistemik inflamasyona sekonder olarak, lenforetiküler malignite ve metastatik malin hastalıklara bağlı olarak veya otoimmün hastalıklar ve aşılama cevap olarak gelişebilir (13). Lenfadenopatili çocukların büyük kısmında altta yatan infeksiyöz veya benign nedenler vardır (14). Nedeni açıklanamayan lenfadenopatili hastalarda malignite riskini değerlendiren üç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde 238 hastadan 3'üne malignite tanısı konulduğu, diğerinde 80 hastadan hiçbirinde malignite tanısı konulmadığı, üçüncüsünde ise malignite prevalansının %1,1 olduğu bildirilmiştir (15-17). Bizim çalışmamızda lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar arasında malignite sıklığı %30,5 bulundu. Bizim çalışmamız bir prevalans çalışması olmadığı için bu konuda genelleme yapmak mümkün değildir. Bu sonucun kliniğimize malignite şüphesi yüksek hastaların gönderilmesinden kaynaklanmış olma ihtimali yüksektir.

Platelet indekslerinin kan sayımından kolaylıkla elde edilir olması ve bazı hastalık durumlarında bu parametrelerde bir takım değişikliklerin oluştuğunun keşfedilmesinden sonra bu konu üzerinde çalışmalar giderek yoğunlaşmıştır. Son yıllarda, platelet sayısı ve platelet indekslerinin kanserli hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği kabul görmeye başlamıştır.

Dolaşımdaki plateletlerin hacmi heterojendir. Yapıları ve metabolik aktiviteleri farklıdır. Sağlıklı kişilerde plateletlerin ortalama hacimleri 7,2-11,7 fl'dir (18, 19). MPV, megakaryositler tarafından belirlenir. Kanserli hastalarda birtakım sitokinlerin megakaryosit olgunlaşmasını artırarak genç ve daha büyük plateletlerin üretimini uyardığı öne sürülmüştür (20). Artmış MPV, artmış platelet çapı üretim hızının ve platelet aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılabilir. Endometrial, ovarian, kolorektal ve gastrik kanserlerde MPV'nin sağlıklı kontrol gruba göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

PDW, platelet dağılım hacmini gösterir. PDW'nin yükselmesi, dolaşımda anormal derecede küçük ve büyük plateletlerin olduğunu gösterir. PDW'nin over kanserlerinde sağlıklı kontrollerden yüksek, akciğer, meme ve malin adneksial tümörlerde ise düşük olduğu gösterilmiştir (22-24). Hematolojik malignitelerden akut lösemilerde MPV'nin kontrol grubu ile benzer olduğu, PDW'nin düşük olduğu, lenfoblastik lösemiler ile myeloblastik lösemiler arasında MPV ve PDW açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (25). Literatürde lenfadenopatili hastalarda platelet indekslerinin değerlendirildiği

bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda reaktif lenf nodu hiperplazisi olan hastalar, lenfoma hastaları ve sağlıklı kontroller arasında MPV ve PDW değerleri açısından farklılık saptayamadık. Laktat dehidrogenaz, glikolizin son basamağında pruvatin laktata indirgenmesinde ve glukoneogenez sırasında laktatın pruvata dönüştürülmesinde görev yapar (12). Solid tümörlerde, lösemilerde ve difüz lenfomalarda özellikle Burkitt lenfomada LDH düzeyinin arttığı bildirilmiştir (26-30).

Non-malign ve malign lenfadenopatilerin laboratuvar parametrelerinin araştırıldığı çalışmalarda, serum LDH düzeyinin ve lenf nodu çapının malign grupta non-malign gruptan yüksek olduğu gösterilmiştir (26-28). Ancak bu grupların sağlıklı kontroller ile karşılaştırması yapılmamış ve aradaki farklılığın ne düzeyde olduğu bildirilmemiştir (26-28). Yapılan bir çalışmada, Hodgkin lenfomalı olguların hiçbirinde LDH düzeylerinin normal sınırın üzerinde olmadığı, lenfomaların histolojik alt tipi açısından LDH düzeyinin bir değer taşımadığı, ancak hastalığın evresi ile LDH düzeyi arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca kemoterapiye cevaplı ve cevapsız olanlarda da serum LDH düzeyinin normal aralıklara gerilediği ve LDH düzeyleri açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (12). Çalışmamızın sonuçlarına göre lenfomalı hastalarda serum LDH düzeyleri kontrol grubundan yüksekti ancak reaktif lenf nodu hiperplazisi olan hastalar ile benzerdi. Hastalarımızın % 68 gibi büyük kısmının Hodgkin lenfoma hastası olması ve bu tümörlerin agresif olmamaları nedeni ile LDH düzeylerinin çok yükselmemiş olması muhtemeldir.

Bozlak ve ark. (26) çocuklarda servikal lenf adenopatilerin nedenlerini ve malinite için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında benign lenfadenopatisi olan çocukların yarısından fazlasında serum LDH düzeyinin normal aralığın üzerinde olduğunu göstermişlerdir. Serum LDH düzeylerinin diagnostik önemini araştırdığı bir çalışmada da LDH düzeyleri normalin 2 katından yüksek olan hastaların %60'ında benign, %36'sında malign nedenlerin olduğu, %5'inde etyolojik nedenin belirlenemediği bildirilmiştir (31). Çalışmamızda reaktif lenf nodu hiperplazisi olan hastaların LDH düzeylerinin normal değerlerin üzerinde bulunması bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile uyumakta olup, bu sonuç birçok lenfoproliferatif hastalıkta LDH'nin yükselmesi bilgisi ile açıklanabilir (32).

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları, nedeni açıklanamayan lenfadenopatilerde malignite ayırıcı tanısında platelet indekslerinin kullanışlı olmadığını, yükselmiş LDH düzeyinin lenfoma için spesifik bir bulgu olmadığını ve inflamatuvar olaylarda da LDH düzeylerinin yükselebileceğini gösterdi. Laktat dehidrogenaz, malignite şüphesinin olduğu durumlarda ölçülmelidir, ancak diğer tanısal testler ve klinik bulgular ile birlikte dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Çalışmamızın az sayıda hasta içermesi çalışmamızın kısıtlılığı olup daha fazla sayıda hastayı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik komite onayı alınmıştır. (Onay Tarihi: 05.06.2017; Onay Numarası: 80558721/G-172)

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.C.Ö., Ö.B.; Tasarım - Z.C.Ö., Ö.B.; Denetleme - Z.C.Ö.; Kaynaklar - Z.C.Ö., A.D., Y.D.K.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - A.D., Y.D.K., H.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - Z.C.Ö., Y.D.K., H.Ö.; Literatür taraması - Z.C.Ö., A.D., Y.D.K.; Yazıyı Yazan - Z.C.Ö., Ö.B.; Eleştirel İnceleme - Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Clinical Researches Center (Approval Date: June 5th, 2017; Approval No: 80558721/G-172).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the parents of the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - Z.C.Ö., Ö.B.; Design - Z.C.Ö., Ö.B.; Supervision - Z.C.Ö.; Resource - Z.C.Ö., A.D., Y.D.K.; Data Collection and/or Processing - A.D., Y.D.K., H.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Z.C.Ö., Y.D.K., H.Ö.; Literature Search - Z.C.Ö., A.D., Y.D.K.; Writing - Z.C.Ö., Ö.B.; Critical Reviews - Ö.B.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

- Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1,877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 240-4. [CrossRef]
- Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. *Natl Med J India* 2007; 20: 78-80.
- Darnal HK, Karim N, Kamini K, Angela K. The profile of lymphadenopathy in adults and children. *Med J Malaysia* 2005; 60: 590-8.
- Mohseni S, Shojaieard A, Khorgami A, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafoori A. Peripheral lymphadenopathy: Approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci* 2014; 39: 158-70.
- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58. [CrossRef]
- Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993; 7: 104-13. [CrossRef]
- Oncel M, Kiyici A, Oncel M, Sunam GS, Sahin E, Adam B. Evaluation of platelet indices in lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7599-602. [CrossRef]
- Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 572-81. [CrossRef]
- Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 334-41.
- Güneş A, Ece A, Şen V, Uluca Ü, Aktar F, Tan İ, et al. Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11337-41.
- Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1204-12. [CrossRef]
- Shamoon RP, Polus RK. Serum lactic dehydrogenase (LDH) activity in lymphomas: Prognostic significance and relationship to presentation, stage and histologic type. *Zanco J Med Sci* 2010; 14: 85-9.
- Matsumoto F, Itoh S, Ohba S, Yokoi H, Furukawa M, Ikeda K. Biopsy of cervical lymph node. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 71-4. [CrossRef]
- Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2103-10.
- Allhiser J, McKnight TA, Shank JC. Lymphadenopathy in a family practice. *J Fam Pract* 1981; 12: 27-32.
- Williamson HA Jr. Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases. *J Fam Pract* 1985; 20: 449-52.
- Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract* 1988; 27: 373-6.
- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res* 2011; 128: 358-60. [CrossRef]
- Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 175-8. [CrossRef]
- Coupland LA, Parish CR. Platelets, selectins, and the control of tumor metastasis. *Semin Oncol* 2014; 41: 422-34. [CrossRef]
- Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy Med J* 2017; 118: 153-5.
- Ma X, Wang Y, Sheng H, Tian W, Qi Z, Teng F, et al. Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 178-83. [CrossRef]
- Ozaksit G, Tokmak A, Kalkan H, Yesilyurt H. Value of the platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis of ovarian neoplasms in adolescents. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2037-41. [CrossRef]
- Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken EE, Oztosun B, Inan YO, Ercan T. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2409-12. [CrossRef]
- Alsweedan SA, Al-Shurman A, Mahmoud AS. Diagnostic value of platelet indices in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 953-5. [CrossRef]
- Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB, et al. Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 82: 81-7. [CrossRef]
- Oğuz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 549-61. [CrossRef]
- Yaris N, Çakır M, Sözen E, Cobanoğlu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 544-9. [CrossRef]
- García R1, Hernández JM, Caballero MD, González M, Galende J, del Cañizo MC, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1993; 68: 1227-31. [CrossRef]
- Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood* 1998; 92: 3562-8.
- Berthier S, Bertrand MR, Ghireghelli F, Bonnotte B, Besancenot JF, Lorce B. [Elevation of serum lactate dehydrogenase. Diagnostic, prognostic and evolutive values]. *Presse Med* 2002; 31: 107-12. [Article in French]
- Yadav C, Ahmad A, D'Souza B, Agarwal A, Nandini M, Ashok Prabhu K, et al. Serum Lactate Dehydrogenase in Non-Hodgkin's Lymphoma: A prognostic indicator. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 240-2. [CrossRef]

Cite this article as: Özdemir ZC, Deniz A, Kar YD, Özen H, Bör Ö. Can Platelet Indices and Serum Lactate Dehydrogenase Levels be Used for the Differential Diagnosis of Malignancy in Children with Lymphadenopathies? *Istanbul Med J* 2018; 134-7.



Comparison of culture, Real-time-PCR, ELISA, and histopathological examination methods for identification of *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori Tanısında Kültür, Real-Time-PCR, Elisa ve Histopatolojik İnceleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Salih Maçın¹ , Alpaslan Alp² , Burçin Şener² , Cenk Sökmensüer³ , Diclehan Orhan³ , Hasan Özen⁴ , Taylan Kav⁵ , Yakut Akyön²

Abstract / Öz

Introduction: There are several methods used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infections, and there is an increasing demand for the use of non-invasive, more rapid tests. The aim of the present study was to compare different diagnostic methods.

Methods: A total of 87 patients who had undergone esophagogastroduodenoscopy were included in the study. Biopsy samples obtained from these patients were used for culture, real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), and histopathological examination. Stool samples were also collected from these patients and were tested using the *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) kit. Histopathological examination was accepted as the gold standard test.

Results: *H. pylori* was identified by histological examination in 77/87 (87.5%) patients, whereas it was negative in 10/87 (12.5%) patients. Furthermore, positive results were obtained in 55 (63.2%), 71 (81.6%), and 77 (87.5%) patients using the culture method, HpSA analysis, and RT-PCR method, respectively. The sensitivity and specificity of culture, HpSA, and PCR tests were determined as 71.4% and 100%, 87% and 60%, and 97.4% and 80%, respectively. Antibiotic susceptibility tests were performed on 48 out of the 55 culture positive samples. Resistance to clarithromycin was found in 28 (58.3%), metronidazole in 14 (29.2%), and levofloxacin in 4 (8.3%) of the isolates. Resistance to amoxicillin and tetracycline was not observed.

Conclusion: There are currently several invasive and non-invasive diagnostic tests for the detection of *H. pylori* infections. Each test has some advantages and disadvantages. The diagnostic method of choice should be easy and applicable to all age groups.

Keywords: Antimicrobial resistance, diagnosis, *Helicobacter pylori*, methods, upper gastrointestinal bleeding

Amaç: *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İnvazif olmayan, daha hızlı testlerin kullanımı için artan bir talep vardır. Bu çalışmanın amacı farklı tanı yöntemlerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma özofagogastroduodenoskopi uygulanan 87 hastayı kapsamaktadır. Bu hastalardan alınan biyopsi örneklerinden kültür, Real-time PCR ve histopatolojik inceleme yapıldı. Ayrıca tüm hastalardan dışkı örnekleri de alınıp *H. pylori* dışkı antijen testi (HpSA) uygulandı. Histopatolojik inceleme altın standart test olarak kabul edildi.

Bulgular: Histopatolojik inceleme sonucu; 87 hastanın 77'si *H. pylori* pozitif (%87.5), 10'u ise (%12.5) negatif olarak belirlenmiştir. Kültür, HpSA ve Real-time PCR'nin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %71.4 ve %100, %87 ve %60, %97.4 ve % 80 olarak saptanmıştır. Kültür yöntemiyle pozitif saptanan 55 örneğin 48'inde antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmıştır. Klaritromisin direnci 28 (% 58.3), metronidazol direnci 14 (% 29.2) ve levofloksasin direnci 4 (% 8.3) izolatta saptandı. Hiçbir izolatta amoksisilin ve tetrasiklin direnci saptanmadı.

Sonuç: Günümüzde, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tanısında invazif olan ve invazif olmayan çeşitli tanı testleri kullanılmaktadır. Her testin bazı avantajları ve dezavantajları vardır. Seçilen tanı yöntemi, tüm yaş gruplarına kolaylıkla uygulanabilir olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, tanı, *Helicobacter pylori*, yöntemler, üst gastrointestinal kanama

ORCID IDs of the authors: S.M. 0000-0002-9202-4047; A.A. 0000-0001-7856-7590; B.S. 0000-0002-0724-3166; C.S. 0000-0001-7637-8745; D.O. 0000-0003-3637-5392; H.Ö. 0000-0002-9063-3893; T.K. 0000-0003-2879-7739; Y.A. 0000-0002-0919-5508.

This study was presented in XXXVII. Turkish Microbiology Congress (November 16-20, 2016, Antalya, Türkiye).

¹Department of Medical Microbiology, Selçuk University School of Medicine, Konya, Türkiye

²Department of Medical Microbiology, Hacettepe School Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

³Department of Medical Pathology, Hacettepe School of Medicine, Ankara, Türkiye

⁴Departments of Pediatrics, Gastroenterology Unit, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Türkiye

⁵Departments of Internal Medicine, Gastroenterology Unit, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Türkiye

Address for Correspondence

Yazışma Adresi:

Salih Maçın

E-mail: salihmacin@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 04.01.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 22.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Introduction

Helicobacter pylori is a common pathogen that colonizes the gastric epithelium with a high infection prevalence (1). *H. pylori* infection risk increases due to insufficiency of socio-economic conditions and inability to create healthy living conditions. Many gastrointestinal illnesses are associated with *H. pylori* such as gastritis, gastric and duodenal ulcer, and malignancies (2).

Gastroduodenal ulcers can cause gastrointestinal bleeding. *H. pylori* is detected in more than 70% of cases of gastric ulcer and 90% of cases of duodenal ulcer (3). Its eradication leads to a significant reduction in the incidence of recurrent upper gastrointestinal bleeding (4). Many conventional diagnostic methods fail to identify *H. pylori* especially in patients with upper gastrointestinal bleeding. However, some studies have shown that polymerase chain reaction (PCR)-based methods are more reliable than the other techniques for the diagnosis of cases with upper gastrointestinal bleeding (5).

The accurate detection of *H. pylori* is essential for the management and eradication of bacteria in related cases. The diagnosis is based on both invasive and non-invasive methods. Invasive diagnostic tests include endoscopy followed by histopathological examination of biopsy specimens, fast urease test, and direct identification of the microorganism using culture. Non-invasive methods comprise urea breath test, antibody detection using serology, and stool antigen test (6).

The aim of the current study was to compare invasive and non-invasive tests for the detection of *H. pylori* in patients with gastroduodenal disease. Antibiotic susceptibility test results were also evaluated for *H. pylori* strains.

Methods

Patients

The present study was planned retrospectively. Data included 87 patients who had been evaluated at Departments of Pediatric Gastroenterology and Internal Medicine, Hacettepe University School of Medicine. Biopsy specimens were obtained during esophago-gastroduodenoscopy. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Culture

Samples were inoculated onto brain heart infusion (BHI; Oxoid, England) agar containing 7% horse blood and antibiotics (10 mg/L vancomycin, 5 mg/L trimethoprim, 5 mg/L cefsulodin, and 5 mg/L amphotericin B). All samples were incubated at 35°C-37°C for 5-7 days under microaerobic conditions. Bacterial isolates were identified by Gram staining, colony morphology, and urease, catalase, and oxidase reactions (7).

Antibiotic Susceptibility Tests

Antibiotic susceptibility testing was performed using the gradient strip method. Amoxicillin, clarithromycin, tetracycline, levofloxacin, and metronidazole were tested. The identified strains were sub-cultured onto antibiotic-free 5% horse blood containing BHI agars and incubated at 35 °C for 3 days. Samples were inoculated onto Mueller-Hinton agar (Oxoid, England) containing 5% horse blood to perform antibiotic susceptibility testing. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines were used in order to evaluate the results (8). The *H. pylori* NCTC 11637 standard strain was used as the control strain.

Helicobacter pylori Stool Antigen (HpSA) Test

Stool samples obtained from the patients were stored at –20°C until use. Samples were tested for *H. pylori* antigen using the commercially available HpSA kit (GA Generic Assays GmbH, Germany). This is an indirect two-site immunoassay based on polyclonal antibodies, leading to qualitative determination of the antigen in stool samples.

Real-time (RT) PCR Method

DNA isolation was performed with MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit (Roche Applied Science, Germany) in automated MagNA Pure nucleic acid isolation instrument. RT-PCR was performed in capillary tubes in the LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics, Germany). Cycling conditions were denaturation at 95 °C for 10 min, followed by 40 cycles of amplification at 95°C for 10 s, 55°C for 10 s (with single acquisition of fluorescence), and 72°C for 15 s. Melting conditions were at 95°C for 10 s, 50 °C for 5 s, and 80°C for 0 s. Finally, a cooling step was applied at 40°C for 30 s (9).

Histopathological Examination

Two gastric biopsy specimens, one from the antrum and one from the corpus, were fixed in 10% formalin. Prepared sections (4 µm thickness) were placed on poly-L-lysine-coated adhesive microscope slides for immunohistochemical staining. All sections were first dewaxed (heating at 60°C in an autoclave) and then embedded in xylol for 10 min. Automatic immunohistochemical staining was performed using a Leica DS9800 system (New Castle, United Kingdom). Antigen retrieval was performed with citrate buffer (pH 6.0, 20 min, 95°C) for 10 min. Sections were incubated with *H. pylori* rabbit polyclonal antihuman antibody (215A-70; Cell Marque,

CA, USA) at a dilution of 1:100 for 1 h. A polymer detection kit (DS9800; New Castle, United Kingdom) was used to detect immunostaining. Sections were treated with diaminobenzidine as chromogen. *H. pylori*-infected tissues were used as positive controls. The primary antibody solutions were substituted with phosphate buffer solution in the negative staining controls.

Statistical Analysis

All the analysis was performed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). A p value ≤0.05 was considered statistically significant. Pearson correlation analysis was also conducted. P value was calculated using the McNemar test.

Results

The mean age of the patients was 17.8±10.6 years (min-max: 5-64 years), and 45 (51.7%) were men. Histopathological examination identified 77/87 (87.5%) patients as positive, whereas 10/87 (12.5%) patients were negative. Positive results were obtained in 55 (63.2%), 71 (81.6%), and 77 (87.5%) patients by the culture method, HpSA analysis, and PCR method, respectively (Table 1).

Histopathological examination results were accepted as the gold standard, and specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated for each method (Table 2). The specificity of culture was 100%, and sensitivity was 71.4%. The sensitivity and specificity of HpSA and RT-PCR tests were found as 87% and 60% and 97.4% and 80%, respectively (Table 3).

Histopathological examination results revealed that false-positive results were detected by HpSA in 5.6% (4/71) and by RT-PCR in 2.6% (2/77) of the patients. A higher rate of false-negative results was

Table 1. The evaluation of the diagnostic tests used for the detection of *H. pylori* in the study samples

Method	Positive samples (%)	Negative samples (%)	Total
Histopathology	77 (87.5)	10 (12.5)	87
Culture	55 (63.2)	32 (36.8)	87
HpSA	71 (81.6)	16 (18.4)	87
RT-PCR	77 (87.5)	10 (12.5)	87
HpSA: <i>Helicobacter pylori</i> stool antigen; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction			

Table 2. Comparison of the histopathology results with culture, HpSA, and RT-PCR results for the detection of *H. pylori* in the clinical specimens

	Culture (+)	Culture (–)	HpSA (+)	HpSA (–)	RT-PCR (+)	RT-PCR (–)
Histopathology positive (n: 77)	55	22	67	10	75	2
Histopathology negative (n: 10)	0	10	4	6	2	8
Total	55	32	71	16	77	10
HpSA: <i>Helicobacter pylori</i> stool antigen; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction						

Table 3. Comparison of the results of the *H. pylori* diagnostic methods when histopathology was considered as the gold standard

Method	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Culture	71.4	100	100	31.2
HpSA	87	60	94.4	37.5
RT-PCR	97.4	80	97.4	10.4

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; HpSA: *Helicobacter pylori* stool antigen; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction

Table 4. Correlation of *H. pylori* test results to histopathology results

Method	False-positive	False-negative	r ^a	P
Culture	0	22	0.472	<0.0001
HpSA	4	10	0.387	0.180
RT-PCR	2	2	0.774	<1

^aCorrelation is significant at the 0.01 level.

HpSA: *Helicobacter pylori* stool antigen; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction

Table 5. Detection of *H. pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding

Method	Positive samples (%)	Negative samples (%)	Total
Histopathology	20 (100)	0	20
Culture	14 (70)	6 (30)	20
HpSA	16 (80)	4 (20)	20
RT-PCR	20 (100)	0	20

HpSA: *Helicobacter pylori* stool antigen; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction

Table 6. Antimicrobial resistance of the tested *H. pylori* strains (n=48)

Antibiotics	Resistance, n (%)
Amoxicillin	0
Clarithromycin	28/48 (58.3%)
Levofloxacin	4/48 (8.3%)
Metronidazole	14/48 (29.2%)
Tetracycline	0

obtained with the culture method (22/32; 68.7%). Culture method, RT-PCR, and HpSA tests were found to correlate with the Pearson correlation analysis (Table 4).

In 20 patients who had upper gastrointestinal bleeding, *H. pylori* was detected in all patients by RT-PCR, detected in 14 patients by culture, and detected in 16 patients by HpSA (Table 5).

Antibiotic susceptibility tests were performed on 48 out of the 55 culture positive samples. Among 48 isolates, none of them were resistant to amoxicillin and tetracycline. Resistance to clarithromycin was found in 28 (58.3%), metronidazole in 14 (29.2%), and levofloxacin in 4 (8.3%) of the isolates (Table 6).

Discussion

Currently, several different tests for the diagnosis of *H. pylori* infections exist. Each test has both advantages and disadvantages. Several studies have examined the diagnostic performance of invasive and non-invasive methods (10, 11). However, these studies demonstrated a lack of agreement. Discrepancies in the diagnostic performance of different tests in different studies might be attributed to the selection of different methods as the gold standard.

Among various diagnostic methods, histopathological examination of endoscopic biopsy specimens provides more information about the degree of inflammation and associated pathology (12). It is also the most reliable test in the presence of upper gastrointestinal bleeding. Proton pump inhibitors should be stopped prior to gastroduodenoscopy, since they may decrease the sensitivity of the histopathological examination.

Routine cultivation is difficult to perform in microbiology laboratories, since it is time consuming and hard to maintain microaerophilic conditions. However, bacterial growth in cultures provides definitive diagnosis and also enables antibiotic susceptibility testing to guide specific treatment. Gisbert and Abraria (13) reported three studies with culture sensitivity of 45% and specificity of 98%. Aktepe et al. (14) reported that the sensitivity of the culture method is 61%, and specificity is 91%. In the present study, sensitivity was 71.4%, and specificity was 100% for culture. The low sensitivity and high specificity of the culture-based methods might be correlated with inappropriate biopsy site and inadequate specimens. However, culture-based methods enable specific antibiotic susceptibility testing of the strains, thus providing important data especially in populations with a high rate of drug resistance among *H. pylori* strains.

HpSA test, which has been introduced as a non-invasive diagnostic alternative, has the advantages of being relatively inexpensive, easy to perform, and can be used in pregnant women, children, and the elderly. It can easily be performed in routine laboratories as it does not require complicated laboratory facilities. In a Japanese study, the sensitivity and specificity of the HpSA test were 93.9% and 95.7%, respectively, when compared with histopathological examination (15). A study from Turkey reported the HpSA test sensitivity as 72% and specificity as 67% (14). In our study, sensitivity and specificity were 87% and 60%, respectively. There were four false-positive samples using the HpSA test. Two of these false-positive samples were negative using culture and RT-PCR. The two other samples were negative using histopathology and culture, but positive with RT-PCR method. Thus, this false-positive may be attributed to the lack of detection by histopathology that was considered as the gold standard.

The presence of *H. pylori* and specific antibiotic-resistant genes can be investigated by RT-PCR from gastric biopsy specimens. RT-PCR has a high sensitivity and specificity and can be used as a follow-up assessment after therapy (16). The contamination may occur during the DNA extraction step or the presence of inanimate microorganisms residual chromosomal DNA, and this may lead to false-positive results (17). In our study, biopsy PCR studies had a sensitivity of 97.4%, specificity of 80%, NPV

of 10.4%, and PPV of 97.4%. There were only two false-positive samples by RT-PCR. These two samples were also positive by HpSA test. Thus, obtaining positive results with two different methods provided strong information that this patient was infected with *H. pylori*, and the “false” false-positive evaluation in that specific case was attributed to choosing histopathology as the gold standard.

Many conventional *H. pylori* diagnostic methods show a significant decrease in their sensitivity in patients with upper gastrointestinal bleeding. However, in cases of upper gastrointestinal bleeding, PCR techniques and histopathological examination are more reliable than rapid urease test, HpSA test, or culture (5, 18). A Korean study that evaluated the patients with gastrointestinal bleeding (n=157) found that sensitivity and specificity were 92.5% and 96% for histopathological examination, 40% and 100% for culture, and 97% and 56% for serology. The HpSA method showed relatively high sensitivity, but cannot be recommended as the primary diagnostic method in the bleeding situation, because of its low specificity (19). In our study, *H. pylori* was correctly detected by RT-PCR and histopathological examination in 20 patients who had upper gastrointestinal bleeding, culture in 14, and HpSA in 16. The findings of the current study suggested that histopathological examination and RT-PCR assay were the most appropriate methods for the detection of *H. pylori* in patients with upper gastrointestinal bleeding.

Antibiotic susceptibility testing provides valuable information for choosing the right treatment. Resistance to metronidazole is reported to be between 15.9% and 77.9% (20, 21). In accordance with the literature, metronidazole resistance was 29.2% in the current study. Resistance to clarithromycin was reported to be 34% in Austria, 54.6% in Spain, and 30.1% in Turkey (22-24). Clarithromycin resistance was also found to be high (58.3%) in the present study. Resistance to amoxicillin and tetracycline is very rare. Agudo et al. (23) revealed no resistance to amoxicillin, rifampicin, and tetracycline. Vécsei et al. (20) reported tetracycline resistance as 0.9%; however, they did not report any amoxicillin resistance. In our study, no resistance to amoxicillin and tetracycline was found. The frequency of levofloxacin resistance is reported to be 5.9%-18.2% in Turkey, 22.1% in Italy, and 34.5% in China (25-28). In our study, levofloxacin resistance was also found to be compatible with previous studies from Turkey (8.3%).

Conclusion

There are a variety of tests available for the diagnosis of *H. pylori*. In cases where endoscopy could not be performed, non-invasive, simple, rapid, and practical HpSA test with acceptable results can be used to provide diagnosis and to monitor treatment. RT-PCR method has a high sensitivity and specificity in comparison with histopathological examination accepted as the gold standard. Both RT-PCR and histopathological examination are also reliable diagnostic methods in patients with upper gastrointestinal bleeding. When available, culture should be performed for antibiotic susceptibility tests, especially in the case of treatment failure. Thus, each laboratory should better establish its own diagnostic algorithm for the accurate and appropriate diagnosis of *H. pylori* infection in their patient population, according to their laboratory facilities and clinical setting.

Ethics Committee Approval: Since our study was retrospective and we compared the tests previously used for *Helicobacter pylori* in our hospital, no ethics committee approval was applied.

