



# İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

VOLUME 19 • ISSUE 3 • SEPTEMBER 2018

## Original Articles

Clinical Characteristics of SP Patients

Hamza Sucuoğlu; *İstanbul, Turkey*

Pneumatized Petrous Apex

Aslı Tanrıvermiş Sayıt et al.; *Samsun, Turkey*

Normal Range Values of Nasal Schirmer Test

Ela Araz Server et al.; *İstanbul, Turkey*

Organ Donation and Age

Halit Ziya Dunder et al.; *Bursa, İstanbul, Turkey*

Anesthesia Management in Cardiac Pregnancies

Mahmut Alp Karahan et al.; *Şanlıurfa, Turkey*

Benign Breast Disorders and Hypothyroidism

Sadaf Alipour et al.; *Tehran, Iran*

Ehrlich and Boron

Ufuk Oğuz İdiz et al.; *İstanbul, Bursa, Turkey*

Reflux Nephropathy and HLA

Rahşan Özcan et al.; *İstanbul, Turkey*

Ovarian Torsion

Besim Haluk Bacanakgil et al.; *İstanbul, Turkey*

Affect of DM on GBS carriage

Mustafa Çağlayan et al.; *İstanbul, Turkey*

Radiation Exposure

Yasemin Hızlı et al.; *İstanbul, Turkey*

[istanbulmedicaljournal.org](http://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 İstanbul Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

Feray AKBAŞ

Clinic of Internal Diseases, Health Sciences University 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: EYLÜL 2018/ SEPTEMBER 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  
İrem DELİÇAY  
Büşra PARMAKSIZ  
Nergis KALKAN  
Arzu YILDIRIM

Project Assistants  
Ecenur ASLİM  
Neslihan KÖKSAL  
Cansu ASLAN

Graphics Department

Ünal ÖZER  
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@avesyayincilik.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 University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Baki ARPACI

Department of Neurology, Bakırköy Psychiatric Hospital, İstanbul, Türkiye

Talip ASİL

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

Ali ATAŞ

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

Yağmur AYDIN

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

Mustafa BAŞBUĞ

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

Oktay DEMİRKESEN

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

Fuat DEMİRKIRAN

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

Feza EKİZ

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

Murat ELEVİLİ

Clinic of Child Health and Diseases, Health Sciences University İstanbul 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, İstanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Veysel ERDEN

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

Elvan ERHAN

Department of Algology, Ege University School of Medicine, 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, Biruni University School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Gonca GÖKDEMİR

Clinic of Dermatology, Health Sciences 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 University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Gökhan İPEK

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

Sibel KALAÇA

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

Mehmet Yaşar KAYNAR

Department of Neurosurgery, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Esra SAĞLAM KAYTAN

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

Hayrettin KESMEZACAR

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

Özgür KILIÇKESMEZ

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

Altan KIR

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

Zafer KOÇAK

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

Uğur KORMAN

Department of Radiodiagnostics, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Kadir KOTİL

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

Güniz MEYANCI KÖKSAL

Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul  
University-Cerrahpaşa School of Medicine, Türkiye

Cüneyt MÜDERRİSOĞLU

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

İsmail MİHMALLI

Department of Radiodiagnostic, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Hamza MÜSLÜMANOĞLU

İstanbul Fatih Public Hospitals Association, İstanbul, Türkiye

Yusuf ÖZTÜRKMEN

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

Zuhal PARILDAR

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

Mehmet Emin PİŞKİNPASA

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

Erdoğan SERİN

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

Ziya SALİHOĞLU

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

Kaya SARİBEYOĞLU

Department of General Surgery, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Atakan SEZER

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

Yunus SÖYLET

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

Hakan TOPAÇOĞLU

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

Emine Nur TOZAN

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

Yalçın TÜZÜN

Department of Dermatology, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Ayşe YALIMAN

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

Nurhayat YILDIRIM

Department of Chest Diseases, İstanbul University-Cerrahpaşa  
School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Orhan YILMAZ

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

Özgür YİĞİT

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

[istanbulmedicaljournal.org](http://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](http://istanbulmedicaljournal.org) - [istanbultipdergisi.org](http://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](mailto: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](mailto: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/icmpje-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/ncidod/EID/cid.htm>.