Informed Consent: Informed consent is not obtained due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.M., Y.A.; Design -S.M., A.A., B.Ş., Y.A.; Supervision - Y.A., B.Ş., H.Ö., T.K.; Materials - C.S., D.O., S.M.; Data Collection and/or Processing - A.A., B.Ş., C.S., D.O.; Analysis and/or Interpretation - S.M., Y.A.; Literature Review - S.M., B.Ş., Y.A.; Writing - S.M., A.A., B.Ş., C.S., D.O., H.O., T.K., Y.A.; Critical Review - A.A., B.Ş., Y.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Etik Komite Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğu ve hastanemizde daha önceden *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan testler karşılaştırıldığı için, etik komite onayı başvurusu yapılmamıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışma retrospektif veriler kullanılarak yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.M., Y.A.; Tasarım - S.M., A.A., B.Ş., Y.A.; Denetleme - Y.A., B.Ş., H.Ö., T.K.; Gereçler - C.S., D.O., S.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - A.A., B.Ş., C.S., D.O.; Analiz ve/veya Yorum - S.M., Y.A.; Literatur Taraması - S.M., B.Ş., Y.A.; Yazıyı Yazan - S.M., A.A., B.Ş., C.S., D.O., H.O., T.K., Y.A.; Eleştirel İnceleme - A.A., B.Ş., Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997; 42: 720-41.
- Peterson WL. Review article: *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 40-6. [CrossRef]
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festan HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 59-69
- Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 939-42. [CrossRef]
- Saez J, Belda S, Santibanez M, Rodriguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. J Clin Microbiol 2012; 50: 3233-7. [CrossRef]
- Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M, Crisogianni M, Guido M et al. Evaluation of stool antigen test PCR on oral samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter 2004; 9: 69-76. [CrossRef]
- Vibrios, Campylobacter, Helicobacter, and associated bacteria in Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 25th edition. Mc Graw Hill Companies, International Edition. 2010; 17, 235-43.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.
- Matsumura M, Hikiba Y, Ogura K, Togo G, Tsukuda I, Ushikawa K, et al. Rapid detection of mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter*

- pylori that confers resistance to clarithromycin treatment to the bacterium. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 691-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-41. [\[CrossRef\]](#)
 11. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-9. [\[CrossRef\]](#)
 12. Tepes B, Ferlan-Marolt V, Jutersek A, Kavcic B, Zaletel-Kragelj L. Interobserver agreement in the assessment of gastritis reversibility after *Helicobacter pylori* eradication. *Histopathology* 1999; 34: 124-33. [\[CrossRef\]](#)
 13. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848-63. [\[CrossRef\]](#)
 14. Aktepe OC, Çiftçi IH, Şafak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5172-6. [\[CrossRef\]](#)
 15. Ohkura R, Miwa H, Murai T, Nagahara A, Ohta K, Sato K, et al. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 49-53. [\[CrossRef\]](#)
 16. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3703-7. [\[CrossRef\]](#)
 17. He Q, Wang JP, Osato M, Lachman LB. Real-time quantitative PCR for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3720-8. [\[CrossRef\]](#)
 18. Grinó P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1254-8. [\[CrossRef\]](#)
 19. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2012; 17: 77-85. [\[CrossRef\]](#)
 20. Vécsei A, Kipet A, Innerhofer A, Graf U, Binder C, Gizci H, et al. Time trends of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria. *Helicobacter* 2010; 15: 214-20. [\[CrossRef\]](#)
 21. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388-96. [\[CrossRef\]](#)
 22. Mégraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84. [\[CrossRef\]](#)
 23. Agudo S, Alarcón T, Cibrelus L, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from Spanish children. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 88-92.
 24. Maçin S, Demir H, Özen H, Yüce A, Akyön Y. Determination of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns in pediatric gastroenterology patients: the Hacettepe experience. *Turk J Pediatr* 2015; 57: 254-7.
 25. Kantarceken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 141-5.
 26. Çağdaş U, Otağ F, Tezcan S, Sezgin O, Aslan G, Emekdaş G. [Detection of *Helicobacter pylori* and Antimicrobial Resistance in Gastric Biopsy Specimens]. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 398-409. [Article in Turkish]
 27. Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 363-5.
 28. Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2786-92. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Maçin S, Alp A, Şener B, Sökmensüer C, Orhan D, Özen H. Comparison of culture, Real- time-PCR, ELISA, and histopathological examination methods for identification of *Helicobacter pylori*. İstanbul Med J 2018; 19: 138-42.



Short-term Quality of Life after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

Sitoredüktif Cerrahi ile İntraperitoneal Sıcak Kemoterapinin Erken Dönem Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Özgül Düzgün¹, İnanç Şamil Sarıcı², Serkan Gökçay³

Introduction: Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have been increasingly performed in many advanced centers of our country. Short-term quality of life (QoL) after the CRS with HIPEC was investigated in Turkish population. The purpose of our study was to investigate the QoL in patients operated for peritoneal carcinomatosis (PC).

Methods: Retrospectively collected data from 42 consecutive patients, who had undergone CRS and HIPEC, and 92 abdominal malignancy patients after oncological surgery without CRS and HIPEC were selected in the study between 2012 and 2015. A Turkish version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire (QLQ-C30) was used at the 6th month following surgery for the QoL assessment. Statistical analysis was done with one sample t-test, and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: In total, 42 CRS+HIPEC patients were analyzed; of which, 30 (71.4%) were female and 12 (28.5%) were male. The median age was 52 years (range, 22-69). CRS with HIPEC was performed for colorectal carcinoma in 15 patients (35.7%), ovarian cancer in 12 patients (28.5%), gastric cancer in 6 patients (14.2%), pseudomixoma peritonei in 3 patients (7.1%), sarcoma in 3 patients (7.1%), and mesenchymal tumor in 3 patients (7.1%). The median intraoperative peritoneal carcinomatosis index score was 15 (6-29), whereas the completeness of the cytoreductive score was 0 and 1. The median follow-up period for all patients was 12 months (range, 6-22 months). The functional and symptom scores were equal between the CRS with HIPEC and without CRS+HIPEC cancer patients ($p > 0.05$).

Conclusion: Short-term QoL after the CRS with HIPEC patients and without the CRS+HIPEC oncologic patients is found to be similar in Turkish population.

Keywords: Cytoreductive surgery (CRS), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), Turkish population, quality of life (QoL)

Amaç: Sitoredüktif cerrahi (CRS) ile birlikte hipertermik intraperitoneal sıcak kemoterapi (HIPEC) ülkemizde ileri merkezlerde son yıllarda giderek artan sıklıkla yapılmaktadır. Çalışmamızın amacı peritoneal karzinomatosis (PK) teşhisiyle ameliyat edilen hastaların hayat kalitesi (QoL) değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışmamızda 2012-2015 yılları arasında PK tanısıyla SRC+HIPEC yapılan 42 hastanın ameliyat sonrası hayat kaliteleri ile SRC+HIPEC olmaksızın onkolojik cerrahi sonrası takip edilen 92 hastanın hayat kaliteleri karşılaştırıldı. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından hazırlanan QLQ-C30 soruları tüm hastalarımıza ameliyat sonrası 6. ayda uygulandı ve her iki grup karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz one sample t-test ile yapılarak, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 42 hastanın 30'u (%71.4) bayan, 12'si (%28.5) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 52 (range, 69-22) idi. PK orijinleri 15 hastada (%35.7) kolorektal malignite, 12 hastada (%28.5) over kanseri, 6 hastada (%14.2) mide malignitesi, 3 hastada (%7.1) pseudomiksoma peritonei, 3 hastada (%7.1) sarkom ve 3 hastada (%7.1) da mezenkimal tümör olarak bulundu. Ortalama intraoperatif peritoneal karzinomatöz indeksi (PCI) 15 (range 6-29) olarak bulundu. Rezeksiyon tamlik skoru (CCS) 0 ve 1 olarak bulundu. Tüm hastalarda ortalama takip süresi 12 ay (range 2-26) idi. Her iki grup arasında fonksiyonel ve semptom skorları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: SRC+HIPEC olmaksızın onkolojik cerrahi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında, PK sebebiyle SRC+HIPEC yapılan olguların kısa dönemde yaşam kalitelerinin (QoL) benzer olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sitoredüktif cerrahi (CRS), Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC), Turkish population, Yaşam kalitesi (QoL)

This study was presented 20th National Surgery Congress (April 13-17, 2016, Antalya, Türkiye)

¹Department of Oncological Surgery, Çukurova University School of Medicine, Adana, Türkiye

²Department of General Surgery, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

³Department of Medical Oncology, Çukurova Üniversitesi School of Medicine, Adana, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
İnanç Şamil Sarıcı
E-mail: issarici2015@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 28.03.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 23.11.2017

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbulipidergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Introduction

Peritoneal carcinomatosis (PC) which is called advanced stage of abdominal cancer continues to be a problem that not fully solved at the present time. Due to both medical cost burdens and inferior treatment results of oncologic diseases with palliative chemo-radiotherapy or supportive care in advance, in 1989 Sugarbaker et al. (1) presented cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) as a stunning method for appropriate patients with PC. Initially, this technique had excessive treatment-related morbidity and mortality with a major concern. However, completion of learning curve in the experienced centers resulted an overall decrease in postoperative morbidity and mortality, as shown in the recent studies (2, 3).

Regardless of enhanced survival with admissible morbidity and mortality of surgery, quality of life (QoL) in patients with PC is still controversial. Due to broad resection and possible chemotherapy toxicity, changes in QoL patients with CRS and HIPEC could be more than simple surgery.

These studies were performed in Western and Asian population; nevertheless, have not been applied in Turkish population. Thus, in the present study, we aimed to share out QoL results of our

PC patients with CRS and HIPEC with comparison the oncologic patients operated only without CRS and HIPEC.

Methods

Prospectively collected data of 42 PC patients who had undergone CRS and HIPEC in Department of Surgical Oncology, Çukurova University School of Medicine, between

December 2012 and May 2015, were analyzed. Preoperative evaluation was made with thoraco-abdominal computerized tomography (CT) and positron emission tomography (PET)-CT. Patients were chosen as candidates for CRS and HIPEC in multi-disciplinary oncology meeting aiming a complete cytoreduction. For comparison, 92 abdominal malignancy patients after oncological surgery without CRS and HIPEC were selected randomly in our oncology clinic. Ethic Committee approval was approved by the Institutional Review Board of the Cukurova University for this study (CUM 2015-48-28). Informed consent was obtained from each patient.

Intraoperatively spreading of tumour was evaluated by the PC index (PCI) (4). Residual tumor presence after cytoreduction was reevaluated with residual completeness scoring (CCS) (5). Mitomycin C and cisplatin were used according to the primary origin of the tumor. Chemotherapeutic drug selection and preparation were done by the clinical oncology experts. After CRS, four intrabdominal drainage catheters were inserted into the abdomen, and HIPEC was administered for 60 minutes (range, 30-60).

The Turkish form of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 which was confirmed previously by Hoopman et al. (6) was selected for QoL. All questionnaires were administered by clinical oncologists. Functional measurement (physical, role, cognitive, emotional, social), symptom degree (fatigue, pain, dyspnea, loss of appetite, sleeping, diarrhea, constipation, nausea or vomiting, and financial problems), and global health status were measured in all patients. Scoring was ranged between 0 and 100 (7).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). The mean QoL scores were calculated in both groups and compared by using one-sample t-test. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Forty-two patients with CRS and HIPEC with 92 oncologic patients operated without CRS and HIPEC were compared. Of the 42 patients with PC, 30 patients (71.4%) were female and 12 (28.5%) were male. The median age was 52 years (range, 22-69). No significant difference was observed according to the demographics of the two groups (Table1).

CRS with HIPEC were performed for colorectal carcinoma in 15 patients (35.7%), ovarian cancer in 12 patients (28.5%), gastric cancer in 6 patients (14.2%), pseudomixoma peritonei in 3 patients (7.1%), sarcoma in 3 patients (7.1%), and mesenchymal tumor in 3 patients (7.1%). The median intraoperative peritoneal carcinomatosis index (PCI) score was 15 (6-29) while the completeness of cytoreductive score (CCS) was 0 and 1. The median follow-up pe-

Table 1. Demographics of patients, comorbidity and the primary tumor

Variables	CRS+HIPEC patients N=42	Oncology patients operated without CRS+HIPEC N=92
Gender (M/F)	42(12/30)	92 (31/61)
Age (year)	52 (22-69)	58(25-72)
BMI (kg/m ²)	21.1±4.2	22.2±3.5
Education N (%)		
Primary	4 (9.5 %)	8 (8.7 %)
High School	12 (28.5%)	27 (29.3 %)
University	26 (62 %)	52 (56.5 %)
Comorbidities N		
Hypertension	12	14
Diabetes mellitus	7	17
Asthma	3	5
Cardiovascular disease	1	6
Primary tumor N (%)		
Colorectal	15(35.7%)	44(47.8%)
Ovarian	12(28.5%)	30(32.6%)
Gastric	6(14.2%)	15 (16.3 %)
Pseudomyxoma peritonei	3 (7.2 %)	-
Sarcoma	3 (7.2 %)	3 (3.2 %)
Mesenchimal tumor	3 (7.2 %)	-

*CRS: cytoreductive surgery; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; BMI: body mass index

riod for all patients was 12 months (range, 6 - 22). Functional and symptom scores were equal between CRS with HIPEC and without CRS+HIPEC cancer patients ($p>0.05$). The ECOG performance status of all patients was 0 or 1.

Without PC group included colorectal carcinoma in 44 patients (47.8%), ovarian cancer in 30 patients (32.6%), gastric carcinoma in 15 patients (16.3%), and sarcomas in 3 patients (3.2%).

The median duration of operation for CRS and HIPEC was 480 minutes (range, 310-565) and that for without CRS and HIPEC group was 110minutes (range, 80-160) ($p<0.001$). The median PCI was 15 (range, 6-29). There were 39 patients in CCS 0 and 3 patients in CCS 1. The median admission in intensive care unit (ICU) was 1 day (range, 0-12). Median length of hospital stay was 13 days (range, 7-28).

The EORTC-QLQ-C30 scores of patients after CRS and HIPEC compared with patients without CRS and HIPEC are demonstrated in Table 2. There were no difference between the groups of EORTC-QLQ-C30 scores.

Discussion

CRS and HIPEC enhanced survival of patients with peritoneal dissemination of cancer (1-3). Despite improved survival and admissible morbidity and mortality of the surgery, QoL for the patients undergoing CRS and HIPEC is still controversial. In spite of there

Table 2. Comparison of EORTC QLQ C-30 scores in patients with CRS and HIPEC and oncology patients operated without CRS and HIPEC

EORTC QLQ-C30 parameters	CRS+HIPEC patients (N=42)	Oncology patients operated without CRS+HIPEC (N=92)	P
Physical functioning	78(70-87)	84 (75-90)	0.524
Role functioning	81(76-91)	85 (79-93)	0.406
Cognitive functioning	87(81-94)	89 (85-96)	0.305
Emotional functioning	82(75-88)	84 (73-90)	0.555
Social functioning	81(75-90)	82 (75-90)	0.465
Global quality of life	65(57-79)	68 (55-82)	0.343
Fatigue	14(10-22)	16 (11-25)	0.245
Pain	15(6-24)	16 (7-25)	0.324
Nausea and vomiting	8(2-15)	9 (1-17)	0.405
Dyspnea	10(3-17)	9 (2-17)	0.325
Insomnia	19(8-28)	17 (8-26)	0.308
Appetite loss	10(2-18)	9 (3-17)	0.243
Constipation	15(6-22)	13 (5-21)	0.543
Diarrhea	9 (3-15)	8(2-17)	0.550
Financial problems	23(11-35)	24 (11-37)	0.605
*CRS: cytoreductive surgery; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; EORTC QLQ-C30: European Organization for research and treatment of cancer quality of life			

have been many articles with respect to QoL scoring calculated for patients with CRS and HIPEC, there is no information about these scores in Turkish PC patients. To our knowledge, this is the first study from a Turkish university hospital referral oncology unit that assesses QoL outcomes who undergone CRS with HIPEC.

There have been recent publications in the literature about EORTC QLQ C-30 to assess the QoL for PC patients. Schmidt et al. (8) evaluated the QoL of patients who underwent CRS combined with HIPEC, and found that QoL is associated with an increased morbidity and mortality according to the difficulty of surgery. On the other hand, in the study of Alves et al. (9) applied EORTC QLQ C-30 questionnaire to their PC patients who undergone CRS with HIPEC. The authors found an improvement in QoL at one year following the procedure. Furthermore, Tan et al. (10) compared CRS plus HIPEC patients with their cancer free patients. They found cognitive functioning scores and fatigue scores better in their CRS+HIPEC patients.

In the present study, the Turkish version of EORTC QLQ C-30 was evaluated between PC patients with CRS and HIPEC and patients without CRS and HIPEC, 6 months after surgery, and no significant difference was found between two groups. However, our study have some limitations. First one is its retrospective design. Lack of the patients basic QoL scores for reference values after CRS and HIPEC is the second limitation. Third limitation is the variety of primary cancer origins. Compared to the population of oncology patients operated without CRS and HIPEC in our center, those patients that underwent CRS and HIPEC had similar scores in global health, physical functioning, emotional functioning and social functioning.

Developing hospital care, advances in ICU for postoperative patient care, and a significant increase in the numbers of specialized oncology units in private sector as well as in the state hospitals can

be the reason of no difference of QoL. On the other hand, successful tumor free surgery, lack of serious morbidity, adequate enteral nutrition, achievement of longer disease-free survival and rapid return to normal life of the oncology patients are important factors affecting QoL. This is likely due to the fact that many of the patients after cancer surgery in Turkey starting to take chemotherapy in this period, quick return to their normal economic, social and physical lives that can be explained why scores are better in both CRS and HIPEC and without CRS and HIPEC groups.

Conclusion

Short term QoL after CRS with HIPEC and oncology patients operated without CRS and HIPEC seems to be equal in our Turkish population.

Ethics Committee Approval: Ethic Committee approval was received by the Institutional Review Board of the Çukurova University for this study (CUM 2015-48-28).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients who participated in this study

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - Ö.D. İ.Ş.S.; Design - İ.Ş.S, Ö.D., S.G.; Supervision İ.Ş.S.; Resource - Ö.D., S.G. Materials - Ö.D., S.G.; Data Collection and/or Processing - Ö.D., S.G.; Analysis and/or Interpretation - İ.Ş.S., Ö.D.; Literature Search - İ.Ş.S, Ö.D; Writing - İ.Ş.S., Ö.D.; Critical Reviews - İ.Ş.S., Ö.D.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Çukurova Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan alınmıştır (CUM 2015-48-28).

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.D., İ.Ş.S.; Tasarım - İ.Ş.S., Ö.D., S.G.; Denetleme - İ.Ş.S.; Kaynaklar - Ö.D., S.G.; Malzemeler - Ö.D., S.G.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - Ö.D., S.G.; Analiz ve/veya Yorum - İ.Ş.S., Ö.D.; Literatür taraması - İ.Ş.S., Ö.D.; Yazıyı Yazan - İ.Ş.S., Ö.D.; Eleştirel İnceleme - İ.Ş.S., Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

References

1. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 83-97.
2. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; 249: 900-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Wilson KA, Dowling AJ, Abdolell M, Tannock IF. Perception of quality of life by patients, partners and treating physicians. *Qual Life Res* 2000; 9: 1041-52. [\[CrossRef\]](#)
4. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49-58.
5. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008; 98: 263-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Hoopman R, Muller MJ, Terwee CB, Aaronson NK. Translation and validation of the EORTC QLQ-C30 for use among Turkish and Moroccan ethnic minority cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1839-47. [\[CrossRef\]](#)
7. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2nd Ed., Brussels: In: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 1999.
8. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31: 53-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1156-61. [\[CrossRef\]](#)
10. Tan WJ, Wong JF, Chia CS, Tan GH, Soo KC, Teo MC. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an Asian perspective. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4219-23. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Düzgün Ö, Sarıcı İŞ, Gökçay S. Short-term Quality of Life after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *İstanbul Med J* 2018; 19: 143-6.



Is there Any Difference between the Patients with Primary Endometriomas and those with Recurrent Endometriomas?

Reküren Endometriyoma Nedeniyle Opere Olan Hastalar ile İlk Kez Opere Olan Hastalar Arasında Herhangi Bir Fark Var mıdır?

Hale Göksever Çelik¹ , Engin Çelik² , Gökçe Turan¹ , İbrahim Polat¹

Abstract / Öz

Introduction: Repeated surgery for recurrent endometriomas is harmful to the ovarian reserve. The aim of the study was to identify predictive factors determining recurrence of endometriomas based on demographic and clinical characteristics.

Methods: A total of 151 patients who underwent surgery for endometriomas between May 2014 and May 2016 were included in this retrospective cohort study. The patients were grouped according to the presence of recurrent surgery for endometriomas and compared based on demographic and clinical characteristics.

Results: A total of 8 patients had repeated surgery for recurrent endometriomas. The patients with recurrent endometriomas had larger cysts and higher cancer antigen-125 levels. There is no statistically significant difference between patients who underwent surgical treatment primarily or secondarily.

Conclusion: There was no significant difference found in patients who underwent primary or secondary surgery for endometriomas according to demographic and clinical characteristics. It was found that it is not possible to predict the patients in whom endometriomas will recur. Therefore, excision of the cyst in the first surgery should be carefully performed to minimize the ovarian damage and delay recurrence.

Keywords: Endometrioma, recurrence, laparoscopy, ovarian damage

Amaç: Reküren endometriyoma nedeniyle tekrarlayan cerrahi, over rezervine zarar vermektedir. Çalışmamızın amacı, endometriyoması olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine bakarak rekürsini öngören bir belirteç olup olmadığını tanımlamaktır.

Yöntemler: Mayıs 2014 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında endometriyoma nedeniyle kliniğimizde opere edilmiş 151 hasta bu retrospektif kohort çalışmaya dahil edildi. Hastalar önceden endometriyoma nedeniyle opere olup olmamalarına göre gruplandırıldı ve demografik ve klinik özelliklerine bakılarak karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Populasyonda 8 hasta ikinci kez endometriyoma endikasyonu ile opere edilmekteydi. Reküren endometriyoması olan hastalar, ilk kez opere olan hastalara göre daha büyük boyutlu kistlere sahipti ve kanser antijeni-125 (CA125) değerleri daha yüksekti. Demografik ve klinik özellikler bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Primer ve sekonder endometriyoma cerrahisi geçiren hastalar arasında demografik ve klinik özellikler bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hangi hastada endometriyomanın nüksedeceğini öngörmek mümkün gözükmemektedir. Dolayısıyla endometriyoma nedeniyle opere olan hastalarda overyan hasarını önlemek ve rekürsini azaltmak için ilk cerrahi dikkatlice yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyoma, rekürs, laparoskopi, over hasarı

ORCID IDs of the all authors: H.G.Ç. 0000-0002-5162-3262; E.Ç. 0000-0001-7646-6091; G.T. 0000-0002-2443-1927; İ.P. 0000-0001-9434-3976.

This Study was presented in 7th National Reproductive Endocrinology and Infertility Congress (November 17-20, 2016, Antalya, Türkiye)

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University, Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

²Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Hale Göksever Çelik
E-mail: hgoksever@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 07.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Introduction

Endometriosis is the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity affecting mostly women of reproductive age and is encountered in 10%-15% of women during their reproductive age. This disease is usually manifested by dysmenorrhea (62.2%), infertility (14%), and chronic pelvic pain (13.3%) (1).

Endometriosis can be divided into three types: superficial endometriosis, deep endometriosis, and ovarian endometriosis called endometrioma. Endometrioma is the formation of the cyst containing chocolate-colored content and is encountered in 17%-44% of patients with endometriosis. It is hypothesized that endometriomas arise as coelemic metaplasia of the ovarian epithelium or invaginations of the inverted ovarian cortex after implantation of the endometriotic foci on the ovarian surface (2).

There is no consensus about definitive treatment of endometriomas to relieve pain, optimize fertility, and delay recurrence. At present, the optimal treatment is the surgical excision of the ovarian endometriomas. Fenestration or aspiration of endometriomas is considered an alternative to minimize damage to the ovarian reserve (3). Although laparoscopic excision of the entire cyst wall is believed to be more effective than excision by laparotomy, ovarian injury is inevitable in laparoscopic surgery (4). Characteristics of the cyst, surgical method, and experience of the surgeon affect the ovarian damage, particularly in repeated operations for recurrent endometriomas (5).

Endometriomas tend to recur after the operation, and repeated surgery for recurrent endometriomas is harmful to the ovarian reserve. Guo (6) reported that the recurrence rate was 21.5% and 40%-50% at 2 and 5 years, respectively, after primary surgery. Repeated surgery for these recurrent cysts is harmful to the ovarian reserve, especially because of dense adhesions. There is a debate

about the postoperative medical suppression of ovulation with oral contraceptives, danazol, or gonadotropin-releasing hormone agonists to prevent recurrence (7).

We aimed to identify whether there is a predictive factor for determining the correlation between the recurrence of endometriomas and demographic and clinical characteristics.

Methods

A total of 151 patients who underwent surgery for endometriomas between May 2014 and May 2016 were included in this retrospective cohort study. Inclusion criteria were as follows: (1) the presence of endometrioma with a diameter of at least 2 cm, (2) reproductive age (18-45 years) with regular menstrual cycles, and (3) absence of any endocrine disease. Exclusion criteria were as follows: (1) high levels of follicle-stimulating hormone compatible with postmenopausal period and (2) any suspicion of malignant ovarian disease. Clinical and demographic characteristics, including age, gravidity parity, the complaint of the patient on admission, cyst size, serum cancer antigen-125 (CA 125) level, surgical characteristics, such as the presence of adhesion, and laterality of the endometrioma were obtained from the patients' medical records. Details such as surgical method (laparoscopy or laparotomy, cystectomy, oophorectomy, or hysterectomy), postoperative medications, and recurrence time were obtained from the medical reports of the patients. The operative findings at the first operation in recurrent cases could not be compared with the findings at the second operation. Because the first operation in most patients had been done in other clinics, the information about the findings during the operation was not available.

The recurrence was described as the occurrence of endometriomas sized at least 2 cm. The recurrence time was defined as the time from the primary surgery in years. Oral contraceptives had been generally preferred as postoperative medication to suppress ovulation. All the cystectomies were performed under general anesthesia by the experienced surgeons. The laparoscopic surgery was preferred and performed as follows. After establishment of pneumoperitoneum using the Verres needle through a 10 mm subumbilical vertical incision, a 10 mm laparoscope was inserted. Then, two to three additional 5 mm trocars were suprapubically placed to introduce ancillary instruments. At entrance to the abdomen pelvis, abdomen, and the surface of the cyst and ovaries were assessed for any suspicious sign of malignancy. The cleavage plane was identified at first, and the cyst wall was stripped off the ovary by traction and countertraction by two atraumatic grasping forceps. Bipolar electrocoagulation was occasionally applied for hemostasis on the ovarian parenchyma with caution not to damage ovarian reserve. The cyst wall was removed from the abdomen by means of an endobag. If the oophorectomy was performed, the utero-ovarian ligament and the infundibulopelvic ligament were ligated, and the ovary was removed. The laparotomy was performed in the appropriate anatomic planes. The postoperative pathological examinations confirmed that the cysts were endometriomas.

Our study was designed as a retrospective cohort study and conducted according to the guidelines of the Helsinki Declaration. There was no ethical approval required because we collected data of the patients from the records in the archive, and we did not

document any personal information. Furthermore, in our hospital, informed consent is taken from every patient concerning the medical information which may be used in scientific publications. The possibility of receiving subsequent phone calls to ascertain follow up is also stated in this informed consent, which has been signed by all participating women.

Statistical Analysis

Data are given as mean $\pm$ standard deviation for normally distributed continuous variables and as frequencies for categorical variables. Relevant parameters were separately examined using chi-square test or independent samples t-test, depending on the parameter type and its relationship with the delivery method. The SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 22.0 software (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) was used for the analysis, and a two-sided $p < 0.05$ was considered significant.

Results

The mean age in our study population was 34.5 ± 7.1 . The cyst size ranged between 2 and 20 cm with mean values of 6.9 ± 3.0 cm. The mean serum CA 125 level was 148.9 ± 420.6 . Clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. A total of 8 patients underwent repeated surgery for recurrent endometriomas. The time to recurrence was 2.6 ± 0.7 years. Only 25% of these patients with recurrent endometriomas had used medication for ovulation suppression after primary surgery.

When patients were compared with regard to primary or secondary surgery for endometriomas, there was no any statistically significant difference between the groups, except the surgical method (Table 2). Patients with recurrent endometriomas had larger cysts and higher CA 125 levels. Pelvic pain was the most common complaint on admission in both groups. Although there is no statistically significant difference, the patients in the recurrent group had received more postoperative treatment. Bilaterality and adhesion formation were observed more frequently in the recurrent group. The surgical method included laparoscopic cystectomy, cystectomy with laparotomy, oophorectomy, and hysterectomy. In the recurrent group, oophorectomy was not performed.

Discussion

Endometriomas affect 17%-44% of patients with endometriosis. Because both the cyst itself and surgical intervention create problems in the ovarian reserve, there is no consensus about the preferred approach for these patients (8). According to recent guidelines, surgical excision of the entire cyst wall is the gold standard treatment for endometriomas. Surgical intervention improves patients' symptoms, but could also be harmful to the ovarian reserve. Because of these reasons, the first operation should be carefully performed. As mentioned before, endometriomas have a very high recurrence rate and short recurrence time after the first operation, particularly in the treated ovary (9). Based on the reproductive capacity, repeated surgery via either laparoscopy or laparotomy can cause damage to the ovaries.

Several methods have been tried to minimize the time interval of recurrence. Chang et al. (10) used the combination of transvaginal-ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy in recurrent endometriomas and found it as an effective and safe alternative to treat

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristics	number(%) or mean±standard deviation
Age	34.5±7.1
Gravida	1.4±1.3
Parity	1.1±1.0
Cyst size (cm)	6.9±3.0
Serum CA125 level (U/mL)	148.9±120.6
Comorbidity	
Absent	131 (86.8)
Present	20 (13.2)
Complaint	
Only control	8 (5.3)
Pelvic pain	97 (64.2)
Menstrual irregularities	7 (4.6)
Dysmenorrhea/dysparonia	17 (11.3)
Infertility	22 (14.6)
Previous history	
Absent	143 (94.7)
Present	8 (5.3)
Postoperative treatment	
Absent	122 (80.8)
Present	29 (19.2)
Operation	
Laparoscopic cystectomy	106 (70.2)
Cystectomy by laparotomy	30 (19.9)
Oophorectomy	9 (6)
Hysterectomy	6 (4)
Laterality	
Right	49 (32.5)
Left	69 (45.7)
Bilateral	33 (21.9)
Adhesion	
Absent	49 (32.5)
Present	102 (67.5)

recurrent cysts. Because ovulation plays a fundamental role in the pathogenesis of the cyst, regular oral contraceptives, continuous or cyclic, have been used until the patient desires pregnancy (11, 12). Noretindrone acetate is another choice in recurrent endometriomas until the resolution of symptoms (13). Lee et al. (14) tried postoperative cyclic oral contraceptives after the gonadotropin-releasing hormone agonist treatment and found that the recurrence of endometriomas effectively reduced in women who did not desire pregnancy in the near future.

In our study, we compared the clinical and demographic characteristics of the patients who underwent primary and secondary surgery for endometriomas. We found that there was no statistically significant difference regarding these characteristics. We did

Table 2. Comparison of the characteristics of the patients between the two groups

	Patients with primary operation	Patients with recurrent endometriomas	p
Age	34.6±6.9	33.0±10.1	NS
Gravida	1.4±1.3	1.8±2.3	NS
Parity			
Nulliparity	54 (37.8)	3 (37.5)	NS
Multiparity	89 (62.2)	5 (62.5)	
Cyst size (cm)	6.9±2.9	7.3±4.1	NS
Serum CA125 level (U/mL)	137.8±107.4	348.4±212.9	NS
Comorbidity			
Absent	124 (86.7)	7 (87.5)	NS
Present	19 (13.3)	1 (12.5)	
Complaint			
Only control	7 (4.9)	1 (12.5)	NS
Pelvic pain	92 (64.3)	5 (62.5)	
Menstrual irregularities	6 (4.2)	1 (12.5)	
Dysmenorrhea/Dysparonia	17 (11.9)	0	
Infertility	21 (14.7)	1 (12.5)	
Postoperative treatment			
Absent	116 (81.1)	6 (75)	NS
Present	27 (18.9)	2 (25)	
Operation			
Laparoscopic cystectomy	102 (71.3)	4 (50)	.015
Cystectomy by laparotomy	28 (19.6)	2 (25)	
Oophorectomy	9 (6.3)	0	
Hysterectomy	4 (2.8)	2 (25)	
Laterality			
Right	49 (34.3)	0	NS
Left	64 (44.8)	5 (62.5)	
Bilateral	30 (21)	3 (37.5)	
Adhesion			
Absent	47 (32.9)	2 (25)	NS
Present	96 (67.1)	6 (75)	

not analyze the ovarian reserve because data about the hormone profile in our medical reports were missing. However, data from the literature indicate that each operation reduces the ovarian reserve and reproductive capacity (15). Thus, every woman should be informed about the high recurrence rate and the available treatment modalities (16).

There is also conflicting data about the effect of postoperative medications to minimize the recurrence risk. Long-term postoperative oral contraceptive use is a good choice for this purpose. According to our results, patients in the recurrent group underwent more postoperative treatment, although there was no statistically significant difference. The reason for this result could be that more adhesion or more advanced stage could be observed during the

first operation, and these patients could be managed with postoperative treatment.

In case of recurrence, medical treatment is the first step, particularly in small cysts. If medication is ineffective, if the cyst is rapidly growing, if infertility or suspicion of malignancy is present, or if patient is suffering from pain, surgery may be offered for the recurrent endometriomas to such patients. In our study, the main indication for surgery in both primary and secondary cases was pelvic pain.

Many studies have been performed to determine the risk factors for the recurrence of endometriomas after operation. Cyst size, operative time, intraoperative blood loss, and several serum markers change the recurrence rate of endometriomas (17, 18). Some studies showed that there were several risk factors for endometrioma recurrence such as the cyst size >8 cm, young age (<25 years), preoperative cyst rupture, or preoperative dysmenorrhea. Authors explained that recurrent cysts occur in the lesions in which a cystectomy was performed, whereby endometrial cells touched the peritoneal surface. The impact of postoperative hormone therapy on ovarian endometriosis remains unclear. Maul et al. (19) found that patients did not significantly benefit from additional postoperative hormone therapy (gonadotropin-releasing hormone agonist, oral contraceptive, medroxyprogesterone acetate, or danazol) in terms of reducing the risk of disease and pain recurrence. A retrospective study performed by Koga et al. (20) indicated that prior use of medical treatment for endometriosis is a significant risk factor for recurrence in later life. Higher diameter of the mass, previous pelvic surgery, operation type, presence of adhesion, and higher CA 125 levels were found as risk factors for endometrioma recurrence, whereas demographic and obstetric past history had no difference for endometrioma recurrence in another study (21). The reason for this could be that larger endometriomas are more prone to rupture before or during surgery resulting in more adhesion formation and peritoneal spread of endometrial cells. But we did not find any correlation between the clinical and demographic characteristics and the recurrence of endometriomas after surgery. This could be explained with the small number of recurrent endometriomas in our population. Fedele et al. (22) did not find any difference between the patients with endometriomas and patients with recurrent endometriomas according to these characteristics, similar to our results.

According to recent guidelines, there is a strong recommendation for clinicians about the use of oxidized regenerated cellulose during endometriosis surgery to prevent adhesion formation (23, 24).

Conclusion

It is not possible to accurately predict the patients in whom endometriomas will recur. As a result, maximum excision of the cyst should be performed in the first operation and should be carefully done to minimize damage to the ovaries and delay recurrence of the cyst.

Ethics Committee Approval: Since our study was designed as retrospective cohort study, no ethics committee approval was applied.

Informed Consent: Informed consent was obtained from every patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - H.G.C., E.C.; Design - H.G.C., E.C.; Supervision - E.C., I.P.; Resource - H.G.C., G.T., I.P.; Materials - H.G.C., G.T.; Data Collection and/or Processing - H.G.C., G.T.; Analysis and/or Interpretation - H.G.C., E.C.; Literature Search - H.G.C., E.C.; Writing - H.G.C., E.C.; Critical Reviews - E.C., I.P.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Etik Komite Onayı: Çalışmamız retrospektif olarak hazırlandığı için, etik kurul onayı başvurusu yapılmamıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağısız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.G.C., E.C.; Tasarım - H.G.C., E.C.; Denetleme - E.C., I.P.; Kaynaklar - H.G.C., G.T., I.P.; Malzemeler - H.G.C., G.T.; Veri Toplanması ve/veya işleme - H.G.C., G.T.; Analiz ve/veya Yorum - H.G.C., E.C.; Literatür taraması - H.G.C., E.C.; Yazıyı Yazan - H.G.C., E.C.; Eleştirel inceleme - E.C., I.P.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

References

- Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MO, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. *Intern J Gynecol Obstet* 2016; 134: 3-7. [\[CrossRef\]](#)
- Somigliana E, Benaglia L, Vercellini P, Paffoni A, Ragni G, Fedele L. Recurrent endometrioma and ovarian reserve: biological connection or surgical paradox? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 529. [\[CrossRef\]](#)
- Seong SJ, Kim D, Lee KH, Kim TJ, Chung HH, Chang SJ, et al. Role of hormone therapy after primary surgery for endometrioma: A multicenter retrospective cohort study. *Reprod Sci* 2016; 23: 1011-8. [\[CrossRef\]](#)
- Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72: 322-4. [\[CrossRef\]](#)
- Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015; 103: 738-43. [\[CrossRef\]](#)
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009; 15:n441-61.
- Chan LY, So WW, Lao TT. Rapid recurrence of endometrioma after transvaginal ultrasound-guided aspiration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 196-8. [\[CrossRef\]](#)
- Xing W, Lin H, Wu Z, Li Y, Zhang Q. Effect of pelvic endometriosis, endometriomas and recurrent endometriomas on IVF-ET/ICSI outcomes. *Mater Sociomed* 2016; 28: 91-4. [\[CrossRef\]](#)
- Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, Choi D. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 978-81. [\[CrossRef\]](#)
- Chang MY, Hsieh CL, Shiao CS, Hsieh TT, Chiang RD, Chan CH. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 595-603. [\[CrossRef\]](#)

11. Cucinella G, Granese R, Clagna G, Svelato A, Saitta S, Tonni G, et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 821-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 8-16. [\[CrossRef\]](#)
13. Muneyirci-Delale O, Anopa J, Charles C, Mathur D, Parris R, Cutler JB, et al. Medical management of recurrent endometrioma with long-term norethindrone acetate. *Int J Womens Health* 2012; 4: 149-54. [\[CrossRef\]](#)
14. Lee DY, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. *Hum Reprod* 2010; 25: 3050-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Çelik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012; 97: 1472-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 259-65. [\[CrossRef\]](#)
17. Han AR, Lee TH, Kim S, Lee HY. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 23: 70-4.
18. Tobiume T, Kotani Y, Takaya H, Nakai H, Tsuji I, Suzuki A, et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 54-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Maul LV, Morrison JE, Schollmeyer T, Alkatout I, Mettler L. Surgical therapy of ovarian endometrioma: recurrence and pregnancy rates. *JSLs* 2014; 18: pii.
20. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006; 21: 2171-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Guzel AI, Topcu HO, Ekilinc S, Tokmak A, Kokanali MK, Cavkaytar S, et al. Recurrence factors in women underwent laparoscopic surgery for endometrioma. *Minerva Chir* 2014; 69: 277-82.
22. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006; 85: 694-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD000475
24. Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, et al. Gynecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2011; 26: 2015-27. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Çelik HG, Çelik E, Turan G, Polat İ. Is there Any Difference between the Patients with Primary Endometriomas and those with Recurrent Endometriomas? *İstanbul Med J* 2018; 19: 147-51.



Is there any Association between the Functional Variants of the NOS3 Gene and Psoriasis?

Psoriasis ve NOS3 Gen Fonksiyonel Varyantları Arasında Bir İlişki Var mıdır?

Sacide Pehlivan¹ , Hüseyin Serhat Inalöz², Ayşe Feyda Nursal³ , Aslıhan Gülel², Mustafa Pehlivan⁴

Introduction: Psoriasis (Ps) is a chronic, immune-mediated inflammatory skin disorder with an incompletely understood etiology. The aim of this study was to investigate the relationship between the susceptibility to Ps and G894T (rs1799983) and variable number tandem repeat (VNTR) variants of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene.

Methods: This is a case-controlled study that included 74 Ps patients in addition to 74 matched healthy unrelated controls from the same locality. The NOS3 gene variants were analyzed by polymerase chain reaction (PCR) and/or PCR- restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results: The NOS3 G894T TT genotype and T allele were more common in the Ps group compared to the healthy controls ($p=0.000$, $p=0.001$, respectively). The NOS3 VNTR variant BB genotype and B allele were higher in the patient group than in the control group ($p=0.005$, $p=0.000$ respectively). The NOS3 VNTR AA genotype was lower in the patient group ($p=0.027$). However, a stratified analysis including arthritis, the Ps area and severity index (PASI), the age of onset, and family history revealed no significant correlation between the NOS3 G894T and NOS3 VNTR genotypes ($p>0.05$).

Conclusion: These results suggest that the NOS3 G894T and VNTR variants are associated with Ps in a Turkish cohort. However, future studies are needed to understand the genetic role of the NOS3 variants in the development of Ps.

Keywords: Psoriasis, endothelial nitric oxide synthase gene, G894T, VNTR

Amaç: Psoriasis (Ps) etyolojisi tam olarak anlaşılamayan kronik, immünte ile ilişkili enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı Ps hastalığı yatkınlığı ile endotelial nitrik asit sentaz (NOS3) geni G894T (rs1799983) ve değişken sayılı ardışık tekrar (VNTR) varyantları arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Yöntemler: Bu çalışma aynı bölgeden seçilen 74 sağlıklı kontrole ilaveten 74 Ps hastası olmak üzere kontrollü vaka çalışmasıdır. NOS3 gen variantları Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve/veya PZR-Sınırlayıcı enzim parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) ile analiz edilmiştir.

Bulgular: NOS3 G894T TT genotipi ve T alleli sağlıklı kontrollere göre Ps hastalarında daha fazla bulunuyordu ($p=0.000$, $p=0.001$, sırasıyla). NOS3 VNTR varyant BB genotipi ve B alleli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p=0.005$, $p=0.000$ sırasıyla). NOS3 VNTR AA genotipi hasta grubunda azdı ($p=0.027$). Ancak artrit, Ps alan ve şiddet indeksi (PASI), başlangıç yaşı ve aile hikayesine göre yapılan analiz NOS3 G894T ve NOS3 VNTR genotipleri arasında önemli bir ilişki ortaya koymadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar NOS3 G894T ve VNTR varyantların Türk topluluğunda Ps ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Ancak, Ps oluşmasında NOS3 varyantlarının genetik rolünü anlamak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Endotelial nitrik oksit sentaz geni, G894T, VNTR

ORCID ID of the authors: A.F.N. 0000-0001-7639-1122; M.P. 0000-0002-6692-085X; S.P. 0000-0003-1272-5845.

¹Department of Medical Biology, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Türkiye

²Department of Dermatology, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye

³Department of Medical Genetics, Hitit University School of Medicine, Çorum, Türkiye

⁴Department of Hematology, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Ayşe Feyda Nursal
E-mail: feydanursal@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 06.09.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 08.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedj.org

Introduction

Psoriasis (Ps) (MIM 177900) is a chronic inflammatory skin disease that manifests as red, scaly skin plaques with various degrees of severity and affects almost 2% of the population (1). Psoriasis vulgaris is the most common type of the disease. Several factors associated with the skin, immune system, and human genome have been implicated in the pathogenesis of Ps. Histologically, Ps is characterized by the hyperproliferation and impaired differentiation of keratinocytes, dilated hyperplastic blood vessels, and inflammatory infiltration of leucocytes mainly into the dermis (2). It is suggested that the infiltration of activated T-cells induces keratinocyte proliferation in Ps (3).

Nitric oxide (NO), a multifunctional secondary messenger, which acts as a vasodilator, immunomodulator, antioxidant, and bactericide, contributes to the modulation of gene expression, and alters their functions thorough the nitrosylation of involved proteins. NO plays a role in the maintenance of skin homeostasis, and it is a strong regulator of keratinocyte growth and differentiation (4). NO is produced in and released from keratinocytes in high amounts and is the key inhibitor of cellular proliferation and inducer of differentiation in vitro. NO is synthesized from L-arginine by three NO synthases (NOS), namely NOS1 or neuronal, NOS2 or inducible, and NOS3 or endothelial NO synthase (5). These NOS are expressed by skin cell types, and NOS2 is expressed by keratinocytes in Ps and other inflammatory skin disorders (6). The NOS3 gene is found on chromosome 7q35-36, within a length of 4.4 kb (7). The NOS3 gene has several allelic variants, and some of them are functional. The exon 7 Glu298Asp missense variant (rs1799983) and the intron-4 27-bp

variable number tandem repeat (VNTR) variant of NOS3 are proposed to be related with NOS3 dysfunction, resulting in impairment of NO production (8).

Therefore, in present study, we aimed to investigate the relationship of Ps with the NOS3 gene functional variants in a Turkish cohort. The results obtained from the study were compared both between each other and with the clinical parameters.

Methods

Study Population

In total, 74 Ps patients (mean age: 42 years; male-to-female ratio 1.1:1) and 74 healthy controls participated in the study. Both the study group and control group were of Turkish origin, from the south of Turkey. Clinical diagnosis was performed by dermatologists, and all the patients had at least two skin lesions. The participants were well informed about the nature of this study and they participated voluntarily. Clinical data were collected from all the patients. Disease severity was quantified by the psoriasis area and severity index (PASI) (9). For all the patients, the PASI score was recorded. In our study, patients with Ps were sorted into two groups according to their PASI score. Based on the median distribution, $PASI \leq 10$ was defined as mild Ps (Type I) and $PASI > 10$ (Type II) as severe Ps. High PASI score represents a high degree of psoriatic severity. Seventy-four healthy subjects, individually matched to patients by both gender and age, were recruited as controls. Informed written consent was obtained from all individuals before enrollment in the study, according to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, and the investigation was approved by the Gaziantep University Institutional Ethical Committee.

Genotyping Analysis

DNA was extracted from whole blood samples using a salting out method (10). The NOS3 gene variant G894T was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method as described previously (11). The G894T variant was genotyped by PCR amplification using the following primers 5'-CATGAGGCTCAGCCCCAGAAC-3' (forward) and 5'-AGTCAATCCCTTG-GTGCTCAC-3' (reverse). The PCR products were digested using MboI enzyme (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) at 37°C overnight. PCR products were loaded onto 3% agarose gels previously stained with ethidium bromide and were visualized by using an ultraviolet transilluminator. The 206 bp products had a consistent restriction site resulting in a 119 bp and an 87 bp fragment.

The 27 bp-VNTR AB genotype in intron 4 of NOS3 were evaluated by PCR amplification using primers 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT-3' (forward) and 5'-TCTCTAGTGCTGTGGTCAC-3' (reverse) (12). The amplified products were separated by electrophoresis on a 3% agarose gel and visualized by ethidium bromide staining. The wild type allele contained five tandem repeats of 27 bp and 420 bp, and the mutant allele four tandem repeats of 27 bp and 393 bp.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance of differences between groups was estimated by logistic regression analysis. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were also calculated. Distribution of the NOS3 G894T and VNTR variants and deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for each control group were examined using the

chi-square test. All the analyses were two-tailed, and a p-value < 0.05 was considered to be significant.

Results

This analysis included 74 Turkish patients with Ps and 74 age- and sex-matched controls. The mean age of the patients was 42 years. Tables 1 and 2 demonstrate the genotype distribution and allele frequency of the G894T and VNTR variants of the NOS3 gene in the patients and the controls.

NOS3 G894T

Frequencies of the GG, GT, and TT genotypes for the NOS3 G894T variant were 50%, 32.4%, and 17.6%, respectively, among the patients, and 64.9%, 35.1%, and 0%, respectively, among the controls. The alleles and genotypes of the NOS3 G894T variant were found to be significantly associated between the patients and controls. Patients with the NOS3 TT genotype had a 0.542-fold increased risk for Ps (OR=0.542, 95% CI: 0.280-1.048; $p=0.000$) (Table 1). Allelic frequencies of the NOS3 G894T variant among the patients and controls were 66.2% and 82.4%, respectively, for allele G (wild type) and 33.8% and 17.6%, respectively, for allele T (mutant). There was a significant association between the allele frequencies of the NOS3 G894T variant between patients and controls. The NOS3 G894T T allele was higher in patients with Ps (OR=0.418, 95% CI: 0.191-0.837; $p=0.001$) (Table 1).

NOS3 VNTR

For the NOS3 VNTR variant, a significant difference in both the genotype distribution and allele frequency between the Ps patients and control subjects was observed (Table 2). The NOS3 VNTR AA genotype was lower in the patient group (OR=0.442, 95% CI: 0.223-0.872; $p=0.005$), while the NOS3 VNTR variant BB genotype was higher (OR=0.130, 95% CI: 0.028-0.600; $p=0.005$).

Allelic frequencies of the NOS3 VNTR variant among the patients and controls were 67.6% and 84.5%, respectively, for allele A (wild type), and 32.4% and 15.5%, respectively, for allele B (mutant). There was a significant association between allele frequencies of NOS3 VNTR between patients and controls (OR=2.609, 95% CI: 1.487-4.578; $P=0.000$). Allele B was higher in the patient group than in the control group.

When the patients and controls were compared in terms of HWE, deviations were observed in both NOS3 variants ($p=0.017$ and $p=0.005$, respectively) (Table 1 and 2).

Clinical Features According to the NOS3 G894T and VNTR Genotypes

We compared the genotype distribution of the groups with a positive and negative family history in order to establish any possible influence of family history on the relation between the NOS3 genotypes and Ps. The distributions of the NOS3 gene variants according to family history are given Table 3. We found no significant difference between the groups.

We evaluated the NOS3 G894T and VNTR variants genotype distribution according to arthritis status in patients with Ps. The results are presented in Table 4. We found no significant difference between the patients and controls. When the patient groups were compared with regard to the presence of arthritis, there was no statistically significant difference between the arthritic (psoriatic arthritis) and non-arthritic (psoriasis vulgaris) groups.

Table 1. Genotype and allele frequencies of NOS3 gene G894T variant in the patients and the controls

NOS3 G894T	Controls		Patients		OR(95%CI)	p
	n ^a	%	n ^b	%		
Genotypes						
GG	48	(64.9)	37	(50)	0.824 (0.742-0.916)	0.096
GT	26	(35.1)	24	(32.4)	1.128 (0.571-2.231)	0.862
TT	0	(0)	13	(17.6)	0.542 (0.280-1.048)	0.000
Total	74	(100)	74	(100)		
Alleles						
G	122	(82.4)	98	(66.2)	0.418 (0.191-0.837)	0.001
T	26	(17.6)	50	(33.8)		
Total	148	(100)	148	(100)		
*HWE p	0.066		0.017			
*HWE: Hardy Weinberg Equilibrium; n ^a : 74; n ^b : 74; NOS3: Endothelial NO synthase OR (CI95%): Odds Ratio with 95% Confidence Interval; The results that are statistically significant are shown in boldface						

Table 2. Genotype and allele frequencies of NOS3 VNTR variant in the patients and the controls

NOS3	Controls		Patients		OR(95%CI)	p
VNTR	n ^a	%	n ^b	%		
Genotypes						
AA	53	(71.6)	39	(52.7)	0.442 (0.223-0.872)	0.027
AB	19	(25.7)	22	(29.7)	0.817 (0.395-1.680)	0.714
BB	2	(2.7)	13	(17.6)	0.130 (0.028-0.600)	0.005
Total	74	(100)	74	(100)		
Alleles						
A	125	(84.5)	100	(67.6)	2.609 (1.487-4.578)	0.000
B	23	(15.5)	48	(32.4)		
Total	148	(100)	148	(100)		
*HWE p	0.850	0.005				
*HWE: Hardy Weinberg Equilibrium; n ^a : 74; n ^b : 74; NOS3: Endothelial NO synthase OR (CI95%): Odds Ratio with 95% Confidence Interval; VNTR: variable number tandem repeat The results that are statistically significant are shown in boldface						

Table 3. The relationship between NOS3 gene variants and family history in the patients with Ps

		Family history (+)	Family history (-)	OR	95% CI	p
Genotype		n ^a (%)	n ^b (%)			
NOS3 G894T	GG	16 (47.1)	21 (52.5)	1.042*	0.264-4.120*	0.953*
	GT	13 (38.2)	11 (27.5)	2.230*	0.525-9.480*	0.277*
	TT	5 (14.7)	8 (20.0)	1.450*	0.426-4.937&	0.760&
NOS3 VNTR	AA	15 (44.2)	24 (60.0)	0.705*	0.189-2.630*	0.603*
	AB	13 (38.2)	9 (22.5)	1.694*	0.406-7.080*	0.470*
	BB	6 (17.6)	7 (17.5)	1.010*	0.304-3.358*	1.000*
*n=34; bn=40; OR (CI95%): Odds Ratio with 95% Confidence Interval; *OR (95%CI) corrected by age and sex, &Fisher's Exact Test; NOS3: Endothelial NO synthase; VNTR: Variable number tandem repeat. The results that are statistically significant are shown in boldface						

To explore a possible relationship between the NOS3 G894T and VNTR genotypes and PASI scores, we performed stratified analysis (Table 5). There was no statistical difference between the two levels of Ps and the controls.

Ps is clinically divided into Type I (onset before 40 years of age) and Type II (onset after 40 years of age). Type I shows a high degree of familial aggregation, while Type II shows a low degree of familial history (13). In present study, we found no statistically significant

Table 4. The relationship between NOS3 gene variants and arthritis in the patients with Ps

	Genotype	Arthritis (+)	Arthritis (-)	OR	95% CI	p
		n ^a (%)	n ^b (%)			
NOS3 G894T	GG	12 (52.2)	25 (49.0)	1.898*	0.460-7.835*	0.376*
	GT	6 (26.1)	18 (35.3)	1.904*	0.418-8.660*	0.405*
	TT	5 (21.7)	8 (15.7)	1.493 [§]	0.430-5.188 [§]	0.526 [§]
NOS3 VNTR	AA	13 (56.5)	26 (51.0)	1.020*	0.245-4.244*	0.978*
	AB	6 (26.1)	16 (31.4)	1.397*	0.287-6.792*	0.679*
	BB	4 (17.4)	9 (17.6)	1.018 [§]	0.278-3.722 [§]	1.000 [§]

^an=23; ^bn=51; NOS3: Endothelial NO synthase; OR (CI95%): Odds Ratio with 95% Confidence Interval; *OR (95%CI) corrected with age and sex, [§]Fisher's Exact Test; VNTR: Variable number tandem repeat.

Table 5. The relationship between NOS3 gene variants and PASI in patients with Ps

	Genotype	PASI 1 (PASI≤10)	PASI 2 (PASI>10)	OR	95% CI	p
		n ^a (%)	n ^b (%)			
NOS3 G894T	GG	19 (51.4)	18 (48.6)	0.794*	0.210-3.002*	0.733*
	GT	11 (29.7)	13 (35.2)	0.785*	0.194-3.002*	0.735*
	TT	7 (18.9)	6 (16.2)	0.829 [§]	0.250-2.755 [§]	1.000 [§]
NOS3 VNTR	AA	20 (54.1)	19 (51.4)	0.906*	0.247-3.324*	0.881*
	AB	10 (27.0)	12 (32.4)	0.695*	0.168-2.872*	0.616*
	BB	7 (18.9)	6 (16.2)	1.206 [§]	0.363-4.004 [§]	1.000 [§]

^an=37; ^bn=37; OR (CI95%): Odds Ratio with 95% Confidence Interval; *OR (95%CI) corrected by age and sex, [§]Fisher's Exact Test; PASI (psoriasis area severity index); NOS3: Endothelial NO synthase; VNTR: Variable number tandem repeat

Table 6. The relationship between NOS3 gene variants and disease onset in the patients with Ps

	Genotype	Early onset (≤40 age) Type I	Late onset (>40 age) Type II	OR	95% CI	p
		n ^a (%)	n ^b (%)			
NOS3 G894T	GG	26 (53.1)	11 (44.0)	1.318&	0.129-13.499&	0.816 [§]
	GT	15 (30.6)	9 (36.0)	1.882*	0.163-21.690*	0.612*
	TT	8 (16.3)	5 (20.0)	1.281&	0.371-4.422&	0.752 [§]
NOS3 VNTR	AA	25 (51.0)	14 (56.0)	0.338*	0.039-2.940*	0.326*
	AB	14 (28.6)	8 (32.0)	0.195*	0.018-2.161*	0.183*
	BB	10 (20.4)	3 (12.0)	1.880&	0.467-7.565&	0.523&

^an=49; ^bn=25; *OR (95%CI) corrected with age and sex, [§]Fisher's Exact Test; NOS3: Endothelial NO synthase; VNTR: Variable number tandem repeat

association between the NOS3 (G894T and VNTR) genotypes and the onset age (Table 6).

Discussion

Ps is a chronic inflammatory immunologic genodermatosis, manifested by an increased activity of proliferative keratinocytes. While the exact cause remains unclear, environmental and genetic factors are believed to be involved in the pathogenesis of Ps. Ps has been related to several gene variants that are implicated in many different processes, such as skin barrier functions and the regulation of inflammatory and immune responses.

Reactive species or free radicals include reactive oxygen, and nitrogen species are called reactive oxygen nitrogen species (RONS).

Most of the RONS carry unpaired electrons and are called free radicals. In mammalian species, one of the main functions of specialized enzymes is the production of RONS (14). Skin is the main target of oxidative stress as it is repetitively exposed to UV radiation and other environmental stresses. Therefore, it has been proposed that elevated ROS synthesis, impaired function of antioxidant system, and oxidative stress may be responsible in the pathogenesis of Ps. Involvement of ROS in the etiopathogenesis of Ps has been studied by several researchers in recent years (15, 16). A recent study (17) reported significantly high levels of oxidative stress markers, such as plasma or serum malondialdehyde (MDA), and NO end products, in patients with Ps. Besides, blood NO levels were significantly elevated in patients with Ps and exhibited a positive correlation with the severity and duration of the lesions (18-20). Some of these studies, further suggested a positive corre-

lation between the oxidative stress markers and PASI levels and a negative correlation between antioxidant markers and PASI levels in patients with Ps (18, 21). Although Tekin et al. (22) demonstrated that pre-treatment NO levels were significantly higher in Ps patients than post-treatment levels and controls, they did not find a relationship between PASI scores and serum nitrite or nitrate. Adversely, it was suggested a positive correlation between the PASI and NO levels and thus considered NO to be an important factor in the inflammatory mechanism in Ps (16). Also, it was detected that neutrophils, known as the best source of ROS in organism are increased in psoriatic skin (23).

Ormerod et al. (15) have found high levels of the NOS2 and NOS3 expression in psoriatic lesions, suggesting their impact along with NO in the occurrence and further development of Ps. Recent genome-wide association studies described a novel Ps susceptibility locus tagged by two variants rs4795067 and rs8998802, both of which are in the intronic region of the NOS2 gene (24). Since NOS2 and NOS3 play an important role in the production of NO and the pathogenesis of Ps, we hypothesized that the NOS3 G894T and VNTR variants could be associated with the risk of Ps. Hence, we studied the potential association of the NOS3 G894T and VNTR variants with Ps and tried to correlate the results with the clinical characteristics in this study.

The NOS3 G894T variant has been related to lowered basal NO production and is also reported to have an impact on the function of the NOS3 protein (25). In a previous study conducted on Turkish population, Senturk et al. (26) reported that the frequency of T allele of NOS3 G894T was higher in patients with Ps compared to that in control. Also, Öğretmen et al. (27) showed that the T allele frequency in the NOS3 G894T variant was higher in psoriatic patients than in controls. However, Coto-Segura et al. (6) showed that the NOS3 G894T variant had no association with Spanish patients. The results of our investigation showed a significant association of the NOS3 G894T genotypes with the development of Ps in patients with Turkish ethnicity (Table 1). The TT genotype and T allele of the NOS3 G894T variant were higher in patients with Ps when compared with the healthy volunteers ($P=0.000$, $P=0.001$, respectively) (Table 1). Our results are consistent with the results reported by Senturk et al. (26) and Öğretmen et al. (27).

The NOS3 VNTR variant, in repeats of a 27-bp consensus sequence, two alleles that consisted of a common larger allele and a smaller allele, was studied. This variant has been related to alterations in the plasma levels of NO and its metabolites. The 27-bp VNTR plays a cis-acting role in the NOS3 promoter activity and interferes with NOS3 expression (28). The larger allele (B allele) designated as “b-insertion” bears five tandem repeats, and the smaller allele (A allele) “a-deletion” has four repeats (29). Coto-segura et al. (6) declared that the four-repeat allele (mutant allele) was more frequent among the patients with Ps. In present study, similarly, the NOS3 VNTR variant BB genotype and B allele were higher in patients with Ps compared to healthy controls ($p=0.000$ and $p=0.005$, respectively) (Table 2).