Istanbul Medical Journal accepts submission only over the web page at [istanbulmedicaljournal.org](http://istanbulmedicaljournal.org) - [istanbultipdergisi.org](http://istanbultipdergisi.org). Information about the current status of the submitted manuscripts can be accessed at [istanbulmedicaljournal.org](http://istanbulmedicaljournal.org) - [istanbultipdergisi.org](http://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](mailto: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](mailto:info@avesyayincilik.com)



# İstanbul MEDICAL JOURNAL

İ S T A N B U L T İ P D E R G İ S İ

## CONTENTS

### Reviews

- 189 **Eosinophilic Pulmonary Diseases in Adults**  
Fusun Erdenen, Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu; İstanbul-Turkey
- 194 **Local Allergic Rhinitis (Entopy): Review of the Literature**  
Öner Özdemir; Sakarya-Turkey
- 202 **Drug-Induced Anaphylaxis with Various Aspects**  
Semra Demir; İstanbul-Turkey
- 208 **Diet, Bariatric Surgery and Gut Microbiota**  
Aslıhan Özdemir, Zehra Büyüktuncer; Ankara-Turkey
- 214 **Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis**  
Kadihan Yalçın Şafak; İstanbul-Turkey

### Original Articles

- 219 **Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cerebral Palsy**  
Hamza Sucuoğlu; İstanbul-Turkey
- 225 **Temporal CT of the Pneumatized Petrous Apex: Associated Anomalies and the Relationship with Tinnitus and Vertigo**  
Aslı Tanrıvermiş Sayıt, Muzaffer Elmalı, Yüksel Terzi; Samsun-Turkey
- 231 **Applicability of Nasal Schirmer Test on Turkish Population and Identifying its Normal Range Values**  
Ela Araz Server, Özlem Önerci Çelebi, Ecem Sevim Longur, Özgür Yiğit; İstanbul-Turkey
- 235 **Is Donor Age an Important Factor in Cadaveric Organ Donation?**  
Halit Ziya Dundar, Rafet Oflaz, Yavuz Selim Çınar, Pınar Sarkut, Ömer Faruk Özkan, Ekrem Kaya; Bursa, İstanbul-Turkey
- 239 **Anaesthesia for Caesarean Section in Pregnancies with Cardiac Disease: An Analysis of 63 Cases Review by Literature**  
Mahmut Alp Karahan, Evren Büyükkırat, Orhan Binici, Nuray Altay; Şanlıurfa-Turkey
- 246 **Association of Benign Breast Disorders with Hypothyroidism**  
Sadaf Alipour, Nooshin Shirzad, Azin Saberi, Akram Seifollahi, Hadith Rastad, Ladan Hosseini; Tehran-Iran
- 251 **Effects of Boric Acid on Ehrlich ascites tumor**  
Ufuk Oğuz İdiz, Yurdakul Deniz Fırat, Coşkun Çakır, Emrah Yücesan, Erhan Ayşan; İstanbul-Turkey
- 255 **Survey of HLA Distribution in Patients with End Stage Renal Disease Secondary to Reflux Nephropathy**  
Rahşan Özcan, Elif Altınay Kırılı, Elif Kortan, Salih Pekmezci, Nurhan Seyahi, Erkan Yılmaz, Nur Canpolat, Mehmet Rıza Altıparmak, Mehmet Eliçevik; İstanbul-Turkey
- 258 **Ovarian Torsion: 10 Years' Experience of a Tertiary Medical Center**  
Besim Haluk Bacanakgil, Işık Kaban, Mustafa Deveci, Mushvige Hasanova; İstanbul-Turkey
- 263 **Comparison of Diabetic and Non-Diabetic Term Pregnant Women in Terms of Group B Streptococcus Carriage**  
Mustafa Çağlayan, Gonca Yetkin Yıldırım, Nadiye Köroğlu, Gökhan Yıldırım; İstanbul-Turkey
- 268 **Radiation Exposure to Nuclear Medicine Staff Working with Tc99m Radiopharmaceutical**  
Yasemin Hızlı, Yasemin Parlak, Didem Göksoy, Gözde Mutevelizade, Gül Gümüşer, Elvan Sayıt; İstanbul-Turkey
- 273 **Case Report**
- 273 **Burned-Out Tumor of the Undescended Testis: A Rare Cause of Intra-Abdominal Mass in Childhood**  
Ünal Bakal, Mehmet Ruhi Onur, Mehmet Saraç, Tugay Tartar, Olgun Konaş, Ahmet Kazez, Elazığ, Ankara, İstanbul-Turkey