Furthermore, we evaluated that relationship between the NOS3 variants genotypes and clinical features (joint involvement, the age of onset, PASI, and family history). However, a stratified analysis according to clinical features revealed no significant correlation between the NOS3 G894T and VNTR genotypes and an increased risk of Ps ($p>0.05$).

Conclusion

Consequently, our study suggested that the NOS3 G894T and VNTR functional variants may render the Turkish population susceptible to Ps. Such studies may be useful for better understanding of the pathogenesis of Ps and development of new therapeutic approaches for the disease. More studies are required to confirm our findings in a different, larger populations of patients with Ps.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Gaziantep University (Approval Date: 19.02.2009; Approval No: 02-2009/30).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.P., H.S.İ.; Design - H.S.İ., M.P.; Supervision - A.F.N., A.G.; Resource - S.P., M.P.; Materials - H.S.İ., A.G.; Data Collection and/or Processing - A.G., H.S.İ.; Analysis and/or Interpretation - S.P., M.P.; Literature Search - A.F.N., M.P.; Writing - A.F.N., M.P.; Critical Reviews - S.P., M.P.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden alınmıştır (Kabul Tarihi: 19.02.2009; Kabul No: 02-2009/30).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.P., H.S.İ.; Tasarım - H.S.İ., M.P.; Denetleme - A.F.N., A.G.; Kaynaklar - S.P., M.P.; Malzemeler - H.S.İ., A.G.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - A.G., H.S.İ.; Analiz ve/veya Yorum - S.P., M.P.; Literatür taraması - A.F.N., M.P.; Yazıyı Yazan - A.F.N., M.P.; Eleştirel İnceleme - S.P., M.P.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 314-20. [CrossRef]
2. Matoshvili M, Katsitadze A, Sanikidze T, Tophuria D, Richetta A, D'Epiro S. The role of nitric oxide in the pathogenesis and severity of psoriasis. Georgian Med News 2014; 234:61-4.
3. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, Garcia M, Delwail A, Bernard FX, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. Clin Exp Immunol 2007; 150: 407-15. [CrossRef]
4. Cals-Gierson MM, Ormerod AD. Nitric oxide function in the skin. Nitric Oxide 2004; 10: 179-93. [CrossRef]
5. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-12. [CrossRef]
6. Coto-Segura P, Coto E, Mas-Vidal A, Morales B, Alvarez V, Díaz M, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in psoriasis risk. Arch Dermatol Res 2011; 303: 445-9. [CrossRef]
7. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. J Biol Chem 1993; 268: 17478-88.

8. Wang XL, Mahaney MC, Sim AS, Wang J, Wang J, Blangero J, et al. Genetic contribution of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3147-53. [\[CrossRef\]](#)
9. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 341-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215. [\[CrossRef\]](#)
11. Ozturk E, Balat O, Pehlivan S, Ugur MG, Ozcan C, Sever T, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in preeclampsia with or without eclampsia in a Turkish population. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1778-83. [\[CrossRef\]](#)
12. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the T-786C, G894T, and intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31: 1132-40. [\[CrossRef\]](#)
13. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative stress versus Signal Transduction. *Biomolecules* 2015; 5: 472-84. [\[CrossRef\]](#)
15. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowski P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 3-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Zalewska A, Wyczółkowska J, Narbutt J, Sysa-Jędrzejowska A. Nitric oxide levels in plasma and fibroblast cultures of psoriasis vulgaris patients. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 237-40. [\[CrossRef\]](#)
17. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2010; 2: 388-92. [\[CrossRef\]](#)
18. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 451-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 175-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimnocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1997; 133:1606-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Nemati H, Khodarahmi R, Sadeghi M, Ebrahimi A, Rezaei M, Vaisi-Raygani A. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
22. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 16043. [\[CrossRef\]](#)
23. Turner CP, Toye AM, Jones OTG. Keratinocyte superoxide generation. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 401-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1000-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens* 2002; 20: 2023-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Senturk N, Kara N, Aydin F, Gunes S, Yuksel EP, Canturk T, et al. Association of eNOS gene polymorphism (Glu298Asp) with psoriasis. *J Dermatol Sci* 2006; 44: 52-5. [\[CrossRef\]](#)
27. Ogretmen Z, Hiz MM, Silan F, Uludag A, Ozdemirc O. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in psoriasis cases with hypertension. *Ann Saudi Med* 2014; 34: 340-5. [\[CrossRef\]](#)
28. Zhang MX, Zhang C, Shen YH, Wang J, Li XN, Zhang Y, et al. Biogenesis of short intronic repeat 27-nucleotide small RNA from endothelial nitric-oxide synthase gene. *J Biol Chem* 2008; 283: 14685-93. [\[CrossRef\]](#)
29. Nadaud S, Bonnardeaux A, Lathrop M, Soubrier F. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 1027-33. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Pehlivan S, İnalöz S, Nursal AF, Gülel A, Pehlivan M. Is there any Association between the Functional Variants of the NOS3 Gene and Psoriasis? *İstanbul Med J* 2018; 19: 152-7.



Nidek-AL Scan ve Sirius Topografi Cihazları ile Ölçülen Keratometri, Merkezi Kornea Kalınlığı ve Ön Kamara Derinliği Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Keratometry, Central Corneal Thickness, and Anterior Chamber Depth Results Measured With Nidek-AL Scan Biometry and Sirius Topography Devices

Sadık Etki Bayramoğlu , Nihat Sayın , Dilbade Yıldız Ekinci , Mehmet Erdoğan

Öz / Abstract

Amaç: Çocukluk ve genç erişkin çağında, merkezi kornea kalınlığı (MKK), ön kamara derinliği (ÖKD) ve keratometrik ölçümlerin biyometrik ve topografik ölçüme göre değişim gösterip göstermediğini araştırmak.

Yöntemler: Yetmiş sekiz hastanın 147 gözü çalışmaya dahil edildi. Refraksiyon kusuru dışında oküler hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların MKK, ÖKD ve keratometri değerleri Nidek AL Scan optik biyometri ve Sirius kombine Scheimpflug-Plasido disk Kornea Topografi cihazları ile ölçüldü.

Bulgular: Yetmiş sekiz hastanın 46'sı kadın, 32'si erkek idi. Ortalama yaş $14,46 \pm 5,15$ yıl (5-29 yaş arası), ortalama sferik eşdeğer $-0,30 \pm 1,13$ dioptri (D), ortalama aksiyel uzunluk $23,28 \pm 0,77$ mm saptandı. Sirius MKK $555,66 \pm 39,58$ μ m, AL-Scan MKK $548,01 \pm 38,14$ μ m saptandı. Sirius ÖKD $3,65 \pm 0,28$ mm, AL-Scan ÖKD $3,57 \pm 0,26$ mm saptandı. Sirius SimK $43,09 \pm 1,45$ D, AL-Scan K 2.4 mm $43,22 \pm 1,50$ D, AL-Scan K 3.3 mm $43,2 \pm 1,47$ D saptandı. Sirius cihazında ölçülen MKK ve ÖKD değerleri, AL Scan cihazından ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,00$). Sirius MKK ile AL-Scan MKK arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,000$, $r=0,974$). Sirius ÖKD ile AL-Scan ÖKD arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,000$, $r=0,918$). Sirius SimK değeri ile AL-Scan K 2.4 mm ve K 3.3 mm arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,000$, r değerleri sırasıyla 0.979 ve 0.982 saptandı).

Sonuç: Çocukluk ve genç erişkin çağında, Sirius ve AL-Scan cihazları arasında MKK, ÖKD, SimK ile 2.4-3.3 mm K değerleri istatistiksel olarak farklı saptanmış olmasına rağmen ölçümler arasında yüksek korelasyon ve uyum saptandı.

Anahtar Kelimeler: Biyometri, kornea topografisi, pakimetri, sirius, AL-Scan

Introduction: To investigate whether the central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), and keratometric measurements change according to biometric and topographic measurements in childhood and in young adult age.

Methods: In total, 147 eyes of 78 patients were included in the study. Patients with an ocular disease other than refractive error were not included in the study. CCT, ACD, and keratometry values of all patients were measured with Nidek-AL Scan optical biometry and Sirius combined Scheimpflug-Plasido disc Corneal Topography devices.

Results: Of the seventy-eight patients, 46 were female and 32 were male. The mean age was 14.46 ± 5.15 years (range, 5-29 years), the mean spherical equivalence was -0.30 ± 1.13 diopters (D), and the mean axial length was 23.28 ± 0.77 mm. The Sirius and AL-Scan CCT were 555.66 ± 39.58 μ m and 548.01 ± 38.14 μ m, respectively. The Sirius and AL-Scan ACD were 3.65 ± 0.28 mm and 3.57 ± 0.26 mm μ m, respectively. The Sirius SimK, AL-Scan K 2.4 mm, and AL-Scan K 3.3 mm values were 43.09 ± 1.45 D, 43.22 ± 1.50 D, and 43.2 ± 1.47 D, respectively. The values of CCT and ACD measured on the Sirius device were found to be statistically significantly higher than those measured by the AL-Scan device ($p=0.00$). A high level of correlation was found between the Sirius CCT and the AL-Scan CCT ($p=0.000$, $r=0.974$). A high level of correlation was found between the Sirius ACD and AL-Scan ACD ($p=0.000$, $r=0.918$). A high level of correlation was found between the the Sirius SimK value and the AL-Scan K 2.4 mm and K 3.3 mm values ($p=0.000$, r values were 0.979 and 0.982, respectively).

Conclusion: In childhood and young adult age, between the Sirius and AL-Scan devices, although CCT, ACD, SimK, and 2.4-3.3 mm K were statistically different, a high correlation and agreement were found between the measurements.

Keywords: Biometry, corneal topography, pachymetry, sirius, AL-Scan

Giriş

Ön segment muayenesinde tanıya yardımcı olmak amaçlı, cerrahi öncesi değerlendirme veya hasta takibi için biyomikroskopik muayeneye ek olarak tarayıcı-slit topografi, interferometri, Scheimpflug görüntüleme, optik koherens tomografi cihazlarının kullanımı artmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile ön segment parametrelerinin daha doğru ölçülmesi tanı ve tedavide hataları azaltmaktadır. Cihazların teknik özellikleri, ölçüm tekniği, hastaya ait özellikler ölçümlerin tekrarlanabilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini etkilemektedir.

Nidek AL-Scan (Nidek, Aichi, Japonya) cihazı katarakt cerrahisi öncesinde göz içi lensi (GİL) numarasını hesaplamak amaçlı kullanıma sunulan optik biyometri cihazıdır. Cihazın başlıca avantajları, non-kontakt bir ölçüm cihazı olması nedeniyle kornea indentasyonundan kaynaklanan ölçüm hatalarının olmaması, 3 boyutlu otomatik göz hareketi izleme sistemi olması nedeniyle gözün hareketi ve kullanıcı kaynaklı ölçüm hatalarının minimize edilmesidir (1).

Sirius topografi cihazı (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, İtalya) dönen Scheimpflug kamera ve Plasido disk görüntüleme sisteminden gelen verileri birlikte değerlendiren ön segment analiz cihazıdır. Kornea kalınlığı, ön-arka korneal elevasyon haritalarını içeren topografik ölçümler, ön kamara derinliği (ÖKD), keratometri temel ölçüm parametreleridir (2). Kornea hastalıklarının tanı ve takibi, refraktif cerrahi öncesi değerlendirme ve sonrasında takip amaçlı kullanılmaktadır.

Bu çalışma TOD 1. Canlı Cerrahi Günleri'nde poster olarak sunulmuştur (16-18 Haziran 2017, İstanbul, Türkiye).

ORCID IDs of all the authors: S.E.B. 0000-0002-9502-4368; N.S. 0000-0002-1442-9743; D.Y.E. 0000-0002-5535-264X, M.E. 0000-0002-2556-7383.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Sadık Etki Bayramoğlu
E-mail: sadiketka@windowslive.com

Geliş Tarihi/Received: 30.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Efektif lens pozisyonu (ELP), katarakt cerrahisi sonrası kornea ile GIL arasındaki ölçülen mesafedir (3). ELP pozisyonun yanlış tahmini katarakt cerrahisi sonrası, refraktif sapmaların en önemli sebeplerindendir (4). Birinci ve 2. nesil lens gücü hesaplama formülleri aksiyel uzunluk ve keratometri değerleri yardımı ile ELP'yi hesaplar (5). Holladay 2, Haigis gibi yeni nesil formüller ELP hesaplanmasında ÖKD'yi kullanmaktadır (3, 5, 6). ÖKD ölçümündeki hatalar bu formüllerde ELP'nin yanlış hesaplanmasına ve postoperatif refraktif sapmalara sebep olmaktadır (6).

Çalışmamızda çocukluk ve genç erişkin çağında merkezi kornea kalınlığı (MKK) ve ÖKD parametrelerini Scheimpflug yöntemi ile ölçen ve yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu saptanan Nidek-AL Scan ve Sirius topografi cihazlarından alınan ölçümlerde, MKK ve ÖKD parametrelerinde fark olup olmadığını saptamayı amaçladık (2, 7).

Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine poliklinik muayenesi için başvuran 78 hastanın 147 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Tüm hastaların yasal velilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

Tüm hastalara refraksiyon, biyomikroskop ve göz dibi muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Refraksiyon kusuru dışında ek oküler hastalığı bulunan, göz içi cerrahi geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca 5 dioptriden fazla miyopisi ve 3 dioptriden fazla hipermetropisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ölçüm Cihazları

Sirius topografi cihazı, monokromatik 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Plasio-diski birleştiren ön segment analiz sistemidir. Kornea ve ön kamaradan 25 radyal kesit alır. Scheimpflug kamera ve Plasio-disk ölçümlerini yazılım ile analiz ederek kornea ön yüzey ölçümlerini hesaplar. Diğer içyapıların ölçümlerini Scheimpflug kamerayı kullanarak saptar.

Nidek AL-Scan cihazı Scheimpflug görüntüleme yardımı ile ÖKD ve MKK'yi ve kısmi koherens lazer interferometrisi teknolojisini kullanarak AL ölçümünü yapmaktadır (7). Hastanın korneasına halka imajı izdüşümü oluşturarak, korneanın kırıcılık gücünü, en düz ve en dik meridyenleri fotodedektör yardımı ile tespit ederek hesaplama yapar.

Ölçüm Tekniği

Tüm ölçümler aynı doktor (SEB) tarafından, Sirius ve AL-Scan cihazından saat 12.00 ile 13.30 arasında sırayla alındı. Her iki ölçüm arasında en az 5 dakika beklendi. AL-Scan ve Sirius cihazlarında hastalara gözlerini kırptıktan sonra internal fiksasyon ışığına bakmaları söylendikten sonra ölçüm alındı. Sirius cihazında ölçümün yeterli kalitede olduğunu gösteren 'OK' raporu saptandıktan sonra ölçüm kaydedildi. AL-Scan cihazı ile ölçüm yapılırken hastanın göz kırptığı ve ışığa fikse etmediği tespit edildiğinde yeterli ölçüm alınana kadar işlem tekrarlandı.

Sirius topografi cihazı ile ÖKD, K düz, K dik, ortalama SimK, MKK, iris çapı, iridokorneal açı (İKA), ön kamara hacmi (ÖKH) ölçümleri kaydedildi. Javal keratometrisi ile ölçülmesi beklenen değeri, Sirius cihazının analiz sonucu hesaplaması ile Sim K değeri elde edilir. Hesaplama yapılan zonun genişliği, ölçülen korneanın eğrilğine göre değişmektedir. Nidek AL-Scan cihazı ile MKK, ÖKD, 2.4 mm K

düz, 2.4 mm K dik, 2.4mm K ortalama, 3.3 mm K düz, 3.3 mm K dik, 3.3 mm K ortalama ve aksiyel uzunluk değerleri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz olarak Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 18.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan MKK, ÖKD, K düz-K dik-Sim K ortalama, K düz 2.4 mm-K dik 2.4 mm- 2.4mm K, 3.3 mm K düz-3.3mm K dik-3.3 mm K değerleri eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Her iki cihazda ölçülen MKK, ÖKD ve Sim K değeri ile 2.4 mm K-3.3 mm K değerlerinin Pearson korelasyon analizi ve ICC (intraclass correlation coefficient) katsayısı ile mutlak uyumu değerlendirildi.

Bulgular

78 hastanın 46'sı kadın, 32'si erkek idi. Ortalama yaş $14,46 \pm 5.15$ yıl (5-29 yaş arası), ortalama sferik eşdeğer -0.30 ± 1.13 dioptri (D) saptandı. Sirius topografi ve AL-Scan cihazlarından elde edilen temel oküler ölçüm parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sirius MKK $555,66 \pm 39.58$ μ m, AL-Scan MKK $548,01 \pm 38.14$ μ m saptandı. Sirius ÖKD $3,65 \pm 0,28$ mm, AL-Scan ÖKD $3,57 \pm 0,26$ mm saptandı. Sirius MKK ve Sirius ÖKD değerleri, AL-Scan cihazı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Keratometrik ölçümlerde Sirius SimK değerleri, 2.4 mm AL-Scan ve 3.3 mm AL-Scan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Her iki cihaz arasındaki tüm ölçümlere ait ortalama fark, farka ait %95 güven aralığı ve p değeri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sirius MKK ile AL-Scan MKK arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.000, r=0.974$). Sirius ÖKD ile AL-Scan ÖKD arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.000, r=0.918$). Sirius SimK değeri ile AL-Scan K 2.4mm ve K 3.3mm arasında yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.000, r$ değerleri sırasıyla 0.979 ve 0.982 saptandı) (Tablo 3).

Sirius MKK ile AL-Scan MKK testleri arasında mutlak uyum için değerlendirilen ICC katsayısı yüksek uyumu göstermektedir. Sirius ÖKD ile AL-Scan ÖKD arasında yüksek düzeyde uyum saptandı. Sirius SimK değeri ile AL-Scan K 2.4mm ve K 3.3mm arasında

Tablo 1. İki cihaza ait ölçüm ortalamaları

	Ölçüm Cihazı	Ortalama	Standart Sapma
MKK	Sirius	555,66 μ m	39,58
ÖKD	Sirius	3,65mm	0,26
SimK	Sirius	43,09	1,45
İris Çapı	Sirius	12,33 mm	0,38
ÖKH	Sirius	163,55	25,13
İKA	Sirius	43,83	5,75
MKK	AL-Scan	548,01 μ m	38,14
ÖKD	AL-Scan	3,57mm	0,26
K 2.4 mm	AL-Scan	43,22	1,5
K 3.3 mm	AL-Scan	43,2	1,47
Aksiyel Uzunluk	AL-Scan	23,3 mm	0,75

MKK: merkezi kornea kalınlığı; ÖKD: ön kamara derinliği; K: keratometri; ÖKH: ön kamara hacmi; İKA: iridokorneal açı

Tablo 2. Sirius ve AL-Scan cihazından elde edilen MKK, ÖKD ve keratometrik verilerin karşılaştırılması

		Farka Ait %95 Güven Aralığı			
		Ortalama Fark	Alt Limit	Üst Limit	p*
MKK Sirius	- MKK AL-Scan	7,56	6,08	9,03	,000
ÖKD Sirius	- ÖKD AL-Scan	0,07	0,06	0,09	,000
simK sirius	- K 2.4 mm AL-Scan	-0,102	-0,152	-0,051	,000
simK sirius	- K 3.3 mm AL-Scan	-0,090	-0,136	-0,045	,000
Kdüz sirius	- Kdüz 2.4 mm AL-Scan	-0,063	-0,108	-0,019	,006
Kdüz sirius	- Kdüz 3.3 mmAL-Scan	-0,041	-0,081	0,000	,047
Kdik sirius	- Kdik 2.4 mm AL-Scan	-0,136	-0,201	-0,071	,000
Kdik sirius	- Kdik 3.3 mm AL-Scan	-0,107	-0,172	-0,041	,002
K 2.4mm AL-Scan	- K3.3 mm AL-Scan	0,014	-0,009	0,037	,225
Kdüz 2.4mm AL-Scan	- Kdüz 3.3 mm AL-Scan	0,023	0,001	0,044	,037
Kdik 2.4mm AL-Scan	- Kdik 3.3 mm AL-Scan	0,029	-0,010	0,069	,146
*: eşleştirilmiş t testi; MKK: merkezi kornea kalınlığı; ÖKD: ön kamara derinliği; K:keratometri					

*: eşleştirilmiş t testi; MKK: merkezi kornea kalınlığı; ÖKD: ön kamara derinliği; K: keratometri

Tablo 3. Pearson korelasyon analizi ve ICC katsayısı ile mutlak uyum analizi

		Pearson Korelasyon Katsayısı	ICC katsayısı	ICC Katsayısına göre %95 Güven Aralığı		p değeri
				Alt Limit	Üst Limit	
MKK Sirius	- MKK AL-Scan	0,974	0,977	0,89	0,991	0,00
ÖKD Sirius	- ÖKD AL-Scan	0,918	0,935	0,806	0,969	0,00
simK sirius	- K 2.4mm AL-Scan	0,979	0,988	0,982	0,992	0,00
simK sirius	- K 3.3mm AL-Scan	0,982	0,99	0,985	0,993	0,00
MKK: merkezi kornea kalınlığı; ÖKD: ön kamara derinliği; K: keratometri						

MKK: merkezi kornea kalınlığı; ÖKD: ön kamara derinliği; K: keratometri

yüksek düzeyde uyum saptandı. Ölçümler arasında ICC katsayısı ve ICC katsayısına göre %95 güven aralığı değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tartışma

Postoperatif refraksiyon, kullanılan lens gücü hesaplama formülleri, aksiyel uzunluk, postoperatif efektif lens pozisyonu ve korneal eğrilik başlıca etkenler olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir (3, 8, 9). Preoperatif ÖKD değeri, postoperatif efektif lens pozisyonu hesaplamasında Olsen tarafından geliştirilen formülde ana belirleyici değerdir (6). Bu nedenle ÖKD, katarakt cerrahisi sonrasında refraktif sonuçlar için kritik öneme sahiptir.

ÖKD'nin azalması, göz içi cerrahilerde intraoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır. Pseudoeksfolyatif hastalarda 2,5 mm'den daha sığ ön kamaraya sahip gözlerde zonüler instabilite artmaktadır (10). ÖKD açığı kapanması riskini değerlendirme ve iris kıskacı fakik göz içi lens implantasyonunda endotel hücre hasarı riskini değerlendirmede önemli bir parametredir (11, 12).

Nidek AL-Scan cihazı temel kullanım alanı katarakt cerrahisi öncesinde göz içi lensi (GİL) gücünün doğru hesaplanması için üretilen biyometri cihazıdır. Genel kullanım alanı konulacak GİL'in en iyi refraktif sonucu vermesi için ölçüm ve hesaplama yapmaktır. Nidek AL-Scan cihazının GİL gücünü hesaplama için güvenilirliği çalışmalarla onaylanmıştır (13, 14). Nidek AL-Scan cihazının tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir (15).

Sirius topografi cihazı, kornea hastalıklarında tanısallık değerlendirme için, refraktif cerrahi ve katarakt cerrahi öncesinde preoperatif değerlendirme amaçlı kullanılan topografi cihazıdır. Farklı çalışmalarda ait MKK, ÖKD, simK ölçüm parametrelerinin Sirius cihazı ile tekrarlanabilirliğinin ve güvenilirliğinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (2, 16). Sirius topografi cihazında saptanan keratometri değerleri ve immer-siyon ultrason ile ölçülen aksiyel uzunluğu değerleri 3. nesil lens gücü hesaplama formüllerine girilerek yapılan bir çalışmada, postoperatif refraktif ortalama sapma miktarı $0,23 \pm 0,24$ D saptanmıştır (17). Daha önce ameliyat olmamış gözlerde Sirius topografi cihazı kullanımı ile iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir (17).

Ön segment topografi cihazları ile biometri cihazları farklı çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Çift dönen Scheimflug kamera ve plasido topografi kullanan Galilei cihazı ile AL-Scan cihazları arasında ÖKD derinliğini karşılaştıran bir çalışmada, ÖKD Galilei cihazında daha yüksek ölçülmekle birlikte ölçümler arasında yüksek uyum saptanmıştır (18). Çalışmada ÖKD'nin farklı çıkmasının ne kadarının kornea kalınlığı ile ilişkili olduğunun tam olarak anlaşılabilmesi için MKK'nin ÖKD değerine etkisinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Yağcı ve ark.(15) Nidek AL-Scan ve Galilei cihazlarını normal bireyler ve keratokonik hastalarda karşılaştırmış ve MKK, ÖKD'yi Galilei cihazında daha yüksek olarak saptamışlardır. Ayrıca normal bireylerde MKK, ÖKD ve keratometri değerleri her iki cihaz arasında yüksek uyumlu olarak saptanmış olmasına karşın keratokonuslu hastalarda sadece ÖKD ölçümlerinin uyumlu saptandığını bildirmişlerdir.

Literatürde erişkin yaş grubunda Nidek AL-Scan ile Sirius topografi ölçümlerinin karşılaştırıldığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer bir

şekilde MKK, ÖKD ve keratometri ölçümleri arasında yüksek oranda korelasyon saptanmıştır (19). Çalışmamızda MKK, ÖKD, SimK Sirius ile K 2,4-3,3 mm AL-Scan arasında yüksek korelasyon saptanması, korelasyonun tüm yaş gruplarında devam ettiğini desteklemektedir.

Normal bireylerde Galilei ile AL-Scan ve Sirius ile AL-Scan ölçümlerini karşılaştıran çalışmalarda Galilei ve Sirius cihazları ile ölçülen MKK ve ÖKD değerlerinin AL-Scan ölçümlerinden daha yüksek fakat uyumlu çıkması, Galilei ve Sirius cihazlarının benzer mekanizma ile çalışmasından kaynaklanması olabilir.

MKK'nin doğru hesaplanması refraktif cerrahi öncesi ve glokom hastalarında GIB hesaplanmasında çok önemlidir. Çalışmamızda Sirius cihazında MKK kalınlığının daha kalın saptanmış olması, glokom hastası değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur.

Sonuç

Çalışmamızda biyometrik ÖKD'nin topografik ÖKD'ye göre daha düşük saptanmış olması, cihazlar arasındaki farklı ölçümler sebebi ile lens gücü hesaplama formüllerinin farklı cihazlarda elde edilen ölçümlere göre farklı sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Her iki cihaz ölçümleri arasında yüksek korelasyon ve uyum saptanmış olmasına karşın, aradaki farkın klinik olarak önemli olup olmadığı, her iki cihazdan elden edilen verilen ne kadar postoperatif refraktif sapmaya sebep olacağını araştırarak klinik çalışmalar ile saptanabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Kabul No: KAEK/2018.3.3).

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden ve hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağmsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.E.B.; Tasarım - S.E.B.; Denetleme - N.S., D.Y.E., M.E.; Kaynaklar - S.E.B.; Malzemeler - N.S., D.Y.E., M.E., S.E.B.; Veri Toplanması ve/veya işleme - S.E.B.; Analiz ve/veya Yorum - S.E.B.; Literatür taraması - S.E.B.; Yazıyı Yazan - S.E.B.; Eleştirel İnceleme - N.S., D.Y.E., M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval has been received by the Ethics Committee of Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (Approval Number: KAEK/2018.3.3).

Informed Consent: Informed consent was obtained from parents of the patients and patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.E.B.; Design - S.E.B.; Supervision - N.S., D.Y.E., M.E.; Resource - S.E.B.; Materials - N.S., D.Y.E., M.E., S.E.B.; Data Collection and/or Processing - S.E.B.; Analysis and/or Interpretation - S.E.B.; Literature Search - S.E.B.; Writing - S.E.B.; Critical Reviews - N.S., D.Y.E., M.E.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

1. Kola M, Duran H, Turk A, Mollamehmetoglu S, Kalkisim A, Erdöl H. Evaluation of the repeatability and the reproducibility of AL-scan measurements obtained by residents. J Ophthalmol. 2014. [CrossRef]
2. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 1809-16. [CrossRef]
3. Olsen T. Prediction of the effective postoperative (intraocular lens) anterior chamber depth. J Cataract Refract Surg. 2006; 32: 419-24. [CrossRef]
4. Olsen T. Sources of error in intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg. 1992; 18: 125-9. [CrossRef]
5. Retzlaff JA, Sanders DR, Kraff MC. Development of the SRK/T intraocular lens implant power calculation formula. J Cataract Refract Surg. 1990; 16: 333-40. [CrossRef]
6. Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. Acta Ophthalmol Scand. 2007; 85: 472-85. [CrossRef]
7. Yağcı R, Güler E, Kulak AE, Erdoğan BD, Balci M, Hepşen İF. Repeatability and reproducibility of a new optical biometer in normal and keratoconic eyes. J Cataract Refract Surg. 2015; 41: 171-7. [CrossRef]
8. Hosny M, Alió JL, Claramonte P, Attia WH, Pérez-Santonja JJ. Relationship between anterior chamber depth, refractive state, corneal diameter, and axial length. J Refract Surg. 2000; 16: 336-40.
9. Holladay JT, Musgrave KH, Prager TC, Lewis JW, Chandler TY, Ruiz RS. A three-part system for refining intraocular lens power calculations. J Cataract Refract Surg. 1988; 14: 17-24. [CrossRef]
10. Kuchle M, Viestenz A, Martus P, Händel A, Jünemann A, Naumann GO. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol. 2000; 129: 281-5. [CrossRef]
11. Saxena R, Boekhoorn SS, Mulder PG, Noordzij B, van Rij G, Luyten GP. Long-term follow-up of endothelial cell change after Artisan phakic intraocular lens implantation. Ophthalmology. 2008; 115: 608-13. [CrossRef]
12. Devereux JG, Foster PJ, Baasanhu J, Uranchimeg D, Lee PS, Erdenbeileig T, et al. Anterior chamber depth measurement as a screening tool for primary angle-closure glaucoma in an East Asian population. Arch Ophthalmol. 2000; 118: 257-63. [CrossRef]
13. Kaswin G, Rousseau A, Mgarrech M, Barreau E, Labetoulle M. Biometry and intraocular lens power calculation results with a new optical biometry device: comparison with the gold standard. J Cataract Refract Surg. 2014; 40: 593-600. [CrossRef]
14. Suto C, Shimamura E, Watanabe I. Comparison of 2 optical biometers and evaluation of the Camellin-Calossi intraocular lens formula for normal cataractous eyes. J Cataract Refract Surg. 2015; 41: 2366-72. [CrossRef]
15. Yağcı R, Kulak AE, Güler E, Tenlik A, Güragaç FB, Hepşen İF. Comparison of anterior segment measurements with a dual Scheimpflug Placido corneal topographer and a new partial coherence interferometer in keratoconic eyes. Cornea. 2015; 34: 1012-8. [CrossRef]
16. Masoud M, Livny E, Bahar I. Repeatability and intrasession reproducibility obtained by the Sirius anterior segment analysis system. Eye contact lens. 2015; 41: 107-10. [CrossRef]
17. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of corneal power measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido-disk corneal topography for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. J Cataract Refract Surg. 2012; 38: 787-92. [CrossRef]
18. Dervişoğulları MS, Totan Y, Güragaç B. Comparison of anterior chamber depth measurements of Nidek AL-Scan and Galilei Dual Scheimpflug Analyzer. Cont Lens Anterior Eye. 2015; 38: 85-8. [CrossRef]
19. Çağlar Ç, Kocamış Sİ, Demir E, Durmuş M. Comparison of the measurements of a novel optical biometry: Nidek AL-Scan with Sirius and a ultrasound biometry. Int Ophthalmol. 2017; 37: 491-8. [CrossRef]

Cite this article as: Bayramoğlu SE, Sayın N, Ekinci DY, Erdoğan M. Comparison of Keratometry, Central Corneal Thickness, and Anterior Chamber Depth Results Measured With Nidek-AL Scan Biometry and Sirius Topography Devices. İstanbul Med J. 2018; 19: 158-61.



Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Otitis Media with or Without Cholesteatoma

Kolesleatumlu ya da Kolesleatomsuz Kronik Otitis Media'da Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Platelet Hacminin Prediktif Değeri

Enes Yiğit¹, Özlem Önerci Çelebi², Ela Araz Server², Ecem Sevim Longur²

Abstract / Öz

Introduction: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) can be used as a systemic inflammatory marker and the increased MPV indicates that the inflammation is more intense. The aim of the study is to show the NLR and MPV values in chronic otitis media with or without ossicular/bony destruction or cholesteatoma and to investigate the predictive values of these parameters..

Methods: Patients with chronic otitis media were retrospectively analyzed and divided into three groups: group 1 had only tympanic membrane perforation without any ossicular/bony erosion or cholesteatoma, group 2 had ossicular/bony erosion but no cholesteatoma, and group 3 had cholesteatoma. The control group (group 0) included subjects who were scheduled for septoplasty in our hospital, who did not have any otologic complaints, and who had normal otologic examination. Blood samples including complete blood count were obtained from all patients in their preoperative visit. The neutrophil, lymphocyte, platelet, and MPV values were obtained. NLR was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes.

Results: The study included 157 patients and 50 controls. There were 50 patients in groups 1 and 2 and 57 patients in group 3. The neutrophil, lymphocyte, NLR, MPV, and red blood cell distribution width values showed no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Although NLR is related to the prognosis and severity of several diseases, we found no association between NLR, MPV and chronic ear disease. NLR and MPV also have no value in predicting prognosis and the accompanying ossicular or bony erosion accompanying COM

Keywords: NLR, MPV, chronic otitis

Amaç: Nötrofil-lenfosit oranı sistemik bir inflammatuar belirteç olarak kullanılabilir ve artmış platelet hacmi inflamasyonun daha yoğun olduğunu gösterir. Bu çalışmanın amacı, Kemikçik zincir destrüksiyonu veya kolesleatomu olan ve olmayan kronik otitis media hastalarında Nötrofil-Lenfosit oranlarının ve Platelet Hacminin prediktif ve prognostik değerlerinin incelenmesidir.

Yöntemler: Hastanemizde opere olan kronik otit hastaları retrospektif analiz ile incelenerek üç gruba ayrıldı: Grup 1: sadece timpanik membran perforasyonu olan hastalar, Grup 2: eşlik eden kemikçik zincir deformitesi olan ancak kolesleatomu olmayan hastalar, Grup 3: Kolesleatomu olan hastalar. Kontrol Grup (Grup 0) otolojik bir semptomu ve bulgusu olmayıp hastanemizde septoplasti olan hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların ve kontrol grubundaki vakaların ameliyat öncesi kan değerleri incelendi, Platelet Hacmi, Nötrofil ve Lenfosit değerleri kaydedildi, Nötrofil/Lenfosit oranı hesaplandı. Değerler, gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 157 kronik otit hastası ve 50 kontrol vakası dahil edildi. Grup 1 ve 2 de 50 hasta, Grup 3'te 57 hasta, kontrol grubunda 50 hasta vardı. Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet Hacmi gruplar arasında fark göstermemektedir.

Sonuç: Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet Hacmi birçok hastalığın seyri ve şiddetiyle ilişkili olmasına rağmen, çalışmamızda bu oranlar ile kronik otit arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu değerlerin aynı zamanda kronik otitte kemikçik zincir destrüksiyonu ve kolesleatom varlığını ve prognozu ön görmekte prediktif değeri yoktur.

Anahtar Kelimeler: NLR, MPV, kronik otit

Introduction

Chronic otitis media (COM) leads to a chronic inflammation of the middle ear mucosa which can be accompanied by ossicular erosions and/or bony destructions. When there is also an accumulation of keratinizing squamous epithelium in these spaces, it is called COM with cholesteatoma. Oxidative stress and inflammation have been shown to play important roles in several middle ear infections (1-4).

Lymphopenia and neutrophilia show the general inflammatory status of the body (5-7). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) can be used as a systemic inflammatory marker, as it reflects both the increase in neutrophils and the decrease in lymphocytes (5, 8). Mean platelet volume (MPV) can also be used as a marker of inflammation (9, 10). It measures the volume of circulating thrombocytes, and an increased MPV indicates that the inflammation is more intense (9, 10).

The NLR and MPV values have been previously studied in COM, but, to our knowledge, the difference in inflammatory values between patients with different presentations of COM has not been previously investigated. The aim of the present study was to show the NLR and MPV values in patients who have COM with or without ossicular/bony destruction or cholesteatoma, to compare the results in different groups, and to investigate the predictive values of these parameters in COM.

Methods

This was a retrospective study. Istanbul Training and Research Hospital Ethics Committee (29.12.2017-1158) approved the study in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients with COM who had

ORCID IDs of all the authors: SE.Y. 0000-0002-9853-6238; Ö.Ö.Ç. 0000-0001-8170-7443; E.A.S. 0000-0002-8462-3605; E.S.L. 0000-0001-6256-2015.

¹Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Lüleburgaz State Hospital, Kırklareli, Turkey

²Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ela Araz Server
E-mail: serverela@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 03.03.2018
Accepted/Kabul Tarihi: 18.04.2018

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Table 1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio values in patients with chronic otitis media (groups 1, 2, and 3) and control group (group 0)

		Group 0		Group 1		Group 2		Group 3		p	
Age	Mean±SD	31.9±10.6		32.6±12.3		37.8±14.4		35.8±12.0		0.067 ^k	
	Median	28.0		31.0		37.0		34.0			
Gender	Female	n-%	20	40.0%	26	52.0%	26	52.0%	18	31.6%	0.090 ² χ ²
	Male	n-%	30	60.0%	24	48.0%	24	48.0%	39	68.4%	
Neutrophil	Mean±SD	40±1.1		4.2±1.5		4.2±1.1		4.3±1.2		0.639 ^A	
	Median	3.8		4.2		4.1		4.3			
Lymphocyte	Mean±SD	2.3±0.5		2.3±0.6		2.4±0.5		2.4±0.6		0.803 ^A	
	Median	2.4		2.2		2.3		2.3			
NLR	Mean±SD	1.8±0.7		1.9±0.8		1.9±0.7		1.9±0.5		0.878 ^k	
	Median	1.7		1.7		1.7		1.8			
MPV	Mean±SD	88.3±4.2		87.3±4.7		87.5±3.9		87.1±3.5		0.603 ^k	
	Median	87.4		86.9		87.3		86.8			
RDW3	Mean±SD	13.1±0.7		13.4±1.1		13.3±0.7		13.3±0.6		0.559 ^k	
	Median	13.1		13.2		13.2		13.1			
^ANOVA, ^k Kruskal–Wallis, χ ² Chi-square test, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; MPV: mean plasma volume; RDW: red blood cell distribution width; SD: standard deviation											

^AANOVA, ^kKruskal–Wallis, ²χ²Chi-square test, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; MPV: mean plasma volume; RDW: red blood cell distribution width; SD: standard deviation

surgery in our hospital were included in the study. Operative notes, detailed patient data including history, and preoperative blood tests were recorded from retrospective review of patient records. Revision cases and cases without detailed operative note or preoperative blood count were excluded from the study. Patients who had complications secondary to COM were also excluded.

Patients with COM were divided into three groups: group 1 had only tympanic membrane perforation without any ossicular/bony erosion or cholesteatoma, group 2 had COM and ossicular/bony erosion but without cholesteatoma, and group 3 included patients with COM with cholesteatoma. Patients with only tympanic membrane perforation (corresponding to group 1) who had granulation tissue or tympanosclerosis in the middle ear were excluded.

The control group (group 0) included subjects who were scheduled for septoplasty in our hospital, who did not have any otologic complaints, and who had normal otologic examination. All these preoperative patients scheduled for septoplasty had normal preoperative test values and normal otologic exam under pneumatic otoscopy. Patients who had active ear disease or any infectious, inflammatory, or systemic disease that could have an impact on blood counts were excluded. Patients who were noted to have obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) or had symptoms of OSAS and with severe septal deviation totally obstructing the airway, bilateral septal deviation, and adenoid and tonsillar hypertrophy obstructing the airway were also excluded.

Blood samples including complete blood count were obtained from all patients in their preoperative visit. The neutrophil, lymphocyte, platelet, MPV, and red blood cell distribution width (RDW) values were obtained. NLR was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 22.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk,

NY, USA). Descriptive statistics including mean, standard deviation, median, and minimum-maximum values of the variables of the study population were analyzed. The Kolmogorov-Smirnov test was used for testing the normality of data. The Kruskal-Wallis test was used for comparison of non-normally distributed data (NLR, MPV, and RDW) between the control group and the four different subgroups of cases. The Mann-Whitney U test was also used for comparison of non-normally distributed data between the control group and the COM case group (sum of groups 1, 2, and 3). The ANOVA test was used for comparison of normally distributed data (neutrophil and lymphocyte) between the control group and the four different subgroups. The independent samples t-test was also used for comparison of normally distributed data between the control group and the COM case group (sum of groups 1, 2, and 3). A p value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

The study included 157 patients. There were 70 (44.6%) female and 87 (55.4%) male patients. The control group comprised 50 subjects, with 20 (40%) female and 30 (60%) male patients. There were 50 patients in groups 1 and 2 and 57 patients in group 3. The total mean age of the patient groups (groups 1+2+3) was 35.3±12.3 years. The mean age of the control group (group 0) was 31.9±10.6 years. There was no statistically significant difference between age and gender distribution of the four different groups (p>0.05). The neutrophil, lymphocyte, NLR, MPV, and RDW values showed no statistically significant difference between the groups (p>0.05). Table 1 shows the values for each group.

Then, all patients with COM (groups 1, 2, and 3) were combined and compared with the control group (group 0). There was no statistically significant difference between age and gender distribution of the patients with COM and the control group (p>0.05). The neutrophil, lymphocyte, NLR, MPV, and RDW values showed no statistically significant difference between these groups (p>0.05).

Discussion

Chronic otitis media is the inflammation of the middle ear mucosa and the temporal bone for >3 months, accompanied by the perforation of the tympanic membrane. Chronic inflammation may act differently in different patients. In some patients, there is only a perforation of the tympanic membrane without any ossicular or bony destruction. However, in some patients, in addition to tympanic membrane perforation, there is also an erosion or even destruction of the ossicles. This may or may not be accompanied by growth of the keratinized epithelium in the middle ear, cholesteatoma, which is a lytic process and is generally accompanied by bony and ossicular erosions. These different inflammatory processes of the middle ear act differently, and the surgery to be performed to each of these pathologies is different. It is not easy to foresee which patients with COM will develop ossicular/bony erosion or cholesteatoma. It is also hard to predict what to expect during surgery, as the surgical approaches to all these pathologies differ. Thus, predictors that would differentiate these different types of chronic ear disease prior to surgery are necessary. This would help a physician to inform his patient about the progress and prognosis of his chronic ear disease and about what to expect after surgery. It would also be beneficial for a physician to predict the status of the middle ear prior to surgery. Thus, we aimed to compare the inflammatory values in these different types of COM. Although one would expect that all these processes causing inflammation would affect the NLR and MPV values, the present study showed that COM with or without ossicular/bony erosion or cholesteatoma had no impact on these values. Even the bone erosion and the osteoclastic activity seen in cholesteatoma had no effect on these values. These findings show that the inflammation in these pathologies remains local and does not lead to a systemic inflammatory reaction. Inflammations of the middle ear cavity with or without an accompanying ossicular/bony erosion or cholesteatoma do not increase the NLR or MPV values.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio and MPV have been recognized as a systemic inflammatory marker and predictor of poor clinical outcomes for many diseases (11-16). Many biomarkers are available to detect inflammatory cytokines; however, determination of NLR and MPV is simple and readily available ways to detect inflammation without an extra cost. A complete blood cell count is sufficient to determine both values.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio has been studied in various diseases, such as cardiovascular diseases, chronic renal disease and diabetic nephropathy, and several types of cancer (11-15, 17), and in various otorhinolaryngological disorders including malignities (18-25), OSAS, Bell's palsy, sudden hearing loss, tinnitus, adenoidectomy, and tonsillectomy (7, 26-30). It has also been studied in patients with otitis media to detect the effects of inflammation in the middle ear on the inflammatory blood parameters. The effects of oxidative stress on acute otitis media, otitis media with effusion (OME), COM, and tympanosclerosis have been shown, suggesting the role of inflammation in various inflammatory otologic disorders (1-4, 30-33). The studies showed that NLR is higher in patients with OME and could help in determining the viscosity of the fluid accumulated in the middle ear (30-33). OME can act as a precursor for COM, and the inflammation observed in these studies may act by triggering the inflammatory pathway leading to COM with or without cholesteatoma.

Tansuker et al. investigated the predictive value of NLR to differentiate active from inactive COM and concluded that NLR did not help to differentiate active from inactive COM (16).

The NLR value has also been studied in patients with cholesteatoma. Inflammation causes squamous epithelial transformation in the middle ear leading to cholesteatoma, which may cause lytic and destructive inflammatory reaction. Kilickaya et al. (34) investigated the systemic inflammatory effect of COM with cholesteatoma and showed that NLR has no predictive value with respect to bone erosions and associated complications in patients with cholesteatoma. Other than that, Eryilmaz et al. (10) studied the NLR values in pediatric patients compared with those in COM with and without cholesteatoma. NLR in the two groups showed no statistically significant difference. However, MPV was lower in patients with cholesteatoma than in the controls, which they suggested could act as a predictor for cholesteatoma.

Mean platelet volume has also been shown to be a marker of inflammation and has been studied in various otolaryngological diseases (35, 36). In addition, it has been studied in chronic ear disease. It was reported that MPV is lower in pediatric patients with cholesteatoma, and that it has a role in predicting cholesteatoma in children (10). However, this decrease in MPV has not been shown in our study.

As complications of COM may lead to leukocytosis and systemic toxicity, patients who had complications secondary to COM were excluded in the present study. This is important as these inflammatory results could affect our results. Other than that, as hypoxia can cause inflammatory and oxidative response (7, 36, 37), patients who were prone to hypoxic conditions, who had OSAS or had symptoms of OSAS, and with severe septal deviation totally obstructing the airway, bilateral septal deviations, and adenoid and tonsillar hypertrophy were excluded to eliminate the impact of hypoxia on blood test results. One limitation of the present study is its retrospective design and lack of follow-up data after surgery.

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate NLR and MPV in patients with COM with or without ossicular/bony destruction or cholesteatoma. Our study shows that a chronic inflammation in the middle ear cavity with or without ossicular/bony erosion or cholesteatoma remains local and does not trigger a systemic inflammatory reaction.

Conclusion

To our knowledge, the present study is the first to assess the MPV and NLR values in patients with COM and to investigate whether these values have any value in predicting the ossicular and bony erosions and presence of cholesteatoma in advance. However, this effect has not been shown in our study. Although NLR is related to the prognosis and severity of several diseases, we found no association between NLR, MPV, and chronic ear disease. NLR and MPV also have no value in predicting the prognosis and the ossicular or bony erosion accompanying COM.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul Training and Research Hospital (29.12.2017-1158).

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Design - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Supervision - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Resources - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Materials - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Data Collection and/or Processing - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Analysis and/or Interpretation - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Literature Search - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Writing Manuscript - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Critical Review - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Other - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (29.12.2017-1158) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Fikir - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Tasarım - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Denetleme - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Kaynaklar - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Malzemeler - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Analiz ve/veya Yorum - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Literatür Taraması - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Yazıyı Yazan - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Eleştirel İnceleme - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.; Diğer - E.Y., Ö.Ö.Ç., E.A.S., E.S.L.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

References

- Yılmaz T, Kocan EG, Besler HT, Yılmaz G, Gursel B. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 797-803. [\[CrossRef\]](#)
- Karlıdag T, İlhan N, Kaygusuz I, Keles E, Yalcin S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2004; 114: 85-9. [\[CrossRef\]](#)
- Baysal E, Aksoy N, Kara F, Taysi S, Taşkın A, Bilinç H, et al. Oxidative stress in chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1203-8. [\[CrossRef\]](#)
- Garça MF, Aslan M, Tuna B, Kozan A, Cankaya H. Serum Myeloperoxidase Activity, Total Antioxidant Capacity and Nitric Oxide Levels in Patients with Chronic Otitis Media. *J Membrane Biol* 2013; 246: 519-24. [\[CrossRef\]](#)
- Yenigun A. The efficacy of tonsillectomy in chronic tonsillitis patients as demonstrated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 386-91. [\[CrossRef\]](#)
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
- Derin S, Erdogan S, Sahar M, Topal H, Sozen H. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Adenoidectomy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: MC03-5.
- Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149-63. [\[CrossRef\]](#)
- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
- Eryilmaz MA, Derin S. Mean Platelet Volume as a Potential Predictor of Cholesteatoma in Children. *J Craniofac Surg* 2016; 27: e575-8.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7. [\[CrossRef\]](#)
- Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 55-60. [\[CrossRef\]](#)
- Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 656-62. [\[CrossRef\]](#)
- Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Weston SA, Roger VL. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154: 995-1002. [\[CrossRef\]](#)
- Cedrès S, Torrejon D, Martínez A, Martínez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 864-9. [\[CrossRef\]](#)
- Tansuker HD, Eroğlu S, Yenigun A, Taskin U, Oktay MF. Can Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Be a Predictive Biomarker to Help Differentiate Active Chronic Otitis Media From Inactive Chronic Otitis Media? *J Craniofac Surg* 2017; 28: e260-3.
- Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyteratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 229-33. [\[CrossRef\]](#)
- Kara M, Uysal S, Altinisik U, Cevizci S, Güçlü O, Derekoş FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 535-42. [\[CrossRef\]](#)
- Perisanidis C, Kornek G, Poschl PW, Holzinger D, Pirklbauer K, Schopper C, et al. High neutrophil to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease specific survival in patients with oral cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 334-5. [\[CrossRef\]](#)
- Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M, Gode S, Uluoğuz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 4425-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kum RO, Özcan M, Baklaci D. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7351-5. [\[CrossRef\]](#)
- Zeng YC, Chi F, Xing R, Xue M, Wu LN, Tang MY, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 126-31.
- Salim DK, Mutlu H, Eryilmaz MK, Salim O, Musri FY, Tural D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patient with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 839-42. [\[CrossRef\]](#)
- Haddad CR, Guo L, Clarke S, Guminski A, Back M, Eade T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59: 514-9. [\[CrossRef\]](#)
- Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015; 38: E1068-74.
- Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, Kucur C, Kahraman NK, Ozkaya DP, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe tinnitus: prospective, controlled clinical study. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 544-7. [\[CrossRef\]](#)
- Chung JH, Lim J, Jeong JH, Kim KR, Park CW, Lee SH. The significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in vestibular neuritis. *Laryngoscope* 2015; 125: E257-61.
- Bucak A, Ulu S, Oruc S, Yucedag F, Tekin MS, Karakaya F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* 2014; 124: 1678-81. [\[CrossRef\]](#)
- Karlı R, Alacam H, Unal R, Kucuk H, Aksoy A, Ayhan E. Mean platelet volume: is it a predictive parameter in the diagnosis of sudden sensorineural hearing loss? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65: 350-3.

30. Elbistanli MS, Kocak HE, Acipayam H, Yigider AP, Keskin M, Kayhan FT. The Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratio for the EffusionViscosity in Otitis Media With Chronic Effusion. *J Craniofac Surg* 2017; 28: e244-7.
31. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, Craven R, Carpenter RJ, Lehmann WB, et al. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *Laryngoscope* 1991; 101: 165-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 161-72.
33. Atan D, Apaydin E, Ozcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. *ENT Updates* 2016; 6: 12-5. [\[CrossRef\]](#)
34. Kılıcıkaya MM, Aynalı G, Tuz M, Bağcı O. Is There A Systemic Inflammatory Effect of Cholesteatoma? *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017; 21: 42-5.
35. Unlu I, Kesici GG, Onec B, Yaman H, Guclu E. The effect of duration of nasal obstruction on mean platelet volume in patients with marked nasal septal deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 401-5. [\[CrossRef\]](#)
36. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 172-8.
37. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Med Sci Monit* 2015; 21: 477-81. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Yiğit E, Önerci Çelebi Ö, Araz Server E, Longur ES. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Otitis Media with or Without Cholesteatoma. İstanbul Med J 2018; 19: 162-6.



Chylothorax: A Rare Complication of Endoscopic Thoracic Sympathectomy

Şilotoraks: Endoskopik Torasik Sempatektominin Nadir Bir Komplikasyonu

Mustafa Çalık¹ , Hıdır Esme¹ , Taha Tahir Bekçi² , Saniye Göknil Çalık³

Hyperhidrosis (HH) is a pathological condition of excessive secretion of the eccrine sweat glands in amounts greater than that required for physiological needs. Herein, we describe a patient who was treated with autologous blood pleurodesis for ductus thoracicus injury after endoscopic thoracic sympathectomy. A 23-year-old woman was admitted to our clinic with a complaint of bilateral pronounced axillary HH, minimal sweating of the hands, and bruising. She underwent bilateral thoracic sympathectomy at levels T3 and T4. A milky fluid was observed in the left chest tube and was diagnosed as chylothorax. No similar case of postoperative chylothorax treated with autologous blood pleurodesis has been found in the English literature. According to anatomical variations, the ductus thoracicus is susceptible to injury even in the hands of an experienced surgeon. In case an injury has occurred shortly after thoracic sympathectomy, autologous blood pleurodesis is an effective treatment for chylothorax. This procedure is safe and cheap and can be easily performed at the bedside.

Keywords: Chylothorax, Thoracic, Sympathectomy, Pleurodesis, Autologous Blood

Terleme, vücut sıcaklığını sabit tutulmasında önemli bir mekanizmadır. Hiperhidrozis ekrin ter bezlerin fizyolojik ihtiyaçları için gerekli olandan daha fazla miktarlarda aşırı ter salgılanması durumudur. Burada, torakal sempatektomi sonrası gelişen ve otolog kan plörezişiyle tedavi edilen vakayı sunduk. 23 yaşında bayan hasta aksillada daha belirgin olmak üzere ellerde minimal terleme; soğukta morarma şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastaya T3-T4 seviyesinden bilateral torakal sempatektomi yapıldı. Sol göğüs tüpünde süt gibi bir sıvı gözlemlendi ve şilotoraks teşhisi kondu. İngilizce literatür taramasında otolog kan ile plöredezis yapılan başka bir vakaya rastlanmadık. Duktus torasikusun anatomik varyasyonları nedeniyle en deneyimli cerrahın elinde bile yaralanma açıktır. Torakal sempatektomiden sonra hemen sonra gelişen şilotoraks için otolog kanla yapılan plöredezis etkili bir tedavi yöntemidir. Bu işlem ucuz, kolay ve hasta başında rahatlıkla yapılabilecek bir tedavidir.

Anahtar Kelimeler: Şilotoraks, Torasik, sempatektomi, Plöredez, Otolog Kan

This study was presented in the American College of Chest Physicians CHEST Congress (October 26-31, 2013, Chicago, USA)

ORCID IDs of all the authors: S0000-0001-9963-5724; H.E. 0000-0002-6569-8193; T.T.B. 0000-0002-5705-8452; S.G.Ç. 0000-0002-6569-8193.

¹Department of Thoracic Surgery, Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey.

²Department of Pulmonary Medicine, Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey.

³Emergency and First Aid Program, Vocational School of Health Services KTO Karatay University, Konya, Turkey.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Mustafa Çalık
E-mail: drmcalik@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 16.04.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 28.10.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Introduction

Hyperhidrosis (HH) is a pathological condition of excessive secretion of the eccrine sweat glands in amounts greater than that required for physiological needs. HH occurs more commonly in women and is usually bilateral and symmetrical. It often begins in early childhood and usually persists throughout adulthood, resulting in severe occupational, emotional, and social disabilities (1). Although the prevalence of HH is thought to be low, it has been reported as 2.8% in the United States and 4.9% in China (2). Various treatment methods have been recommended for HH. Generally, the preferred treatment method varies according to the clinician. The success and compliance rates of medical treatments are significantly lower, particularly in patients with life-long or moderate to severe HH. Permanent management can be achieved through invasive techniques such as sympathectomy. Except for one series, no mortality has been reported, with a morbidity not exceeding 5%, in the English literature. Pneumothorax is the most common complication (2% of patients; a total of 25%-30% exclusively require thoracic drainage), followed by subcutaneous emphysema (1%) and pleural effusion (0.3%-0.5%), which rarely requires drainage. Solitary cases of complications, such as chylothorax, hemopericardium, lesions of the superior intercostal vein, pulmonary edema, or brachial plexus lesions, have been reported in a previous study (1). Herein, we describe a patient who was treated with autologous blood pleurodesis for ductus thoracicus injury after endoscopic thoracic sympathectomy.

Case Report

A 23-year-old woman was admitted to our clinic with a complaint of bilateral pronounced axillary HH, minimal sweating of the hands, and bruising. She underwent bilateral thoracic sympathectomy at levels T3 and T4 via a diathermy hook inserted through the thoracoscope (Karl Storz Hopkins 0° 26034 AA Laparoscope Tuttlingen, Germany). Electrocautery ablation of the accessory nerve and Kuntz branches was composed of approximately 3 cm to prevent recurrence at the level of the third rib. Chest X-ray was obtained in the recovery room after surgery to verify full

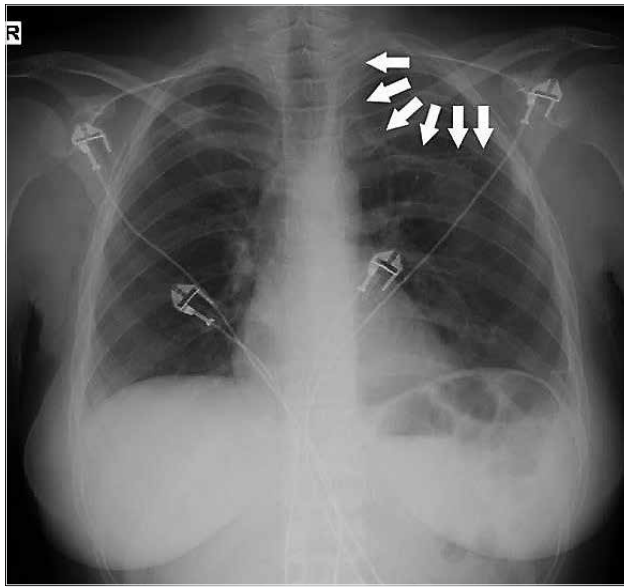


Figure 1. The patient's chest X-ray was obtained in the recovery room after surgery to verify the full expansion of the lung (Chest tube was indicated by white arrows)

expansion of the lung (Figure 1). Then, the patient was transferred to the intensive care unit (ICU). Oral nutrition was initiated 6 h after surgery. Four hours after initiating enteral feeding, a leakage of 100 mL milky fluid was observed in the left chest tube. In the biochemical assessment of the pleural drainage fluid, 12 mg/dL of cholesterol and 310 mg/dL of triglyceride were noted. The patient was diagnosed with postoperative chylothorax. Enteral feeding was terminated. She was treated with total parenteral nutrition via a central venous catheter. The right pleural drain was removed after the first postoperative day. Daily pleural drainage was 60 mL on the second day and 40 mL on the third day. A follow-up of blood chemistry and electrolyte levels was also conducted. Pleurodesis was achieved via a chest tube on the fourth day of hospitalization when drainage ceased. Then, 50 mL of autologous blood was obtained on the fourth day of admission. Immediately, blood extracted from the patient was injected into the pleural space through the chest tube. Then, it was removed on the same day. The patient was discharged on the seventh day of admission without complications. At 24 months of follow-up, she had no further recurrence of effusion. Written informed consent was obtained from the patient to participate in the present study.

Discussion

Although benign in nature, HH might cause significant social, emotional, and professional disabilities in patients who generally cannot be adequately treated with conservative methods (3). Conservative methods are generally used only for patients with mild symptoms. Thus, the majority of patients with mild to severe HH will sooner or later be recommended for surgery as precise treatment. There is no doubt that thoracoscopic sympathetic surgery has provided a highly reliable solution for HH. This has been shown in a clinical report of successful control of symptoms by surgery in more than 95% of patients (2). The overall rate of complications is less than 5%, and these are minor complications. Chylothorax is an extremely uncommon complication due to thoracoscopic sympathectomy but continues to be a formidable clinical problem of

any thoracic surgical practice. In the English literature, eight cases of chylothorax after sympathectomy have been reported, one via transaxillary sympathectomy and seven via thoracoscopy.