# Erişkinlerde Eozinofilik Akciğer Hastalıkları

## Eosinophilic Pulmonary Diseases in Adults

Füsun Erdenen , Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu

Erişkinlerde akciğerlerde infiltrasyon ile birlikte periferik kanda mutlak eozinofil sayısının 250/mikrolitrenin üzerinde bulunması ile karakterize olan eozinofilik akciğer hastalıkları periferde eozinofili olmaksızın yalnız solunum yolları ve/veya parenkimde eozinofillerin artması ve buna bağlı mediatörlerin yaptığı doku hasarı ile seyeder. Klinikte solunum sistemine ait belirtiler ve konstitisyonel semptomlar vardır. En bilinen eozinofilik akciğer hastalıkları parazit enfestasyonları, ilaç reaksiyonları, akut ve kronik eozinofilik pnömoniler, hipereozinofilik sendrom, bronkopulmoner aspergilloz, Churg-Strauss Sendromudur. Ayrıca başta astım, malinite ve interstisyel akciğer hastalıkları olmak üzere pek çok akciğer hastalığına eozinofili eşlik eder. Bu yazıda primer eozinofilik akciğer hastalıkları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Eozinofili, eozinofilik pnömoni, astım alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), hipereozinofilik sendrom, pulmoner eozinofili

Eosinophilic pulmonary disease in adults are characterised with pulmonary infiltrates associated with peripheral eosinophilia  $>250$ /microliter. Sometimes peripheral eosinophilia may be absent and eosinophils may be increased in airways and pulmonary paranchima, leading to altered mediators and tissue damage. Clinical presentation includes pulmonary and constitutional symptoms. The most well-known pulmonary eosinophylic diseases are parasitic infestations, drug reactions, acute and chronic eosinophylic pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis and Churg-Strauss Syndrome. In this article primary eosinophylic pulmonary diseases are reviewed.

**Keywords:** Eosinophilia, eosinophylic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), hypereosinophylic syndrome, pulmonary eosinophilia

### Giriş

Eozinofiller bakteri, fungus, inert partiküller ve antijen-antikor komplekslerini sindirme yeteneği olan, etkilerini hücre içi muhtevasının salınması yoluyla gösteren hücrelerdir. Major bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik protein, kollajenaz, lökotrienler ve platelet aktive edici faktör, histamin, kompleman gibi mediatörler eozinofillerden salınan maddelerdir ve eozinofil aktivasyonunda etki gösterir. Özellikle solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GIS) ve ürogenital traktusun submukozal bölgesinde bulunan bu hücreler kandaki sayının 4-300 katı gibi çok üzerinde değerlerde dokuda bulunur (1). Periferik kanda  $250-1500/mm^3$  eozinofil bulunması hafif,  $1500-5000/mm^3$  olması orta derecede ve  $5000$  üzerinde olması ağır eozinofili olarak ifade edilir (2). Eozinofili saptandığında öncelikle sekonder nedenler (astım, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), ilaç reaksiyonları, infeksiyonlar, hipersensitivite pnömonileri, bağ dokusu hastalıkları, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) vb) öncelikli olarak düşünülmelidir; çünkü primer eozinofilik hastalıklar (eozinofilik pnömoni, Churg Strauss Sendromu (CSS), hipereozinofilik sendrom (HES) vb) nadirdir (2, 3). Astım tipik olarak Th2 aracılıklı eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vakalarının %10-40'ında da eozinofillerin önemli rol oynadığına dair deliller vardır (4). Kronik öksürüğün nisbeten sık bir nedeni olan astım dışı eozinofilik bronşit de bronşial eozinofilik yangı ile seyeder (5).

1952 yılında Reeder ve Goodrich tarafından pulmoner infiltratlar ve eozinofili (PIE) bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Aynı yıl Crofton tarafından hala kullanılabenzer şekilde sınıflandırılmıştır. PIE sendromlarında spesifik olarak periferik eozinofili olsun olmasın akciğerlerde eozinofilik infiltrasyonların bulunması esastır. Patolojik olarak pulmoner tutulum hava yolları, parenkim veya ikisini birden ilgilendirebilir. Aşırı eozinofil yapımı ve doku infiltrasyonunun sebebi bilinmesede de muhtemelen anormal bir T lenfosit klonal proliferasyonu ve eozinofilopoetik sitokinlerin aşırı üretimi söz konusudur (2, 3, 6, 7).

Pulmoner infiltratlar ve eozinofili sendromlarının en önemli özelliği olan eozinofili periferik kanda %6'nın üzerindeki oranları ifade eder. Eozinofil sayısı diurnal varyasyon gösterir ve sabah en düşük, gece en yüksek değerlere ulaşır. Steroidler, beta adrenerejikler eozinofil sayısını azaltır ve beta blokerler artırır; eozinofil sayısı tanıda önemli olmakla birlikte hastalık aktivitesini yansıtmaz (1).