Chylothorax is the accumulation of lymphatic fluid in the pleural cavity due to ductus thoracicus and damage to the lymphatic vessels. Postoperative chylothorax that develops after thoracic sympathectomy is a rare case and generally can be observed in 0.5%-2.5% of patients after cardiac and thoracic surgeries. Traditional conservative management of chylothorax has a failure rate of up to 48%, especially in high-output fistulae (4). Chylothorax was observed in our patient. The route of the thoracic duct varies in 40%-60% of individuals. Anatomical variations make it more susceptible to accidental injury during thoracic surgery. Its route is anomalous and unpredictable (5).

Typically, postoperative chylothorax occurs 2 to 10 days after surgery. However, in our case, it occurred in a much shorter time, i.e., only 4 h. The most common symptoms in patients with chylothorax are shortness of breath and cough. None of these symptoms were exhibited in our patient. However, she had chest pain, which is rarely observed in patients with chylothorax.

Current treatments of chylothorax include conservative, surgical, and radiation therapies. The management of postsurgical chylothorax is guided by a set of principles rather than a strict algorithm. These principles include efficient drainage of the effusion, cessation of flow through the thoracic duct, and obliteration of the pleural space (6). Pleural obliteration is also used to prevent prolonged air leakage and fluid accumulation in the pleural space. A wide variety of sclerosing agents are used for this procedure. Among these, autologous blood, which is less toxic and injurious to the lung tissue than traditional chemical substances, has been used since 1987 in order to close the pleural space and prevent air leaks. Although the underlying mechanism is controversial and there is no standardized administration amount and method, usually, numerous case reports, series, and retrospective or prospective studies have reported successful results (7). Pleurodesis compared with surgery has significantly increased the success rate, decreased the ICU stay and need for surgery, and reduced the overall hospital stay associated with decreased mortality (8, 9). Its success has encouraged us. We believe that it can be used for the treatment of chylothorax because it is easy to apply, painless, comfortable, fast, and cheap, without requiring analgesia or sedation during pleurodesis. We easily administered pleurodesis, and the chest tube was clamped for 2 h at the bedside without any complications (7-9). The first treatment option is surgery only for a small group of patients. Conservative treatments that should always be kept in mind are preferred by the majority of patients and successful in only half of the cases. Although the criteria for conservative treatment of thoracic duct injury has been described in the literature, the choice for the most appropriate treatment for patients is based on the clinician's experience and the patient's incomparable condition (6).

Conclusion

No similar case of postoperative chylothorax treated with pleurodesis using autologous blood has been found in the English literature. According to anatomical variations, the ductus thoracicus is susceptible to injury even in the hands of an experienced surgeon.

In case an injury has occurred shortly after thoracic sympathectomy, autologous blood pleurodesis is an effective treatment for chylothorax. This procedure is safe and cheap and can be easily performed at the bedside.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Design - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Supervision - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Resource - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Materials - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Data Collection and/or Processing - M.Ç., S.G.Ç.; Analysis and/or Interpretation - M.Ç., S.G.Ç.; Literature Search - M.Ç., S.G.Ç.; Writing - M.Ç., S.G.Ç.; Critical Reviews - M.Ç., S.G.Ç.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Tasarım - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Denetleme - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Kaynaklar - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Malzemeler - M.Ç., H.E., T.T.B., S.G.Ç.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - M.Ç., S.G.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - M.Ç., S.G.Ç.; Literatür taraması - M.Ç., S.G.Ç.; Yazıyı Yazan - M.Ç., S.G.Ç.; Eleştirel İnceleme - M.Ç., S.G.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

1. Macía I, Moya J, Ramos R, Rivas F, Urena A, Rosado G, et al. [Primary hyperhidrosis. Current status of surgical treatment]. *Cir Esp* 2010; 88: 146-51. [Article in Spanish] [\[CrossRef\]](#)
2. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1370-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Reisfeld R, Nguyen R, Pnini A. Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 255-67. [\[CrossRef\]](#)
4. Kumar S, Kumar A, Pawar DK. Thoracoscopic management of thoracic duct injury: Is there a place for conservatism? *J Postgrad Med* 200; 50: 57-9.
5. Apiliogullari B, Esme H, Yoldas B, Duran M, Duzgun N, Calik M. Early and midterm results of single-port video-assisted thoracoscopic sympathectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 285-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Stager V, Le L, Wood RE. Postoperative chylothorax successfully treated using conservative strategies *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010; 23: 134-8 [\[CrossRef\]](#)
7. Muruganandan, S, Kumar S, Lee, YCG. Blood Patch for Pneumothorax: A Literature Review. *Cur Pulmonol Rep*, 2017; 6: 30-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Alamdari DH, Asadi M, Rahim AN, Maddah G, Azizi S, Shahidsales S, et al. Efficacy and Safety of Pleurodesis Using Platelet-Rich Plasma and Fibrin Glue in Management of Postoperative Chylothorax After Esophagectomy. *World J Surg* 2018; 42: 1046-55. [\[CrossRef\]](#)
9. Akin H, Olcmen A, Isgorucu O, Denizkiran I, Dincer I. Approach to patients with chylothorax complicating pulmonary resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 135-9. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Çalık M, Esme H, Bekçi TT, Göknil Çalık S. Chylothorax: A Rare Complication of Endoscopic Thoracic Sympathectomy *İstanbul Med J* 2018; 19: 167-9.



Klinefelter Sendromlu Hastada Gelişen Trombotik Trombositopenik Purpura

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Klinefelter Syndrome

Sinan Demircioğlu , Seda Yılmaz , Özlen Bektaş , Özcan Çeneli

Öz / Abstract

Trombotik trombositopenik purpura, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluklar ve böbrek yetmezliği pentadı ile tanınan nadir görülen bir hastalıktır. Tedavi edilmezse ölümcül olan hematolojik acil durumdur. Plazma değişimi yapılabilirse tedavi oldukça kolay ve yüzdürücüdür. Bizim hastamızda olduğu gibi konjenital tüm hastalıklarda edinsel olarak görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klinefelter sendromu, trombotik trombositopenik purpura, plazma değişimi

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disease associated with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, neurological disorders, and renal insufficiency pentad. It is a fatal hematologic emergency if left untreated. If plasma exchange is feasible, treatment is easy and comfortable. It should be kept in mind that such as in our patient may be acquired at all congenital illnesses.

Keywords: Klinefelter syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange

Giriş

Klinefelter sendromu primer hipogonadizme neden olan en yaygın konjenital anomalidir. Bin canlı erkek doğumun yaklaşık 1'inde meydana gelir (1). En sık görülen genotipi 46, XXY'dir. Fakat 48, XXXY ve 46, XY / 46, XXY mozaikliği gibi karyotiplere yol açan daha büyük ve daha az sayıda X kromozomu da rapor edilmiştir (2). Testosteron düzeyinin azalması, FSH-LH artması testislerde atrofiye, infertiliteye ve azalmış virilizasyon bulgularına sebep olur (3). Yaşamın ileri dönemlerinde testosteron eksikliği ile ilişkisi olmayan morbiditeye neden olabilir (4). Bunlara kronik bronşit, bronşektazi ve amfizem gibi akciğer hastalıkları, germ hücreli tümörler, meme kanseri ve non-Hodgkin lenfomayı da içeren kanserler; bacak ülserlerine yol açan variköz damarlar, ekstra X kromozomuna bağlı sistemik lupus eritematosus ve diabetes mellitus dahildir (5-9). Bu olgu sunumunda, Klinefelter sendromu tanısı ile izlenen hastada, edinsel trombotik trombositopenik purpura (TTP) gelişimini bildirdik.

Olgu Sunumu

Klinefelter sendromu tanılı 36 yaşında erkek hasta, 1 haftadır olan baş ağrısının şiddetlenmesi ve bilinç değişikliği olması üzerine acil servise getirilmiş. Acil serviste değerlendirilen hastanın bilinci kapalı, ağırlı uyarana yanıtı yoktu. Kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 116/dk, ateş 36,7°C idi. Yapılan tetkiklerinde wbc 10 900 / μ L (4000-10000), hemoglobin 6,2 g/dL (13-17), trombosit sayısı (plt) 7000 / μ L (150000-450000), retikülosit yüzdesi %17,2 (0,5-2), kreatinin 1,39 mg/dL (0,7-1,2), LDH: 1749 U/L (125-220), total bilirubin 1,99 mg/dL (0,2-1,2), indirekt bilirubin: 1,33 mg/dL (0,1-0,7), SGPT 33 U/L (0-55), SGOT: 68 U/L (5-34), direkt ve indirekt coombs testleri negatif, haptoglobulin <9 mg/dL (40-240), B12: 291 pg/mL (195-961), folik asit 3,51 ng/mL (3,1-19,9), anti nükleer antikor negatif olarak saptandı. Periferik yaymasında her alanda yaygın şistositler ve trombositopeni izlendi (Resim 1).

TTP düşünülerek ADAMTS13 için kan örneği alınıp metilprednizolon 1 mg/kg/gün başlandı ve 1 plazma volümü plazma değişimi yapıldı. İlk plazmaferezden sonra bilinci açıldı, LDH 377 U/L'ye düştü, trombosit sayısı 47 000 / μ L'ye yükseldi. Plazma değişimine devam edildi. Üçüncü plazmaferez sonrası platelet sayısı 164 000 / μ L oldu. Tedaviye asetilsalisilik asit 100 mg/gün eklendi. ADAMTS13 aktivitesi <%0,2 (40-1330), ADAMTS13 antijeni 0,06 μ g/mL (0,6-1,6), ADAMTS13 inhibitör düzeyi 60,90 U/mL (<12) saptandı. Hasta kazanılmış TTP olarak kabul edildi. Toplam 11 kez plazma değişimi yapıldı, metilprednizolon azaltılarak 3 ayda kesildi. Hasta halen remisyonda izlenmektedir. Hasta onamı alınarak sunulmuştur.

ORCID IDs of the authors: S.D. 0000-0003-1277-5105; S.Y. 0000-0002-7222-499X; Ö.B. 0000-0002-2670-022X; Ö.Ç. 0000-0003-2541-1335.

Bu çalışma 2. Selim Hematoloji Güncelleme Sempozyumu'nda sunulmuştur (24-26 Şubat 2017, Antalya, Türkiye).

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

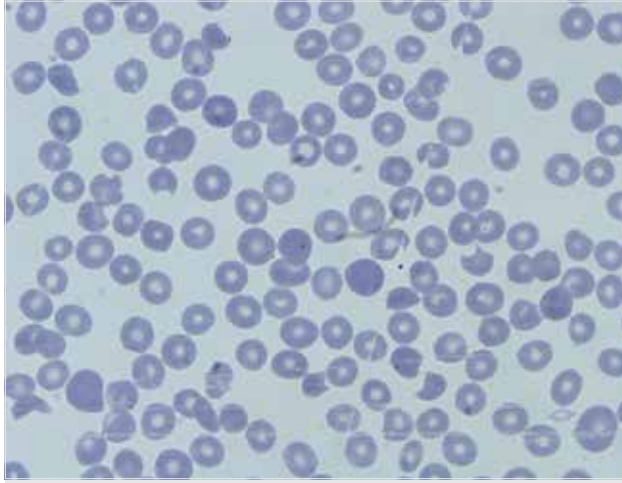
Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Sinan Demircioğlu
E-mail: sinandemircioglu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 17.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org



Resim 1. Yaygın şistosit ve trombositopeni

Tartışma

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), von Willebrand faktörünü parçalayan ADAMTS13'ün ciddi derecede azalmış aktivitesinin neden olduğu bir trombotik mikroanjiyopatidir (10). Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve organ hasarına neden olan küçük damarların trombüs ile tıkanması ile karakterizedir. TTP, uygun tedavinin derhal başlatılmaması durumunda neredeyse daima ölümcül olan bir tıbbi acil durumdur (11). Uygun tedavi ile %90'nın üzerinde hayatta kalma oranları mümkündür. Görülme insidansı yılda ortalama milyonda üçtür. TTP vakalarının %95'inden fazlasını ADAMTS13 enzimine karşı inhibitör gelişmiş olan edinsel vakalar, %5'inden azını ise ADAMTS13 yokluğu ile karakterize olan herediter vakalar oluşturur (12). Tedavi de uygulanan plazma değişimi ile hem donör kaynaklı ADAMTS13 hastaya verilmekte, hem de ADAMTS13'e karşı olan otoantikörler temizlenmektedir. Bizim hastamızda olduğu gibi genellikle plazma değişimi sonrası yanıtlar birkaç seansla bile yüz güldürücüdür (12). Edinsel TTP, sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi otoimmün bozuklukları olan hastalarda daha sık görülmektedir. Bu ilişkinin benzer demografik özelliklerin ve/veya benzer patofizyolojinin bir kombinasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Klinefelter sendromu ile TTP arasında literatürde birlikteliğe rastlamadık. Fakat SLE'nin görülme sıklığının Klinefelter sendromunda arttığına dair veriler bulunmaktadır. Scofield ve arkadaşları SLE'nin normal karyotipe sahip 46 XY erkeklerle göre 46 XXY karyotipine sahip olan Klinefelter sendromlu hastalarda 14 kat daha sık görüldüğünü gösterdiler. Kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesinden yola çıkarak, bu artışın ekstra X kromozomuna bağlı olabileceği savunmuşlardır (9). Edinsel TTP'nin SLE de artmış sıklıkta görülmesi ve SLE'nin Klinefelter sendromunda normal erkeklerle göre daha sık görülmesi, Klinefelter sendromunda edinsel TTP görülmesinin otoimmünite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha önce literatürde böyle bir çalışma veya vaka sunumu olmaması nedeniyle bu ilişki hakkında yeterli veri yoktur. Bizim hastamızda da bu hipotezi destekleyen, SLE gibi otoimmün bir hastalığı düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgu yoktu. Bu ilişkinin ortaya konması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sunduğumuz hasta, literatürde bildirilmiş edinsel TTP gelişen ilk Klinefelter sendromu olgusudur.

Sonuç

TTP nadiren konjenital olabileceği gibi sıklıkla edinsel bir hastalıktır. Hastaların konjenital hastalıkları veya diğer komorbid durumları tanımızı geciktirebilir. Tedavi edilmezse ölümcül olduğu için mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni birlikte görülen tüm hastalara aksi ispat edilene kadar TTP gibi yaklaşmak gerekir.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.D., S.Y.,Ö.B.; Tasarım S.D, S.Y. Ö.B.; Denetleme - S.D.,S.Y.,Ö.Ç.; Kaynaklar - S.D.,Ö.B.,Ö.Ç.,; Malzemeler - S.D.,S.Y.,; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - S.D.,Ö.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ç.,Ö.B.; Literatür taraması - S.D.,Ö.Ç.,; Yazıyı Yazan - S.D.,Ö.Ç.,; Eleştirel inceleme - S.D.,Ö.Ç.,

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.D, S.Y.,Ö.B. ; Design - S.D.,S.Y., Ö.B.; Supervision S.D.,S.Y. , Ö.Ç.; Resource - S.D., Ö.B.,Ö.Ç.; Materials S.D.,S.Y., ; Data Collection and/or Processing S.D., , Ö.Ç.; Analysis and/or Interpretation Ö.Ç., Ö.B., ; Literature Search S.D., Ö.Ç., ; Writing S.D, Ö.Ç., ; Critical Reviews S.D, Ö.Ç.,

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

1. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 153-63.
2. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 1968; 24: 321-63. [CrossRef]
3. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975; 4: 399-411. [CrossRef]
4. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1254-60. [CrossRef]
5. Völkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A*. 2006; 140: 471-81. [CrossRef]
6. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 20-6.
7. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1204-10. [CrossRef]
8. Campbell WA, Newton MS, Price WH. Hypostatic leg ulceration and Klinefelter's syndrome. *J Ment Defic Res*. 1980; 24: 115-7. [CrossRef]

9. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47, XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2511-7. [\[CrossRef\]](#)
10. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-66. [\[CrossRef\]](#)
11. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 199; 325: 393-7.
12. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; 119: 5888-97. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Demircioğlu S, Yılmaz S, Bektaş Ö, Çeneli Ö. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Klinefelter Syndrome. İstanbul Med J 2018; 19: 170-2.



Farklı Oral Demir Preparatları Kullanımı Sonrası Gelişen Hipersensitivite Reaksiyonları

Development of Hypersensitivity Reactions after Using Different Oral Iron Preparations

Öner Özdemir¹ , Mustafa Büyükavcı²

Öz / Abstract

Oral demir preparatı kullanımıyla gastrointestinal yan etkiler sıklıkla gözlenmekle beraber literatürde hipersensitiviteye bağlı cilt reaksiyonları ve allerjik anjiyoödem nadiren bildirilmiştir. Burada kliniğimize başvuran dört hastada demir preparatı kullanımını takiben gelişen hipersensitivite reaksiyonlarını irdeleyerek alternatif oral preparatların kullanımı ile aldığımız cevapları inceledik. Demir tuzlarına karşı gelişen allerjiyi teşhis etmek için algoritmik olarak önce deri prik ve intradermal deri testleri sonrasında oral provokasyon uygulandı. Hastalarımızın ikisinde de oral alımı takiben hipersensitivite reaksiyonu tekrarladı. Demir preparatlarının oral alımı ile gözlemlediğimiz muhtemel IgE-aracılı hipersensitiviteye bağlı allerjik reaksiyonları demir preparatının formunu değiştirerek engelledik.

Anahtar Kelimeler: Demir, allerji, hipersensitivite, anafilaksi

Gastrointestinal side effects after using oral iron preparations have been usually observed, but skin reactions and allergic angioedema due to hypersensitivity have been rarely reported in the literature. We delineated 4 patients who were referred to us and who had shown hypersensitivity reactions following oral iron use, and their response to alternate oral iron preparations was evaluated. Initially prick and intradermal skin tests, and then oral provocations, were algorithmically performed in 4 patients to diagnose allergy to oral iron salts. Two of 4 cases showed hypersensitivity reactions after oral provocation. We were able to prevent the possible allergic reaction, which probably depends on IgE-mediated hypersensitivity, by simply changing the initial oral iron preparation to alternate one.

Keywords: Iron, allergy, hypersensitivity, anaphylaxis

Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada süt çocukluğu ve çocukluk çağı anemisinin en önemli nedenidir (1). Çocukluk çağındaki anemi özellikle derin ve uzamışsa, davranışsal ve psikomotor gelişim üzerindeki etkisi tedaviye rağmen tamamen gerilemeyebilir (2). Bu nedenle ülkemizde de DEA çocukluk çağı tarama programına alınmış olup, tüm süt çocuklarında 4. aydan sonra oral demir preparatları başlanmaktadır. Demir eksikliği tedavi ve profilaksisinde oral ferrik [demir (III)] ve ferröz [demir (II)] demir preparatları kullanılmaktadır. Malabsorpsiyonu olan kişilerde de, parenteral preparatlar kullanılır. Sıklıkla parenteral/intravenöz demir preparatları, özellikle deks-tran içeren, olan ürünlerde anafilaksiye kadar varan hipersensitivite (aşırı duyarlık) reaksiyonları bildirilmiştir (3, 4). Demir tuzlarını içeren oral preparatların kullanımı sonrası gastrointestinal yan etkiler (bulantı, epigastrik ağrı ve kabızlık vb.) sıklıkla bildirilmekle beraber, literatürde hipersensitiviteye bağlı cilt reaksiyonları (makulopapüler eritem, püstüler döküntü, fotodermatit vb.) ve allerjik anjiyoödem nadiren bildirilmiştir (5-10).

Intravenöz ve oral demir preparatlarında demirin kendisine karşı allerji çok nadir bildirilmişse de, daha çok içindeki ek (tatlandırıcı ve yardımcı) katkı maddelerine karşı gelişen allerji görülebilmektedir (6, 8, 11). Hipersensitivite bazen ferröz bazen de ferrik demir içeriğine ya da her ikisine birden gelişebilmektedir. Yine ferröz ya da ferrik preparatların kendi ve birbiri arasında çapraz reaksiyon verebilmekte olup, örneğin ferröz demir preparatları olan ferröz sülfat, ferröz askorbat, ferröz laktat ve ferröz fumarat'ın kendi aralarında bildirilmiştir (12). Demir preparatı kullanımı sonrası gelişen hipersensitivite reaksiyonları etyolojisinde ilaca bağlı gelişen IgE-ilişkili immüno-lojik yanıt rol oynamaktadır. Demir preparatlarına aşırı duyarlık ya da tolerans; deri testleri ve provokasyon testleri ile belirlenebilmektedir (6, 11, 12). Burada, kliniğimize başvuran, 4 değişik hastada oral demir preparatı kullanımını takiben gelişen hipersensitivite reaksiyonlarını irdeleyerek farklı oral preparatın kullanımı ile aldığımız cevapları değerlendirip bu hastalarda izlenecek yaklaşımı belirlemeye çalıştık.

Olgu Sunumu 1

2 yaş 7 aylık kız hasta DEA tanısı ile demir (II) glisin sülfat kompleks (Ferrosanol®) kullanımı sonrası göz etrafında ve dudakta hafif şişlik ve ürtikeryal döküntü şikayeti ile başvurdu (Resim 1). Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayıp, daha önce ilaç allerjisi öyküsü de yoktu ve hiç

Bu çalışma, 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi'nde (09-13 Kasım 2016, Antalya, Türkiye) ve 23. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Ulusal Kongresi'nde (8-12 Ekim 2016, Muğla, Türkiye) sunulmuştur.

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561; M.B. 0000-0002-9054-3134

¹Pediyatrik Allerji-İmmünoloji Bölümü, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

²Pediyatrik Hematoloji- Onkoloji Bölümü, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Öner Özdemir
E-mail: oner.ozdemir.md@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

demir preparatı kullanmamıştı. Hastada deri testlerinin negatifliği sonrasında, gözlem altında aynı preparat verildiğinde üçüncü saatinde yüzde anjiyoödem görülmesi üzerine preparat değiştirilerek demir (III) hidroksit polimaltoz (Ferrum Hausmann®) süspansiyon tedavisine geçildi. Artırılarak verilen dozlar sonrası, takibinde herhangi bir allerjik reaksiyon görülmedi. Bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Olgu Sunumu 2

2 ay 20 günlük prematüre olarak doğan erkek olgu DEA profilaksisi amacıyla demir (III) hidroksit polimaltoz kompleksi içeren (Vegaferon®) damla kullanımını takiben karnında eritem ve yer yer ürtikeryal döküntü nedeniyle getirildi. Daha önce Devit3 damla dışında ilaç kullanım öyküsü ve allerji öyküsü yoktu. Hastanın negatif saptanan deri testleri sonrasında gözlem altında aynı demir preparatını tekrarlayan kullanımlarında tüm vücutta yaygın ürtikeryal plaklar görülmesi üzerine preparat değiştirildi. Artan dozlarda demir (II) glisin sülfat kompleksi (Ferrosanol®) damla verilmesine geçildi. Takibinde herhangi bir allerjik reaksiyon görülmedi (Resim 2). Bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.



Resim 1. Oral demir (II) glisin sülfat kompleksi (Ferrosanol®) şurup kullanımı sonrası kız çocuğunun dudaklarında gelişen anjiyoödem



Resim 2. Demir (III) hidroksit polimaltoz kompleksi (Vegaferon®) damla kullanımı sonrasında gelişen ciltte eritematöz döküntü

Olgu Sunumu 3

13 aylık erkek hasta DEA tedavisi için başlanan demir (III) hidroksit polimaltoz (Ferrum Hausmann®) süspansiyon kullanımı sonrası ürtikeryal döküntü geliştirmişti. Özgeçmişinde 4 aylıkken profilaksi amacıyla aynı demir preparatının damla formunu kullanımını takiben ürtiker geliştirmesi üzerine bir daha demir damlası kullanmamıştı. Hastaya kullanılması planlanan demir (II) glisin sülfat kompleksi (Ferrosanol®) şurup ile deri testlerinin negatif bulunması üzerine, artan dozlarda provokasyon şeklinde verildiğinde reaksiyon gözlenmedi. Tedavinin takibinde de herhangi bir reaksiyon görülmedi. Bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Olgu Sunumu 4

12 yaşında kız çocuğuna DEA saptanması üzerine demir (III) hidroksit polimaltoz (Ferrum Hausmann®) başlanılmıştı. İlaç kullanımı sonrasında dudak, yüz ve gözde oluşan hafif anjiyoödemden şikâyet etmekteydi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın, deri ve provokasyon testleri aynı ilaç ile negatif olduğu ve ilaçla artan dozlarda da gözetim altında reaksiyon olmadığı görüldüncə, aynı ilacın devamına karar verildi. Daha sonraki poliklinik takiplerinde de sorun bildirmedi ve DEA tedavisi aynı ilaç ile tamamlandı. Bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Tartışma

Demir tuzları düşük moleküler ağırlıklı olup yüksek ağırlıklı moleküllere bağlanarak immün sistem tarafından tanınır hale gelirler. Ferrik demir tuzları molekülün en stabil formu olup diğer makromoleküllere daha az oranda bağlanır ve bu yüzden daha az allerjenik olurlar. Yine ferrik formların ferröz formlara göre daha az emildiği bilinir bu da daha az allerjik reaksiyonun görülmesine katkı sağlayabilir (11-13). Literatür bilgisinin aksine dört hastamızın üçünde iki değişik ferrik preparatla reaksiyon görülmüştür.

Demir preparatlarına karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını teşhis etmek için algoritmik olarak hastalarımızı prik ve intradermal deri testleri ve oral provokasyona tabi tuttuk. Olgularımızda, ilacın kendisi veya değiştirilip yerine verilmesi düşünülen oral ferröz veya ferrik demir preparatları ile prik testi 10 mg/mL, intradermal test: 0.01 mg/mL ve 0.1 mg/mL demir içeren dozlarda uygulandı. Deri testlerinin negatif sonuçlanması üzerine ağızdan provokasyon testleri yapıldı. Ferröz ve ferrik preparatları ile 20 mg (5mg elemental demir), 100 mg (25 mg elemental demir) 250 mg (50 mg elemental demir) dozlarında 30 dakika arayla provokasyon denendi (14). İki hastamızda ilacın hipersensitiviteye yol açtığı deri ve provokasyon testleriyle belirlendikten sonra, alternatif ilaç ile önce provokasyon yapıp güvenle kullanıldı. Üçüncü olguda, iki kere aynı ilaçla reaksiyon görüldüğünden testler riskli olabileceğinden direkt olarak kullanılacak ilaçla provokasyon yapıp duyarlılık görülmedi. Dördüncü olguda, şikâyete rağmen aynı ilaç testler sonrası güvenli bulunup değiştirilmeden kullanımına devam edildi.

Demir preparatlarında demirin kendisine olduğu kadar, içeriğindeki katkı (eksipiyant) maddelerinden olan boyalara (Sunset yellow: günbatımı sarısı vb.) karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonları

bildirilmiştir (8). Çalışmamızda hastalarımızın kullandığı demir preparatlarının güncel ilaç rehberlerine (vademekum) ve ilaçların tanıtıldığı değişik websitelerine göre içerikleri şöyle idi. Vegaferon® damla: demir (III) hidroksit polimaltoz, sakkaroz, metil paraben, propil paraben, krem esansı, sodyum hidroksit; Ferrum Haussmann® şurup: demir (III) hidroksit polimaltoz, şeker, sorbitol, Nipagin M, Nipazol, krem esansı R22, sodyum hidroksit; Ferrosanol® damla: ferro glikokol (ferroz) sülfat, sorbitol, sakkarin, sülfirik asit, portakal esansı (etanollü) içeriyordu.

Vakalarımızın kullandığı preparatların içinde ortak olarak krem esansı, sodyum hidroksit ve sorbitol vardı. İntravenöz demir preparatına bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında içeriğindeki dekstran sorumlu tutulmaktadır (3, 4, 11, 13). Oral preparatlarla ilgili bir veri olmamakla beraber, olgularımızda yukarıdaki üç maddeden herhangi birine bağlı gelişebileceğini düşünmekteyiz. Dördüncü olguda doğrulanamamasına rağmen, hastalarımızın üçünde de oral demir preparat alımını takiben hipersensitivite reaksiyonu gelişmişti. Eksipiyantlarla (katkı maddeleri) ile test etme imkânımız olmamasına rağmen, içeriği ve kuvveti değişen demir preparatlarında sorun olmaması daha çok bu sonucu düşündürmüştür.

Demir preparatlarına karşı allerjik reaksiyon gelişme durumunda, desensitizasyon protokolleri kullanılmak zorunda kalınabilir (6, 15, 16). Fakat özellikle oral demir preparatlarında tolerans gelişebilmesi bazen Ortega ve ark. (17) bildirdiği gibi 4 günde bile gelişen reaksiyondan ötürü tedavi dozuna ulaşılammış; de Barrio ve ark. (6) ise 18 günde tedavi dozuna ulaşmış ve hızlıca desensitizasyon mümkün olmamıştır. Parenteral preparatlar için birkaç saatlik desensitizasyon protokolleri Rodríguez-Jiménez ve ark. (10) tarafından tanımlanmıştır. Bu yüzden oral preparatla karşılaşılan allerjik reaksiyonlarda parenteral desensitizasyonun tercih edildiği de olmuştur. Desensitizasyon öncesinde antihistaminik, kortikosteroid, ve montelukast hatta bazen asetil salisilik asidin kullanıldığı bildirilmiştir (3, 11, 14-18). Olgularımızın hiçbirinde içeriği ve kuvveti değiştirilmiş preparatla riskli ve uzun süren desensitizasyona ihtiyaç kalmamıştır.

Hastalarımızda preparat değişikliği yaparken preparat içeriğindeki demir kuvvetinin -iki ya da üç değerlikli- ve katkı ve boya (eksipiyant) maddelerinin farklı olmasına dikkat ederek olguların sorununu çözmüş olduk. İki olguda demir (III) preparatı demir (II) preparatına, bir olguda da demir (II) preparatı demir (III) preparatına değiştirilerek güvenle uygulanabildi. Bu deneyimlerimiz, güncel literatürle de uyumluydu. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada ferroz preparatlara alerji geliştiğinde, ferrik preparatın tolere edilebildiği de gösterilmiştir (12).

Sonuç olarak; DEA profilaksi ve tedavisi amacıyla kullanılan farklı hastalardaki değişik oral demir preparatları ile gözlemlediğimiz IgE-aracılı hipersensitivite mekanizmasına bağlı allerjik reaksiyonları oral demir preparatının tipini değiştirerek engelledik. Aneminin derinliği ve tedavideki preparatın zaruriliği değerlendirilerek öncelikli ve pratik olarak içeriği farklı preparatlar desensitizasyon öncesi denenmeli ardından uygun tedavi yaklaşımı belirlenmelidir.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.Ö., M.B.; Tasarım - Ö.Ö., M.B.; Denetleme - Ö.Ö., M.B.; Kaynaklar - Ö.Ö.; Malzemeler - Ö.Ö.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - Ö.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ö., M.B.; Literatür taraması - Ö.Ö.; Yazıyı Yazan - Ö.Ö.; Eleştirel inceleme - M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - Ö.Ö., M.B.; Design - Ö.Ö., M.B.; Supervision - Ö.Ö., M.B.; Resource - Ö.Ö.; Materials - Ö.Ö.; Data Collection and/or Processing - Ö.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Ö., M.B.; Literature Search - Ö.Ö.; Writing - Ö.Ö.; Critical Reviews - M.B.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

1. Panagiotou JP, Douros K. Clinicolaboratory findings and treatment of iron-deficiency anemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 521-34. [\[CrossRef\]](#)
2. de Andraca I, Castillo M, Walter T. Psychomotor development and behavior in iron-deficient anemic infants. *Nutr Rev* 1997; 55:125-32. [\[CrossRef\]](#)
3. Morales Mateluna CA, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations. *Allergy* 2017; 72: 827-30. [\[CrossRef\]](#)
4. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1443-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Choulis NH, Dukes MNG. Metals. In: Dukes MNG and Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier, 2000; 683-713.
6. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 305-8.
7. Kawada A, Hiruma M, Noguchi H, Kimura M, Ishibashi A, Banba H, et al. Photosensitivity due to sodium ferrous citrate. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 77. [\[CrossRef\]](#)
8. Rogkakou A, Guerra L, Scordamaglia A, Canonica GW, Passalacqua G. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment. *Allergy* 2007; 62: 334-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Ito A, Nomura K, Hashimoto I. Pustular drug eruption induced by ferrous fumarate. *Dermatology* 1996; 192: 294-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Rodríguez-Jiménez B, Domínguez-Ortega J, Nu-ez-Acevedo B, Cava-Sumner B, Kindelan-Recarte C, Montojo-Guillén C. Rapid iron desensitization after generalized urticaria and facial angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 69-71.
11. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99: 1671-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Yilmaz O, Erkasar Citak F. A case report with hypersensitivity to ferrous but tolerance of ferric iron salts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 343-4. [\[CrossRef\]](#)

13. Fletes R, Lazarus JM, Gage J, Chertow GM. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 743-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Celik GE. ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım. Ulusal rehber. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2014.
15. Alam MG, Krause MW, Shah SV. Parenteral iron therapy: beyond anaphylaxis. *Kidney Int* 2004; 66:457-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Monaghan MS, Glasco G, St John G, Bradsher RW, Olsen KM. Safe administration of iron dextran to a patient who reacted to the test dose. *South Med J* 1994; 87: 1010-2. [\[CrossRef\]](#)
17. Ortega N, Castillo R, Blanco C, Alvarez M, Carrillo T. Oral iron cutaneous adverse reaction and successful desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 43-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165: 100-3. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Özdemir Ö, Büyükavcı M. Development of Hypersensitivity Reactions after Using Different Oral Iron Preparations. İstanbul Med J 2018; 19: 173-6.



Cause of Paraparesia in Childhood: Spinal Chondrosarcoma

Çocukluk Çağının Nadir Paraparesi Nedeni, Spinal Kondrosarkom

Çağrı Damar¹ , Ali Murat Koç³ , Ayşe Gül Alımlı² , Betül Emine Derinkuyu² , Alp Özgün Börcek⁴ , Nil Tokgöz²

Chondrosarcomas are common primary malignant bone tumors that are mostly seen in adulthood. Spinal involvement is uncommon among all sites of involvement of the tumor; spinal chondrosarcoma in childhood is particularly rare. Here we present the imaging findings of a spinal low-grade chondrosarcoma in a 7-year-old boy, which was later surgically excised and pathologically proven. Differentiation of chondrosarcoma from other spinal tumors may be difficult in cases of indeterminate tumoral origin in spinal compartments, and it may require a multi-modal imaging approach. Demonstration of dural interface is very important for an accurate diagnosis. Also, changes in the neural foraminal width and vertebral architecture and the integrity of the spinal cord are important criteria for differential diagnosis.

Keywords: Spina, chondrosarcoma, childhood, extramedullary tumor, dural interface

Kondrosarkomlar daha çok yetişkinlerde görülen yaygın primer malign kemik tümörleridir. Diğer tüm tümör tutulum yerleri arasında spinal tutulum sık değildir. Bu nedenle çocukluk çağında spinal kondrosarkom oldukça nadirdir. Burada 7 yaşında bir hastada görülen, sonrasında cerrahi eksizyon yapılan ve patolojik tanı alan düşük dereceli spinal kondrosarkoma ait görüntüleme bulgularını paylaştık. Bu tümörün spinal kompartmanlarda orjininin tespit edilememesi diğer olası spinal tümörlerden ayrımını güçleştirmekte, çoklu görüntüleme tekniklerinin kullanılmasını gerektirebilmektedir. Dural arayüzün tespiti doğru tanı için çok önemlidir. Ayrıca nöral foramen genişliği ve vertebral yapıdaki değişiklikler ile spinal kordun bütünlüğü ayrıntı tanıda önemli noktalarlardır.

Anahtar Kelimeler: Omurga, kondrosarkom, çocukluk çağı, extramedüller tümör, dural arayüz

Introduction

Spinal chondrosarcomas are uncommon tumors of childhood. It requires multimodality imaging techniques for differentiation from other tumors. Low-grade chondrosarcomas rarely mimic nerve sheet tumors with the compressive effects on the surrounding structures without distinct destruction (1). Herein we report a pediatric case of this tumor.

Case Report

A 7-year-old boy was admitted to department of pediatrics with dorsal pain and weakness of lower extremities that lasted for a month without any history of trauma.

There was an extramedullary mass in the spinal canal at the Th1 and Th2 levels, indicated by the magnetic resonance imaging (MRI) scans. The mass was centrally hyperintense on T2-weighted (T2w) images besides enhancing peripherally and heterogeneously on T1-weighted (T1w) images after the administration of gadolinium. The spinal cord was compressed, and the spinal canal was enlarged together with the right neural foramen. Hyperintense signal changes which seemed to be present at the level of cerebrospinal fluid intensity were also noticed around the mass (Figure 1). Posterior compressive scalloping of the Th1 vertebral body and other findings mentioned above were suggesting an intradural-extramedullary mass, possibly a nerve sheet tumor.

Because of the complex anatomic location and for further evaluation of the lesion, a computed tomography (CT) scan was performed. The CT scan of the spine revealed an expansile, peripherally calcified lobulated mass in the spinal canal with mild central hypodensity (compared to the density of muscle, 20 HU) that was extending into the right neural foramen at the Th1-Th2 level (Figure 2a). There was no distinct destruction of adjacent bony structures, with the exception of the right-superior articular process of the Th2 vertebra. It was concluded that the mass was an extradural exophytic tumor arising from this vertebral element (Figure 2b). We re-evaluated the MRI scans for this challenging appearance and confirmed the presence of a dural interface between the tumor and spinal cord (Figure 3).

ORCID IDs of the authors: Ç.D. 0000-0001-7208-1290; A.M.K. 0000-0001-6824-4990; A.G.A. 0000-0002-4339-4236; B.E.D. 0000-0003-2434-1398; A.Ö.B. 0000-0002-6222-382X; N.T. 0000-0003-2812-1528.

¹Department of Radiology, Gaziantep Maternity and Childrens Hospital, Gaziantep, Türkiye

²Department of Radiology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

³Department of Radiology, Gazi University School of Medicine, Ankara, Türkiye

⁴Department of Neurosurgery, Gazi University School of Medicine, Ankara, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Çağrı Damar

E-mail: cagridamar@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 08.08.2016

Accepted/Kabul Tarihi: 19.11.2017

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

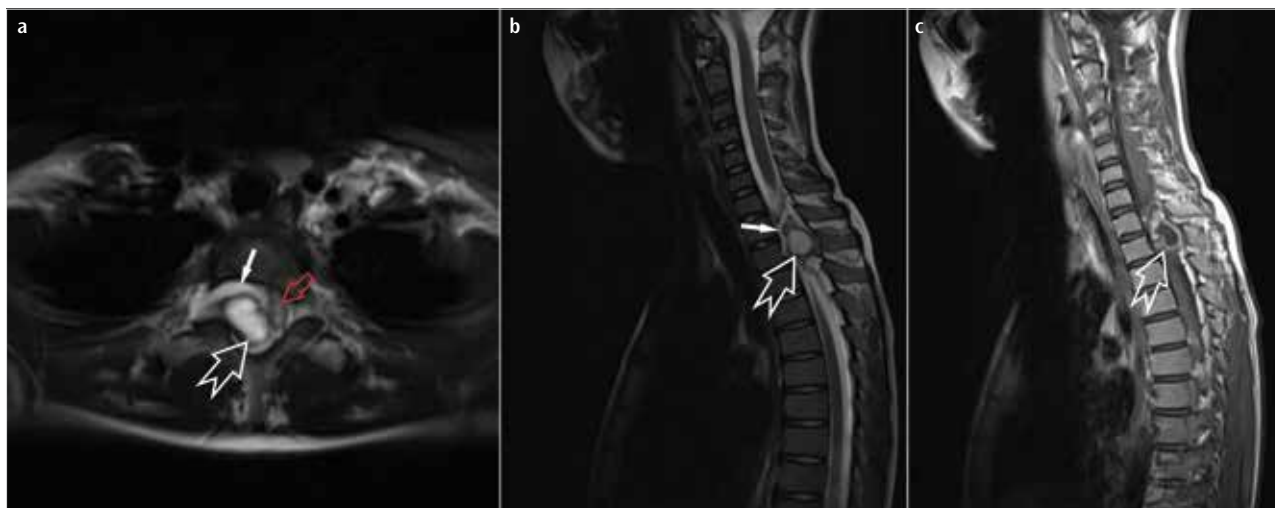
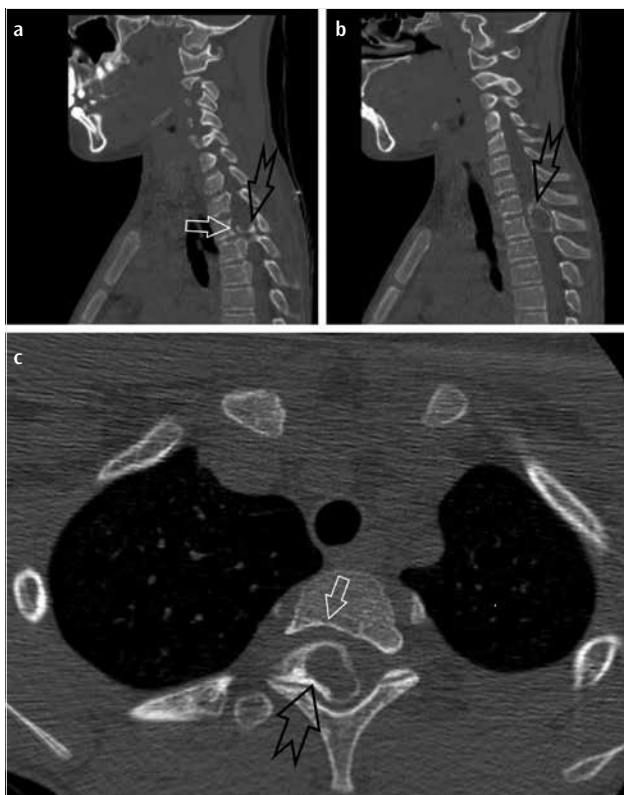


Figure 1. a-c. Axial (a) and sagittal (b) MR images demonstrate an intraspinal extramedullary lobulated cystic mass extending into the right neural foramen. Note that there is some hyperintense material around the mass on T2-weighted images as cerebrospinal fluid intensity (white solid arrows). The spinal cord was compressed and anterolaterally displaced left in the spinal canal (red arrow). The postcontrast T1-weighted sagittal image (c) shows some peripheral enhancement in the mass.



Resim 2. a-c. Sagittal reformatted (a, b) and axial (c) CT images disclose a peripherally calcified lobulated mass in the spinal canal originating from the right-superior articular process of the Th2 vertebra (chevron arrows). The white arrows (a, c) reveal posterior scalloping of the Th1-vertebral body. The spinal canal and the right neural foramen are enlarged at the level of Th1-Th2.



Resim 3. The axial T2-weighted image shows thin hypointense dural interface between the tumor and the spinal cord (open arrow).

(Figure 4). Informed consent was obtained from the patient's parents for publication.

Discussion

Chondrosarcomas are the third most common nonhematological bone tumors, following osteosarcomas and Ewing's sarcoma that account for about 25% of all primary malignant bone tumors (2, 3). They usually present between the 4th and the 7th decade of life, with a male predominance (3, 4).

These neoplasms can arise primary (de novo) (85%) or secondary (15%) from a preexisting lesion with sarcomatous degeneration. Secondary chondrosarcomas, which may arise from enchondromas or osteochondromas, are usually low grade and have a better prognosis. Patients with Ollier disease, Maffucci syndrome, or hereditary multiple exostosis are at a higher risk of chondrosarcoma than those with solitary cartilaginous lesions (2).

Chondrosarcomas are generally low-grade, slow-growing tumors (2, 5, 6). The hip and shoulder joints are main sites of involvement; the iliac bone, bones around the shoulder, and proximal ends of humerus and femur are the most effected bones (4, 5). Spinal

In surgery, to reveal the mass and determine its relation with spine and spinal cord, first, the T1 total and T2 right hemilaminectomy was performed. After en-block resection, the mass was diagnosed as Grade 1 chondrosarcoma after pathological examination. The patient was discharged, and neither residue nor recurrence was found on follow up radiologic examinations



Figure 4. a-c. Early postoperative axial CT image (a) shows that there is no residue of the mass. Postoperative followup images (1 year later); axial (b) and sagittal (c) postcontrast T1-weighted MR images reveal that there is no pathologic signal intensity or enhancement compatible with recurrence. Note that there are laminectomy defects in the posterior elements of the Th1 and Th2 vertebrae. Posterior scalloping of the Th1 vertebral body improved.

involvement is seen in approximately 10% of patients (2, 6). The thoracic region is the most common site of involvement in spine, with a predilection of posterior vertebral elements (1-3). Primary chondrosarcomas arise mainly from vertebral bodies; on the other hand, main locations of the secondary types are the posterior elements (7). Our case did not have any known prior lesions, but the tumor had involved the articular facet unlike most of the primary chondrosarcomas originating from the vertebral body.

Less than 10% of chondrosarcomas occur in childhood (4). They usually present with slow-growing night pain and sometimes a palpable mass. Occasionally, neurologic symptoms appear because of spinal cord compression from chondrosarcomas, like in the current case (2, 3, 6).

Chondrosarcomas can be defined as central (intramedullary), peripheral, and juxtacortical (periosteal) on the basis of their location in the bone (2, 3, 8). Because of its pathologic characteristics, chondrosarcomas have been classified into the following conventional and variant subtypes: clear cell, myxoid, mesenchymal, and dedifferentiated. The grades of these variant types are variable between low to high grade (2, 5, 8). It is known that spinal chondrosarcomas are extradural tumors, but there are some reports about intradural lesions regarding these variant subtypes (9-11). The grading system is based on tumor cellularity, and there are three main histologic grades (2, 7, 8). Low-grade, centrally (intramedullary) located conventional type is the most common, and it represents up to 90% of all chondrosarcomas (2-4, 9). Our patient had a low-grade juxtacortical-exophytic located tumor, which is not very aggressive, so it could be successfully resected en-bloc.

Chemotherapy and radiotherapy have not been demonstrated as successful treatment options. The pelvis, sacrum, or spine are difficult locations for en-bloc resection, which is the sole therapeutic option. Hence, the life expectancy of patients with these tumor locations is lower than others. Although surgery is the best option, the recurrence rates are quite high after tumor debulking without safe surgical margins (1, 2, 4, 12, 13).

These cartilaginous tumors produce a chondroid matrix (2-5). Radiological findings correlate well with histological grades (5, 8, 12). Low-grade lesions have dense spicules of calcification, whereas high-grade lesions have amorphous areas of calcification and concentric growth of this soft tissue component (7). Nonmineralized central hypodensity reflects the high water content of hyaline cartilage on CT images. MRI characteristics of the tumor are iso- to

hypointense on T1w and heterogenous on T2w images. Peripheral and lobulated rim enhancement is seen on postcontrast T1w images. Mineralized areas are responsible for hypointense signals, contrary to predominant nonmineralized areas which are hyperintense because of high water content of matrices on T2w images (8).

Findings may vary from lysis that interferes with enchondromas to moth-eaten destruction and the discriminative “rings-and-arcs” type of tumoral calcification that represents enchondral calcification (2-4, 8, 12). The involvement of axial skeleton; peripheral, nodular, and septal enhancement; peritumoral edema and endosteal scalloping of $>2/3^{\text{rd}}$ of cortical thickness are all in favor of chondrosarcomas rather than enchondroma (4).

Chondrosarcomas rarely present as a dumbbell-shaped mass causing neural foraminal widening, as in our present report (5, 11, 14, 15). Peripheral calcification with central nonmineralized areas and peripheral and heterogenous enhancement supported the diagnosis of chondrosarcoma, which was pathologically made after surgical excision in our patient.

Conclusion

Spinal low-grade chondrosarcomas in childhood may mimic the imaging findings of nerve sheath tumors in terms of spinal cord compression, bony scalloping, and neural foraminal enlargement. It is difficult to detect the dural interface, but once it is observed, it definitely helps initial diagnosis.

Informed Consent: Informed consent was obtained from parents of the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ç.D., A.M.K.; Design - Ç.D., A.M.K.; Supervision - N.T., A.Ö.B.; Resource - A.G.A., B.D.; Materials - A.G.A., B.D.; Analysis and/or Interpretation - N.T., A.Ö.B.; Literature Search - A.G.A., B.D.; Writing - Ç.D., A.M.K.; Critical Reviews - N.T., A.Ö.B.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Bilgilendirilmiş hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ç.D., A.M.K.; Tasarım - Ç.D., A.M.K.; Denetleme - N.T., A.Ö.B.; Kaynaklar - A.G.A., B.D.; Malzemeler - A.G.A., B.D.; Analiz ve/veya Yorum - N.T., A.Ö.B.; Literatür taraması - A.G.A., B.D.; Yazıyı Yazan - Ç.D., A.M.K.; Eleştirel İnceleme - N.T., A.Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

1. Prevedello DM, Cordeiro JG, Koerbel A, Ditzel LF, Araújo JC. Management of primary spinal chondrosarcoma: report of two cases causing cord compression. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 875-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Katonis P, Alpantaki K, Michail K, Lianoudakis S, Christoforakis Z, Tzanakakis G, et al. Spinal chondrosarcoma: a review. *Sarcoma* 2011; 2011: 378957. [\[CrossRef\]](#)
3. Wald, JT. Imaging of spine neoplasm. *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 749-76. [\[CrossRef\]](#)
4. Mosier SM, Patel T, Streng K, Mosier AD. Chondrosarcoma in childhood: the radiologic and clinical conundrum. *J Radiol Case Rep* 2012; 6: 32-42. [\[CrossRef\]](#)
5. Liu G, Wu G, Ghimire P, Pang H, Zhang Z. Primary spinal chondrosarcoma: radiological manifestations with histopathological correlation in eight patients and literature review. *Clin Imaging* 2013; 37: 124-33. [\[CrossRef\]](#)
6. Boriani S, De Lure F, Bandiera S, Campanacci L, Biagini R, Di Fiore M, et al. Chondrosarcoma of the Mobile Spine; Report on 22 Cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 804-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Stuckey RM, Marco RA. Chondrosarcoma of the mobile spine and sacrum. *Sarcoma* 2011; 2011: 274281.
8. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the Archives of AFIP: Imaging of Primary Chondrosarcoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2003; 23: 1245-78. [\[CrossRef\]](#)
9. Kupeli S, Varan A, Gedikoğlu G, Büyükpamukçu M. Sacral mesenchymal chondrosarcoma in childhood: a case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 564-73. [\[CrossRef\]](#)
10. Kotil K, Bilge T, Olagac V. Primary intradural myxoid chondrosarcoma: a case report and review in the literature. *J Neurooncol* 2005; 75: 169-72. [\[CrossRef\]](#)
11. Bae GS, Choi SW, Youm JY, Kim SH. Primary spinal dumbbell-shaped mesenchymal chondrosarcoma located intradurally and extradurally. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50: 468-71. [\[CrossRef\]](#)
12. Orguc S, Arkun R. Primary tumors of the spine. *Semin Musculoskelet Radiol* 2014; 18: 280-99. [\[CrossRef\]](#)
13. Ozturk AK, Gokaslan ZL, Wolinsky JP. Surgical treatment of sarcomas of the spine. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 482-92. [\[CrossRef\]](#)
14. Yünter N, Calli C, Zileli M, Ustün EE, Sener RN. Chondrosarcoma causing cervical neural foramen widening. *Eur Radiol* 1997; 7: 1028-30. [\[CrossRef\]](#)
15. Zibis AH, Markonis A, Karantanis AH. Unusual causes of spinal foraminal widening. *Eur Radiol* 2000; 10: 144-8. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Damar Ç, Koç AM, Alımlı AG, Derinkuyu BE, Börcek AÖ, Tokgöz N. Cause of Paraparesia in Childhood: Spinal Chondrosarcoma. *İstanbul Med J* 2018; 19: 177-80.



Air Guns: Would you Buy these “Toys” for your Children?

Havali Silahlar: Çocuklarınıza Bu “Oyuncakları” Alır mısınız?

Saniye Göknil Çalık¹ , Mustafa Çalık² , Hıdır Esme²

Society and legislators perceive air guns (AGs) as toys or harmful items. Injuries in the thorax range from simple superficial ones to life-threatening ones. Although literature reports an alarming increase in the frequency and seriousness of the injuries caused by, the injuries rarely lead to death. Here, we presented a patient who was injured due to a potentially life-threatening AG. A 14-year-old boy was presented to our emergency department with chest injury after he had been shot by mistake by his 8-year-old brother with an air rifle from a distance of approximately 3 m. Upon examination, a single entrance wound at the right third intercostal space without exit wound and subcutaneous emphysema were observed. Computed tomography revealed right hemopneumothorax, lacerations, and right lung contusions. The patient was discharged on postoperative day five without any complications. Legislators should implement laws to avoid AG injuries and even deaths. Necessary steps should be taken to strictly control the registration, sale, and use of AGs like the equivalent guns. There is one question that the readers should address. Would you buy these “toys” for your children? As a father, I would definitely not.

Keywords: Air gun, chest, injury

Havali silahlar (HS) toplum ve kanun koyucuların nazarında oyuncak veya zararsız olarak algılanmaktadır. Torakstaki yaralanmalar basit düzeyde yaralanmadan hayatı tehdit eden yaralanmalara kadar değişir. Literatüre bakıldığında HS'lerin neden olduğu yaralanmaların ciddiyetinde ve sıklığında kaygı veren bir artış görülmesine rağmen nadiren ölümlere neden olmaktadır. Burada, potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen HS' a bağlı yaralanma olgusunun sunduk. 14 yaşında erkek hasta 8 yaşındaki erkek kardeşi tarafından havali tüfekle yaklaşık 3 m uzaklıktan yanlışlıkla vurulmuş. Muayenesinde sağ 3. interkostal aralıktan çıkış deliği olmayan tek giriş deliği mevcuttu. BT incelemelerinde sağ hemopnömotoraks, laserasyon ve sağ akciğer kontüzyonu saptandı. Postoperatif 5. günde şikâyetiz olarak taburcu edildi. Yaralanmaların hatta ölümlerin önüne geçebilmek biz klinisyenlerden çok kanun koyucuların elindedir. Eşdeğerleri ateşli silahlar gibi ruhsatlandırılması, satışı ve kullanımı sıkı bir şekilde denetlenmesi için gerekli adımlar atılmalıdır. Geriye okuyucuların cevaplaması gereken bir soru kalmıştır. Çocuklarınıza bu “oyuncaklardan” alır mıydınız? Benim cevabımı merak ettiyseniz bir baba olarak kesinlikle hayır.

Anahtar Kelimeler: Havali silahlar, göğüs, yaralanma

Introduction

Trauma caused by a bullet is serious and has been discussed in detail in medical literature (1). Air guns (AGs) are a type of weapons that shoot slugs and bullets using compressed air. Historically, AGs are powerful weapons with a capacity to kill. In fact, current guns operate using the same principle. Gunpowder rapidly expands after firing and produces high pressure, because of which the bullet is propelled forward. AGs use air pistons, springs, or nitrogen/carbon dioxide tubes filled under pressure as power supply instead of gunpowder (2). Nearly all AGs are able to pass through the skin and even bone. Although these facts have been established for years, these “toys” are being sold without issuing a license under very low legal restrictions without controlling their use (3). Although restrictions regarding AGs are regulated today, they can still cause serious and life-threatening injuries when used for injuring a suitable area and when fired from an appropriate distance. Here, we presented a patient that was injured because of a potentially life-threatening AG.

Case Report

A 14-year-old male had been shot by mistake by his 8-year-old brother with an air rifle (KRAL Magnum 45590, 0.177-caliber) from a distance of approximately 3 m. He presented to the emergency department of our hospital with complaints of chest pain and shortness of breath. During consultation, he was moderately conscious and cooperatively oriented; his blood pressure was 115/85 mm Hg, pulse rate was 136 beats per minute, body temperature was 37.4°C, and saturation was 92% without oxygen. Physical examination revealed a round-shaped entrance orifice sized of 0.4×0.5 cm with a clot located laterally at a distance of 5 cm from the sternum in the third intercostal interval of the right hemithorax and no color change in its sharply circumscribed surrounding that could be easily discriminated from the surrounding tissues. No exit orifice could be found (Figure 1a, b). Subcutaneous emphysema was noted in the described area; the right hemithorax was reduced in respiration, and breathing sound was decreased in the lower zone

ORCID IDs of the all authors: M.Ç. 0000-0001-9963-5724; S.G.Ç. 0000-0001-5545-3937; H.E. 0000-0002-6569-8193.

This study was presented as a oral presentation in the 3rd Intercontinental Emergency Medicine Congress, 3rd International Critical Care and Emergency Medicine Congress (May 19-22, 2016, Antalya, Türkiye).

¹Vocational School of Health Services KTO Karatay University, Konya, Turkey.

²Department of Thoracic Surgery, Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Mustafa Çalık
E-mail: drmcalik@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 01.08.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 20.11.2017

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbulmedjergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

of the right hemithorax. Thorax computed tomography, identified the following: air densities (subcutaneous emphysema) in the under-skin soft tissues of the right hemithorax frontal wall of the thorax, hyperdense contusion with a diameter of approximately

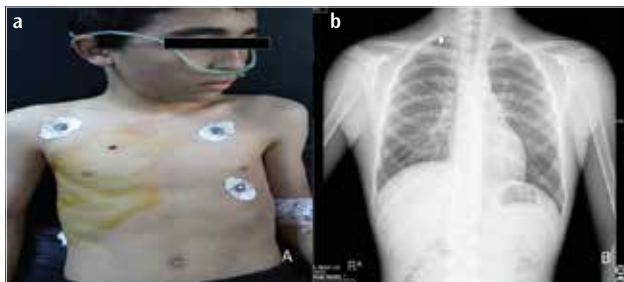


Figure 1. a,b. A single round-shaped entrance wound at the right third intercostal space (white arrow) of the patient (a); Anteroposterior views of the chest radiograph of the patient showing the pellet (white arrow) (b)



Figure 2. a, b. Axial views of the thorax computed tomography scan showing that the pellet literally crossed from the anterior to the posterior aspect of the chest



Figure 3. Sagittal view of the thorax computed tomography showing hyperdense contusions extending from the anterior to the posterior in the right upper lobe and metallic artifact under the skin in between muscle planes adjacent to the right second thoracic vertebra transverse process (white arrow)

5 cm showing a linear extension on the anterior-posterior plane in the apex of the right lung's upper part in the medial, hemopneumothorax with a diameter reaching approximately 13 mm at the thickest area in the right hemithorax, and a slug piece with a diameter of 9 mm leading to a metallic artifact under the skin in between muscle planes adjacent to the right second thoracic (T2) vertebra transverse process (Figure 2). Owing to hemopneumothorax, when the chest tube was closed, underwater drainage was applied to the patient from the right hemithorax fifth intercostal interval in operating room conditions. Air leak was observed after chest tube insertion and was stopped on the third day. A volume of 200 cc was drained on the first day, and the total drainage was 350 cc. Drainage was discontinued, and the patient was discharged on the fifth day of hospitalization. Written informed consent was obtained from the patient's legal guardian for the use of his medical records in research.

Discussion

AGs are perceived as toys or harmful items by the society and legislators. Their origin is ancient. At the beginning of the 20th century, AGs were used for hunting purposes and as toys (2, 4). The identification, ownership, and purchasing criteria of AGs vary from country to country and even in between states within the same country (4-6). Any citizen aged more than 18 years can purchase AGs without any limitation. In our country, the export of only AGs with a muzzle velocity higher than 175 m/s is prohibited. However, its manufacture, purchase, sale, and use in the areas determined by laws are free in our country. Recently, our legislators have prohibited the use of AGs in residential, meeting and hunting areas because of public constrains. Furthermore, including the purchase invoice and locating the single use tubes and slugs out of the gun were imposed as obligations (7). Although these restrictions offer hope, they are not sufficient.

In the literature, injuries caused by AGs are mostly seen in boys younger than 16 years who were shot by accident by their relatives. The injury is usually localized in the eye, head, and neck. In this respect, our case complied with the literature in terms of age and gender. Deaths due to AGs were rarely reported, and injuries to the airways and neurovascular structures in the head-neck area were mostly reported. Chest injuries were reported at 2% (5). The number of reported deaths was extremely low, and all of them were because of cardiac injury, except for one case, which was an attempted murder; the bullet entered through the eight intercostal space and stopped at the left ventricular wall by tearing down the left lower lobe and its veins (2). In our case, the bullet entered through the right anterior third intercostal space, passed the upper lobe of the right lung, and stopped under the skin in between muscle planes adjacent to the right T2 transverse process (Figure 3). Although the injury led to hemopneumothorax, we believe that death did not occur because of the fact that the right upper lobe and important mediastinal vascular structures were not affected. The potential of AGs to cause injury does not only depend on muzzle velocity and the ammunition used, but also on the age of the victim, anatomy of the injury area, distance, and clothes worn by the victim (6).