Bu çalışma Ulusal Allerji ve İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 2-4 Mayıs 2014, Antalya, Türkiye.

This study was presented in National Allergy and Immunology Congress, 2-4 May 2014, Antalya, Turkey.

ORCID IDs of the authors: F.E. 0000-0003-1633-6409; A.C.M.0000-0003-4608-4206.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/

Address for Correspondence:

Füsun Erdenen

E-mail: fusunozerdenen@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 18.04.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2017

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Eozinofilik akciğer hastalıkları tanımı ile belirlenen hastalıklarda:

- Periferik eozinofiliyle birlikte radyolojik olarak saptanan pulmoner anormallikler
- Transbronşial veya açık akciğer biyopsisi ile dokuda eozinofili saptanması
- Bronkoalveoler lavajda (BAL) artmış eozinofil hücrelerin gösterilmesi esastır (8).

Eozinofilik bir akciğer hastalığı düşündürülen bulgu, solunum semptomlarına eşlik eden artmış periferik kan eozinofil sayısıdır. Semptomların ve eozinofilinin süresi tanıda önemlidir. Semptomlar öksürük, wheezing, dispne, göğüste sıkışma hissi, ağrı, hemoptizi, koyu balgam olabilir. Üst solunum yolu semptomları, ateş, terleme, iştahsızlık, zayıflama gibi konstitüsyonel belirtiler görülebilir.

Hikayede astım varlığı, seyahat ve ilaç öyküsü, uyuşturucu kullanımı, herbal ilaçlar sorulmalı, alışılmadık bir ortam ve aktivite araştırılmalıdır. Akciğer dışı sistemlere ait yakınmalar sorgulanmalıdır. Muayenede havayolu obstrüksiyonuna işaret eden bulgular, rinit, polipler, parenkim tutulmasını gösteren raller, palpabl purpura, ürtiker, anjiödem ya da döküntü varlığı, kalp tutulumunu düşündürülen bulgular araştırılmalıdır.

Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı yanında periferik yayma, dışkının birkaç kez parazit ve yumurtaları açısından incelenmesi gerekir. Ancak parazitoz bulunmasına rağmen gelişim basamağına uygun olarak dışkıda saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Akciğer göçü sırasında larva fazında olan parazitin yumurtalarının saptanabilmesi için akciğer semptomlarının başlangıcından itibaren 8 hafta geçmesi lazımdır. Toksokariaz, Trişinoz, Filaryaz ve Strongiloidiaz için serolojik testler yapılabilir. IgE artışı astım başta olmak üzere ABPA, CSS, HES ve parazit infestasyonlarında gözlenen bir bulgudur. ABPA' da serumda aspergilluslara karşı presipitinler bulunabilir. Yine CSS için p- antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA) testinin tanısal değeri vardır (6, 8, 9).

Görüntüleme ile akciğerlerde gezici infiltrasyonlar basit pulmoner eozinofili, yaygın periferik infiltrasyonlar eozinofilik pnömoniler (EP), proksimal bronşektazi, mukoid tıkaçlar ABPA, soliter üst lop nodülü bronkosentrik granülomatöz düşündürür. Tomografi pulmoner tutulumun yaygınlığını aynı zamanda havayolu veya interstiyel tutulum olmak üzere lezyonların lokalizasyonunu gösterme açısından daha değerlidir. İnvaziv tetkiklerden BAL incelenmesinde normalde %1'den az olan eozinofil hücrelerin %20'den fazla bulunması önemlidir. Tanı için açık akciğer biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur (6, 8).

Eozinofiller ya hastalık oluşumunda temel rol oynar ya da immün cevaba eşlik ederek akciğerlerde toplanıp doku hasarı oluştururlar ve aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler (7, 10).

#### Eozinofilinin eşlik ettiği akciğer hastalıkları (7)

- Bilinen nedenlere bağlı eozinofilik sendromlar
- Parazite bağlı
- İlaç ve toksine bağlı
- Tropikal pulmoner eozinofili
- Bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)
- Bilinmeyen nedenlere bağlı eozinofilik sendromlar
- İdiopatik akut eozinofilik pnömoni (AEP)

- Kronik eozinofilik pnömoni (KEP)
- Eozinofilik granülomatoz (EGPA)
- İdiopatik hipereozinofilik sendrom
- Diğer eozinofilinin eşlik ettiği akciğer hastalıkları
- Astım
- Bronkosentrik granülomatoz
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
- İnfeksiyonlar (fungal, viral, tüberküloz)
- İnterstiyel akciğer hastalıkları: İdiopatik pulmoner fibröz
- Kollajen hastalıklar
- Sarkoidoz
- Hipersensitivite pnömonileri
- Eozinofilik granülom
- Maliniteler (non- small cell akciğer kanseri, lenfoma, metastatik kanser, miyeloblastik lösemi)
- Diğer
- Akciğer transplantasyonu
- Transplant reddi
- Ülseratif kolit

Bu yazıda birinci ve ikinci gruptaki hastalıklardan bahsedilecektir.