Bullets with a velocity higher than 609.6 m/s are called bullets with high energy, whereas the ones with a velocity lower than 457.2 m/s are called bullets with low energy. Our case includes an injury

caused by a bullet with low energy. It is different from injuries of bullets with low energy such as our case. The damages caused are laceration, penetration, crushing/contusion, and temporary cavity for a short period (4, 6, 8). A hyperdense contusion with a diameter of approximately 5 cm showing linear extension on the anterior-posterior plane in the right lung upper lobe apex medial was present in our patient, as identified in literature (Figure 3). The bullet passed the thorax with a kinetic energy of 32.67 J from end to end and stopped under the skin adjacent to the right T2 transverse process. It traveled 147.2 mm in the skin (9).

Injuries in the thorax range from simple superficial ones to life-threatening injuries. Every year, one or two people die because of injuries caused by AGs in the United Kingdom, where there are supposedly 4 million AGs; four people die for the same reason in the United States (1, 10). It may escape attention owing to the small entrance orifice in crowded and busy emergency services such as the ones in our country. Despite the restricted power and low kinetic energy of AGs, they may lead to serious or life-threatening injuries in suitable injury area and distance. Each AG injury has to be accepted as an injury caused by a gun with low energy and should be treated accordingly. Surgical exploration and pellet removal are contradictory. Although emboli and migration cases have been reported in the literature, discussions show that leaving it in the body is less risky than its removal (4). In our case, surgery was not performed due to limited drainage and because the pellet was far from important neurovascular structures.

Conclusion

Although the frequency and seriousness of the injuries caused by AGs is increasingly alarming when considering the literature, they rarely lead to death. Majority of the reported cases are neurovascular injuries around the head-neck area, and more rarely cardiac injuries (4). Injuries caused by AGs should be treated like the injuries caused by guns with low energy. It should be always kept in mind that they may cause serious, and even fatal, injuries under suitable conditions. It is in the power of legislators rather than us as clinicians to avoid injuries and even deaths. Necessary steps should be taken to strictly control their registration, sale, and use like the equivalent firearms guns.

Informed Consent: Informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Design - S.G.Ç., M.Ç.; Supervision - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Resource - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Materials - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Data Collection and/or Processing - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Analysis and/or Interpretation - S.G.Ç., M.Ç.; Literature Search - S.G.Ç., M.Ç.; Writing - S.G.Ç., M.Ç.; Critical Reviews - S.G.Ç., M.Ç.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastadan hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Tasarım - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Denetleme - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Kaynaklar - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Malzemeler - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - S.G.Ç., M.Ç., H.E.; Analiz ve/veya Yorum - S.G.Ç., M.Ç.; Literatür taraması - S.G.Ç., M.Ç.; Yazıyı Yazan - S.G.Ç., M.Ç.; Eleştirel İnceleme - S.G.Ç., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

1. Wightman G, Cochrane R, Gray RA, Linton M. A contribution to the discussion on the safety of air weapons. *Sci Justice* 2013; 53: 343-9. [CrossRef]
2. Bligh-Glover WZ. One-in-a-million shot: a homicidal thoracic air rifle wound, a case report, and a review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2012; 33: 98-101. [CrossRef]
3. Di Maio VJ. Homicidal death by air rifle. *J Trauma* 1975; 15: 1034-7. [CrossRef]
4. Abad S, McHenry ID, Carter LM, Mitchell DA. Carotid artery injury from an air gun pellet: a case report and review of the literature. *Head Face Med* 2009; 17: 5:3.
5. Veenstra M, Prasad J, Schaewe H, Donoghue L, Langenburg S. Non powder firearms cause significant pediatric injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 1138-42. [CrossRef]
6. Bakovic M, Petrovecki V, Strinovic D, Mayer D. Shot through the heart-fire power and potential lethality of air weapons. *J Forensic Sci* 2014; 59: 1658-61. [CrossRef]
7. 2521 sayılı avda ve sporda kullanılan tüfekler, nişan tabancaları ve av bıçaklarının yapımı, alımı, satımı ve bulundurulmasına dair kanun Resmî Gazete No:2720822 Nisan 2009 <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/04/20090422-10.htm>
8. Stankov A, Jakovski Z, Pavlovski G, Muric N, Dwork AJ, Cakar Z. Air gun injury with deadly aftermath-case report. *Leg Med(Tokyo)* 2013;15: 35-7. [CrossRef]
9. Hallikeri VR, Gouda HS, Kadagoudar SA. Country made scare gun vs. airgun-a comparative study of terminal ballistics using gelatine blocks. *Forensic Sci Int* 2012; 214: 148-51. [CrossRef]
10. Laraque D; American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Injury risk of non-powder guns. *Pediatrics* 2004; 114: 1357-61. [CrossRef]

Cite this article as: Çalık SG, Çalık M, Esme H. Air Guns: Would you Buy these "Toys" for your Children? *Istanbul Med J* 2018; 19: 181-3.



Transverse Testicular Ectopia: Two Case Reports

Transvers Testiküler Ektopi: İki Olgu Sunumu

Tugay Tartar , Mehmet Saraç , Ünal Bakal , Şenay Canpolat , Ahmet Kazez

Transverse testicular ectopia (TTE) is a rare congenital anomaly caused by migration of the testes to the same half of the scrotum; it is associated with inguinal hernia. In addition, it is present along with persistent Müllerian duct syndrome (PMDS) in approximately 20% of patients. In such cases, Müllerian duct excision is recommended. In this article, we present two cases of TTE including one case of PMDS accompanied by TTE. Different approaches have been described in the treatment of TTE. Protection of testicular tissue and removal of the Müllerian duct, when TTE is present along with PMDS, are the basis of treatment.

Keywords: Transverse testicular ectopia, Persistent Müllerian duct syndrome, testis, surgery

Transvers testiküler ektopi (TTE) nadir görülen, her iki testisin birlikte aynı hemiskrotuma göç etmesi ile oluşan ve genellikle inguinal herni ile ilişkili olan konjenital bir anomalidir. Olguların yaklaşık %20' sinde Persistant Müllerian Kanal Sendromu ile birliktelik vardır. Bu çalışmada 1 olgumuza Persistant Müllerian Kanal Sendromunun eşlik ettiği TTE'li 2 olgumuzu sunduk. TTE tedavisinde farklı yaklaşımlar tarif edilmiştir. Tedavinin temeli testis dokularının korunması ve varsa Müllerian kanalın çıkarılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Transvers testiküler ektopi, Persistant Müllerian kanal sendromu, testis, cerrahi

Introduction

Transverse testicular ectopia (TTE) is a rarely seen congenital anomaly, generally associated with inguinal hernia, where both testes migrate into the same hemiscrotum. An ectopic testis may be situated in the contralateral hemiscrotum, inguinal canal, or internal inguinal ring. In most patients with TTE, a nonpalpable testis along with an ectopic testis associated with ipsilateral inguinal hernia is present. Furthermore, TTE may be associated with hydrocele, disorders of sexual development, and karyotypic anomalies in nearly 20% of the cases, TTE is associated with Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS) (1). Regression of Müllerian structures is expected in men. However, sometimes, these structures may be localized in the abdominal cavity or herniated through the inguinal canal. Although the mechanism of this pathologic descensus is unknown, various hypotheses have been suggested including descensus of both testes into the same canal because of a defect occurring during the fetal development of testes, premature fusion of Wolffian ducts, and origination of both testes from the same germinal structure (2).

Different approaches have been described in the treatment of TTE. In this article, we have presented two cases with TTE.

Case Reports

Case Report 1

A 9-year-old male was referred to our clinic with the absence of testis in the left hemiscrotum. He was operated at another center for right inguinal hernia. On physical examination, the testis could not be palpated in the left inguinal canal and left hemiscrotum. In the right hemiscrotum and the upper part of the scrotum, an anatomical formation thought to be two separate testes was palpated. On a scrotal ultrasound (US), both testes and epididymis were detected in the right hemiscrotum. The dimensions and echogenicities of both testes were within the normal limits. An US revealed that both spermatic chords passed through the right inguinal canal, but the left testis could not be visualized. On laparoscopic exploration, a patent left inguinal canal was seen. However, Müllerian duct remnants were not observed, and the vessels of two separate testes entered the right inguinal canal. On inguinal exploration, two separate ducts and two testicular structures, which were adhered to each other, were observed (Figure 1). The adhesions were excised, and two testes were separated from each other (Figure 2). Through an incision made on the scrotal septum, the left testis was fixed to the left and the right testis was fixed to the right hemiscrotum. The patient also underwent left inguinal hernia repair. No relevant medical problems were encountered

Bu çalışma 7. Ulusal Pediatrik Üroloji Kongresi'nde sunulmuştur (26-30 Ekim, 2016, Girne, KKTC).

ORCID IDs of all the authors: T.T. 0000-0002-7755-4736; M.S. 0000-0002-6660-5243; Ü.B. 0000-0002-5140-8618; Ş.C. 0000-0003-2318-5653; A.K. 0000-0003-0440-3555.

Department of Pediatric Surgery, Firat University School of Medicine, Elazığ, Turkey

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Tugay Tartar
E-mail: tugaytartar@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 12.05.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 29.12.2017

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

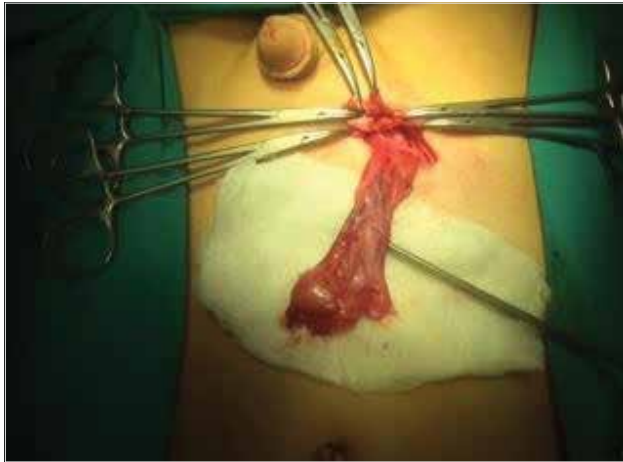


Figure 1. Passage of both spermatic chords through the right inguinal canal



Figure 2. Excision of adhesions and separation of both testicular tissues



Figure 3. US image of a case with TTE

during patient follow-up. Written informed consent was obtained from parents of the patients who participated in this study.

Case Report 2

A 1-year-old male was referred to our clinic with the absence of testis in the left hemiscrotum. On physical examination, the testicular tissue could not be palpated in the left inguinal region and left hemiscrotum. The right testis was palpable in the right inguinal region. Furthermore, penile chordee was present. Karyotype test results confirmed a 46, XY karyotype. A scrotal US showed the right testis to be in the right inguinal region, and the testis had a

homogenous parenchymal echogenicity. The left testis was located posterosuperior to the right testis. It was mobile within the intra-abdominal cavity and had the same echogenicity as the right testis. Both spermatic chords passed through the right inguinal canal (Figure 3). On laparoscopic exploration, it was observed that the left inguinal canal was occluded and the vascular structures expected to pass through the canal were absent; furthermore, rudimentary tissues were detected at the entry of the canal. The right inguinal canal was patent, and the testis and vascular structures at the entry of the right inguinal canal were observed. On inguinal exploration, the testis and its appendages were observed in the right inguinal canal; furthermore, a second testis and its appendages were observed at the entry of the canal. Both testes formed a “V” configuration and joined at a single point. Through a single incision on the scrotal septum, the left testis was placed in the left hemiscrotum and the right testis was fixed in the right hemiscrotum. The patient also underwent a right inguinal hernia repair. Bilateral testicular biopsies were performed to confirm the presence of testicular tissue. The 4-year follow up period of the patient was uneventful. Written informed consent was obtained from parents of the patient who participated in this study.

Discussion

Anomalies associated with TTE have been categorized into three types:

Type 1: TTE associated with inguinal hernia only (40%-50%)

Type 2: TTE associated with PMDS (30%)

Type 3: TTE associated with sexual development disorders, hypospadias, and scrotal anomalies (20%) (3)

PMDS is a male pseudohermaphroditism that develops secondary to a deficient release of Müllerian inhibiting factor (MIF) from fetal Sertoli cells (4). Because MIF can be measured in serum up to 2 years of age, it can aid in preoperative diagnosis (5). The gene responsible for MIF release is situated on the short arm of chromosome 19 (6). As a typical feature of PMDS, both testes are palpated in the same hemiscrotum. In such cases, for the establishment of preoperative diagnosis, US, computed tomography, magnetic resonance imaging, or magnetic resonance venography can be used (4). Reportedly, in nearly 65% of the cases, diagnosis of TTE is made during surgery for inguinal hernia (7). Our first presented case was referred to our clinic after being operated for inguinal hernia and had a contralateral nonpalpable testis, whereas the second case was brought with a nonpalpable testis. In both the presented cases, the diagnosis of TTE was made based on US. Furthermore, in one of the cases, PMDS was diagnosed during diagnostic laparoscopy, and this patient was not evaluated ultrasonographically.

In PMDS, intra-abdominal testis and relevant malignancy rates reported for PMDS demonstrate similarities, so in cases with PMDS, necessity for orchiectomy has been indicated for a testis that cannot be brought down to the bottom of the scrotum (8). In addition, because the separation of the uterus and fallopian tubes from the testis and vas deferens may cause injury to surrounding arteries, impairing testicular vascularization (as indicated in some reports), if the Müllerian duct remnants do not complicate orchiectomy, these remnants should not be excised (5). As the first stage in the

surgical treatment of PMDS, gonadal biopsy followed by orchiopexy has been recommended by some authors, whereas others have reported uselessness of testicular biopsy in patients with a male karyotype (4). In one of our patients, during laparoscopic exploration of the undescended testis, rudimentary tissues were observed at the entry of the inguinal canal, and testicular biopsy performed during orchiopexy helped confirm the presence of testicular tissue. Furthermore, we decided not to remove the rudimentary tissues because of the possibility of injury to testicular vessels.

No malignant tumors originating from the Müllerian duct remnants (tuba uterina, uterus, and one-third of the vagina) have been reported because these structures are probably not affected by estrogens. Therefore, as indicated in some case reports, removal of these structures does not render additional benefits to the patient (4).

Conclusion

In the management of TTE, an ectopic testis should be placed in its normal anatomical position through transseptal orchiopexy or extraperitoneal transposition. In addition, in cases with TTE, PMDS should be kept in mind, and the Müllerian duct remnants should be investigated via diagnostic laparoscopy. In such cases, because a malignancy may develop, the Müllerian duct remnants should be removed to as much extent as possible without traumatizing the testis and its annexes. The patients should be followed up for a long time to check for infertility and malignancy.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from parents of the patients who participated in this study. .

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - T.T., M.S.; Design - T.T., M.S., Ü.B.; Supervision - A.K.; Resource - T.T., Ş.C.; Materials - T.T., M.S., Ü.B.; Data Collection and/or Processing - T.T., M.S., Ü.B.; Analysis and/or Interpretation - T.T., A.K.; Literature Search - T.T., Ş.C.; Writing - T.T.; Critical Reviews - A.K.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.T., M.S.; Tasarım - T.T., M.S., Ü.B.; Denetleme - A.K.; Kaynaklar - T.T., Ş.C.; Malzemeler - T.T., M.S., Ü.B.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - T.T., M.S., Ü.B.; Analiz ve/veya Yorum - T.T., A.K.; Literatür taraması - T.T., Ş.C.; Yazıyı Yazan - T.T.; Eleştirel İnceleme - A.K. .

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

References

1. Karnak I, Tanyel FC, Akçören Z, Hiçsönmez A. Transverse testicular ectopia with persistent müllerian duct syndrome. J Pediatr Surg 1997; 32: 1362-4. [\[CrossRef\]](#)
2. Gupta RL, Das P. Ectopia testis transversa. J Indian Med Assoc 1960; 35: 547-9.
3. Ramareddy RS, Alladi A, Siddappa OS. Ectopic testis in children: experience with seven cases. J Pediatr Surg 2013; 48: 538-41. [\[CrossRef\]](#)
4. Tunçay S. Persistent Müllerian Duct Syndrome with Transverse Testicular Ectopia and Hernia Uteri Inguinalis: A Case Report. Turk J Urol 2003; 29: 215-8.
5. Martin EL, Bennet AH, Cromia WJ. Persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia and spermatogenesis. J Urol 1992; 147: 1615-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Cohen-Hanguenauer O, Picard JY, Mattéi MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, et al. Mapping of the gene for antimüllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 1987; 44: 2-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Gauderer MW, Grisoni ER, Stellato TA, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Transverse testicular ectopia. J Pediatr Surg 1982; 17: 43-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Berkmen F. Persistent müllerian duct syndrome with or without transverse testicular ectopia and testis tumors. Br J Urol 1997; 79: 122-6. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Tatar T, Saraç M, Bakal Ü, Canpolat Ş, Kazez E. Transverse Testicular Ectopia: Two Case Reports. İstanbul Med J 2018; 19: 184-6.



Notalgia paresthetica: A Rare Cause of Neuropathic Pain

Notaljia Parestetika: Nöropatik Ağrının Nadir Bir Nedeni

Emrah Kovalak¹ , Çiğdem Aydoğan²

Notalgia paresthetica is a clinical condition characterized by burning and stinging pain accompanied by an itchy hyperpigmented skin lesion in the distribution area of spinal nerves T2-T6. Its etiology is not completely understood. It is a relatively common pathology that is often overlooked. Patients usually refer to dermatology clinics with complaints of pruritus, and the diagnosis is usually delayed, or some symptoms can go unnoticed. Early diagnosis and treatment are important because notalgia paresthetica reduces the quality of life. In this case study, we present a 65-year-old male patient who referred to our clinic and discussed this case for research.

Keywords: Neuropathic pain, notalgia paresthetica, hyperpigmentation

Notaljia parestetika T2-T6 spinal sinirlerin dağılım alanında yanıcı, batıcı vasıfta sırt ağrsına eşlik eden kaşıntılı hiperpigmente cilt lezyonu ile giden klinik bir tablodur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Notaljia parestetika görece olarak sık karşımıza çıkan fakat çoğu zaman gözden kaçan bir patolojidir. Hastalar kaşıntı şikayetlerinin ön planda olması nedeni ile genellikle dermatoloji kliniklerine başvurmakta ve tanıda gecikme ya da atlanma yaşanmaktadır. Yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Bu yazıda kliniğimize başvuran altmış beş yaşında erkek hasta literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, notalgia parestetika, hiperpigmentasyon

Introduction

The etiology of notalgia paresthetica has not yet been fully elucidated. However, notalgia paresthetica is defined as a disease characterized by neuropathic pain accompanied by dysesthetic symptoms, such as burning, stinging, tingling, pruritus, and numbness (1). Hyperpigmentation of the skin localized to the painful region, which is not accompanied by primary dermatologic pathology, is the most striking clinical finding (1, 2).

Notalgia paresthetica was first described in 1934 by the Russian neurologist Michail Astwazaturow as a clinical picture presenting with a painful, itchy hyperpigmented skin lesion usually localized to the dermatome distribution of the spinal nerves T2-T6. Notalgia paresthetica is considered to be a frequently encountered but easily overlooked condition, although its actual incidence remains unknown (2, 3).

Notalgia paresthetica mostly has a benign nature; however, because it reduces the quality of life, has a hereditary form, albeit rare, and is accompanied by multiple endocrine neoplasia, early diagnosis and screening for accompanying conditions is important (3). Diagnosis and treatment of a rare clinical presentation are noted in this case report.

Case report

A 65-year-old man was admitted to the physical medicine and rehabilitation polyclinics with complaints of pain, burning, stinging, and pruritus on his back for the past 6 months.

Background and family history of the patient did not exhibit any specific conditions. Physical examination revealed a hyperpigmented macular skin lesion 10×7 cm in size located under the left scapula in the dorsal region (Figure 1a, b).

Complaints of burning and stinging by the patient were evaluated with pre-diagnosis of neuropathic pain, and diagnosis was made based on the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) scale. The LANSS scale included seven domains that assessed pain characteristics and sensation. This combines five simple questions and two examination findings to give a score for pain out of 24, with a score ≥12 suggesting a neuropathic component (4). The Turkish

ORCID IDs of all the authors: E.K. 0000-0003-0121-9082; Ç.A. 0000-0001-5476-9454.

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Süleyman Demirel University School of Medicine, Isparta, Türkiye

²Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Artvin State Hospital, Artvin, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Çiğdem Aydoğan

E-mail: cigdemaydogan@me.com

Received/Geliş Tarihi: 19.10.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 02.01.2018

© Copyright 2018 by Available online at
istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine
istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.



Figure 1. a-c. Hyperpigmented lesion in the left scapular region from the back of the patient (a); Hyper-pigmented lesion in the left scapular region from the left side of the patient (b); T1 weighted sagittal dorsal spine MRI image demonstrated spondylosis (c)

version of the LANSS scale has been validated (5). The symptom score was recorded as 19. The patient had increased thoracic kyphosis, and paravertebral muscle spasm was present on the side of the skin lesion. Laboratory findings for hemogram, sedimentation, C-reactive protein, and routine biochemical tests were normal. Only degenerative changes were observed in thoracic magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 1c).

The patient was referred to a dermatology clinic for a differential diagnosis. Notalgia paresthetica was considered in the preliminary diagnosis, and gabapentin (Neurontin; Pfizer, Freiburg, Germany) was initiated at 600 mg/day and gradually increased to 1800 mg/day over 12 days. In addition, 10 sessions of 20 min/day high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercises were performed to increase and strengthen joint range of motion. A dual-channel high-frequency (80 Hz) asymmetric, biphasic TENS was applied at 30 μ s pulses for 20 min with 4x5 cm surface electrodes. The intensity of TENS was set to feel a slight tingling sensation.

At the first month of follow-up, complaints of pain, stinging, and numbness by the patient were seen to clinically improve. Medical treatment was continued for 6 months. The skin lesion did not regress at the end of treatment. The patient was given detailed information about the disease, and approval for using the disease in scientific research was granted. Approval from the local ethics committee was not obtained to protect the patient's identity.

Discussion

Notalgia paresthetica is a relatively common but often overlooked pathology. It is 2-3 times more frequently observed in men than that in women. It mostly develops during the fifth and sixth decades of life (2, 3).

The clinical findings of notalgia paresthetica include pruritus, burning, stinging, and dysesthesia in a localized region, occurring most often in the lower third of the scapulae that correspond to the der-

matome distribution of the T2-T6 spinal nerves and the paravertebral area, as well as in the cervical region, hairy skin, and shoulders (2, 3).

Pagliarello et al. (6) conducted a study with 65 patients and detected lesions in the thoracic (41.5%), scapular (26.2%), cervical (16.9%), and multiple regions (15.4%). In addition, the incidence rate of these lesions was found to be 1.6 times higher in women than that in men. The authors also noted that the skin lesions are more diffuse among women, and worse prognosis was observed in patients with a high body mass index (6).

Diagnosis of notalgia paresthetica is usually delayed or even overlooked because patients refer to dermatology clinics primarily due to complaints of pruritus. The most common symptom is itching, and the most common neurological finding is hypoesthesia in the center of the lesion, as well as hyperesthesia that is occasionally seen. Skin lesions usually do not cross the midline. Intermittently, atrophic and keratotic macular lesions and signs of itching on the skin around the painful area are observed (7, 8).

Although the pathogenesis of the disease is not completely known, genetic susceptibility, increased dermal innervation, visceral reflex mechanisms, sensory neuropathy, and dorsal spinal nerve compression have been implicated (9). It is also considered that histamine released by the irritation of sensitive skin may cause itchiness (1).

Entrapment of the spinal nerves between T2 and T6 due to degenerative changes in the vertebrae, herniated nucleus pulposus, compression fractures, and other pathologies appear to be major causes in the etiology of notalgia paresthetica (7, 10). Genetic transitional forms of the disease and other forms associated with multiple endocrine neoplasia have also been reported (10).

There is no single clinical finding or laboratory test that allows a definitive diagnosis of notalgia paresthetica to be made. Itchy pigmented macular skin lesions that do not cross the midline but

accompany pain and paresthetic complaints in the T2-T6 spinal nerves are pathognomonic (10).

Radiological examinations mostly reveal cervical and thoracic degenerative changes. In a study evaluating spinal pathologies in 43 patients using MRI, Savk et al. (11) reported degenerative disc hernias in 24.6% of the cases, degenerative changes in the thoracic vertebrae in 32.8%, and degenerative changes together with thoracic disc hernias in 3.3%.

In their study with 10 patients, Savk et al. (12) reported that electrophysiological examinations have normal findings in all patients. Since the diagnosis of the disease is mostly clinical, an electromyographic examination was not performed in our case. Electroneuromyographic studies performed in other studies also mostly provide normal findings. In the same study by Savk et al. (12), histopathological examination revealed a hyperkeratosis of the epidermis in a patient as well as extensive inflammation and melanophages in the papillary dermis in all patients. Histopathological examination was not performed in the present case. Skin disorders including atopic dermatitis, post-inflammatory hyperpigmentation, prurigo nodularis, and macular amyloidosis should be considered in the differential diagnosis (13).

Systemic and local agents have been used for the treatment of notalgia paresthetica. Topical capsaicin, corticosteroids, tacrolimus, and local anesthesia drugs can be used (1, 14). Antiepileptic drugs, such as gabapentin, pregabalin, oxcarbazepine, and tricyclic antidepressants, are preferred for the treatment of neuropathic pain. Antihistamines can be prescribed to relieve complaints of pruritus (14).

In another study conducted by Savk et al. (15), TENS therapy was shown to be effective in 15 patients. Maari et al. (16) administered botulinum toxin to 10 patients to prevent substance P release to reduce the symptoms of pruritus and neuropathic pain and compared the results with a placebo group with an equal number of patients. The authors found no difference between the groups in terms of the symptoms of pruritus and the extent of hyperpigmentation (16). Tension and strengthening exercises on the lower back, rhomboid, pectoralis major, and latissimus dorsi muscles have been shown to be beneficial (17). In a single-case study, Subasi et al. (18) performed dry needling on the fibrous bands in the dorsal region combined with kinesio taping on macular skin lesions using the inhibition technique and found the treatment to be effective.

Conclusion

Owing to neuropathic pain complaints, rather than dermatology, patients with notalgia paresthetica may refer to other branches of medicine, such as physical medicine and rehabilitation, neurology, orthopedics and traumatology, brain and neurosurgery, and algology. A multidisciplinary approach is important in these patients. Positive outcomes can be achieved with early diagnosis and treatment.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - E.K., Ç.A.; Design - E.K., Ç.A.; Supervision - E.K., Ç.A.; Resource - E.K., Ç.A.; Materials - E.K., Ç.A.; Data Collection and/or Processing - E.K., Ç.A.; Analysis and/or Interpretation - E.K., Ç.A.; Literature Search - E.K., Ç.A.; Writing - E.K., Ç.A.; Critical Reviews - E.K., Ç.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.K., Ç.A.; Tasarım - E.K., Ç.A.; Denetleme - E.K., Ç.A.; Kaynaklar - E.K., Ç.A.; Malzemeler - E.K., Ç.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.K., Ç.A.; Analiz ve/veya Yorum - E.K., Ç.A.; Literatür taraması - E.K., Ç.A.; Yazıyı Yazan - E.K., Ç.A.; Eleştirel İnceleme - E.K., Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

References

- Chiriac A, Podoleanu C, Moldovan C, Stolnicu S. Notalgia Paresthetica, A Clinical Series and Review. *Pain Pract* 2016; 16: 90-1. [CrossRef]
- Pleet AB, Massey EW. Notalgia paresthetica. *Neurology* 1978; 28: 1310-2. [CrossRef]
- Karahan AY. Gabapentin and TENS in the Treatment of Notalgia Paresthetica: A Case Report. *J PMR Sci.* 2012; 15: 86-8.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-57. [CrossRef]
- Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004; 5: 427-32. [CrossRef]
- Pagliarello C, Fabrizi G, De Felici B, Casanova D, Feliciani C, Di Nuzzo S. Notalgia paresthetica: factors associated with its perceived severity, duration, side, and localization. *Int J Dermatol* 2017; 56: 932-8. [CrossRef]
- Richardson BS, Way BV, Sepeece AJ 3rd. Osteopathic manipulative treatment in the management of notalgia paresthetica. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 605-8.
- Eisenberg E, Barmeir E, Bergman R. Notalgia paresthetica associated with nerve root impingement. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 998-1000. [CrossRef]
- Springall DR, Karanth SS, Kirkham N, Darley CR, Polak JM. Symptoms of no-talgia paresthetica may be explained by increased dermal innervation. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 555-61. [CrossRef]
- Alcantara F, Feito M, Albizuri F, Beato M, De Lucas R. Notalgia Paresthetica and Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome 2A: Case Report. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 303-5. [CrossRef]
- Savk O, Savk E. Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1085-7. [CrossRef]
- Savk E, Savk O, Bolukbasi O, Culhaci N, Dikicioğlu E, Karaman G, Sendur N. Notalgia paresthetica: a study on pathogenesis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 754-9. [CrossRef]
- Savk E, Savk SO. On brachioradial pruritus and notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 800-1. [CrossRef]
- Pérez-Pérez LC. General features and treatment of notalgia paresthetica. *Skinmed* 2011; 9: 353-8.

15. Savk E, Savk O, Sendur F. Transcutaneous electrical nerve stimulation offers partial relief in notalgia paresthetica patients with a relevant spinal pathology. *J Dermatol* 2007; 34: 315-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Maari C, Marchessault P, Bissonete R. Treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin A: a double-blind random-ized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1139-41. [\[CrossRef\]](#)
17. Fleischer AB, Meade TJ, Fleischer AB. Notalgia paresthetica: successful treatment with exercises. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 356-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Subaşı V, Çakır T, Atasoy MF. Notaljia parestetika tedavisinde kuru iğleneme ve kinezyolojik bantlama kombinasyonunun etkinliği: Olgu sunumu. *Turk J Phys Med Rehab* 2016; 62: 273-6. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Kovalak E, Aydoğan Ç. Notalgia paresthetica: A rare cause of neuropathic pain. *İstanbul Med J* 2018; 19: 187-90