#### Basit pulmoner eozinofili (Loeffler sendromu)

Benin ve kendi kendini sınırlayan bir tablodur. Helmintlerin hayat sikluslarında akciğere göçü sırasında pulmoner infiltrasyonlar ve eozinofili ortaya çıkar. *Ascaris lumbricoides*, kancalı kurt ve *Strogylodes stercoralis*in hayat sikluslarında akciğer durağı vardır. Bu sırada öksürük, ateş, dispne ve wheezing görülür; semptomlar kendiliğinden kaybolur. Eozinofili ve dışkıda parazit ve/veya yumurtası yoksa tanı zordur. Larvaların respiratuar sekresyon, ya da gastrik aspiratlarda gösterilmesi ve/veya serolojik olarak tanı konabilir. Akciğer grafisinde iki taraflı yuvarlak, oval farklı büyüklüklerde infiltrasyon görülebilir. Bunlar gezici nitelikte olabilir ve birkaç haftada kaybolur. *Paragonimus flux* ve *Tenia solium* akciğerlerde invazyon yapabilir. Erken dönemde kanda eozinofili ve balgamda paragonimus yumurtaları saptanabilir. Akciğerlerde bulunan ekinokokoz veya sistiserkoz vakalarında sızıntı veya rüptür eozinofiliye neden olabilir. Askaryaz, trişineloz, toksokariaz infestasyonlarında görülebildiği gibi bol miktarda parazit yüküne bağlı olarak yumurta veya larvaların kan dolaşımı ile akciğerlere ulaştığı vakalarda da pulmoner semptomlar ve eozinofili görülür. (7, 8).

#### Pulmoner eozinofili yapan parazitler (1, 7, 8)

- Ascaris lumbricoides*
- Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*
- Ancylostoma braziliense*
- Toxocara canis*, *T. cetis*
- Strongyloides stercoralis*
- Echinococcus* spp.
- Paragonimus westermani*
- Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*
- Trichosporon terrestris*
- Wuchereria bancrofti*
- Brugia malayi*
- Trichinella spiralis*
- Opisthorchis* spp.

#### Tropikal pulmoner eozinofili

Özellikle Hindistan, Güneydoğu Asya, Güney Pasifik Adaları gibi bölgelerde endemik olarak görülür. *Wuchereria bancrofti* veya *Brugia malayi* gibi filarya türlerine karşı konağın hipersensitivite

reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bu filaryalarla çok sayıda kişide infestasyon olsa da hastalık az sayıda kişide görülür. Klinik olarak ateş, kilo kaybı, halsizlik, öksürük, nefes darlığı görülebilir. Akciğer grafisinde milier tüberkülozu andıran retikülonodüler lezyonlar, LAP ve plevra efüzyonu gözlenebilir. Eozinofili ve IgE artışı ile birlikte antilaryal antikor titresinde artış bulunur. Biyopsi materyallerinde nadiren filaryalara rastlanabilir. BAL'da belirgin eozinofili görülür. Tedavide dietilkarbamazin 7-10 gün süreyle verilir (1, 7, 8).

### İlaça bağlı pulmoner eozinofili

İlaçlar da öksürük, ateş, dispne yakınmalarına eşlik eden akciğer infiltrasyonlarına neden olabilir. İlaçların akciğer hasarı meydana getirmesi için doz, süre ve farmakolojik özelliğinden çok, kişinin genetik yatkınlığı, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar, maruz kalınan çevresel etkenler ve komorbiditeler daha fazla önem taşır. Asetil salisilik asit, altın, NSAİ, amiadaron, bleomisin, karbamazepin, kaptopril, fenitoin, hidroklorotiazid, mesalamin, minosiklin, nitrofurantoin, penisilamin, sülfosalazin, sülfonamidler, tetrasiklin, İNH, metotreksat, PAS, GMCSE, radyasyon, iyotlu kontrast maddeler, kan transfüzyonu da pulmoner infiltrasyon ve eozinofiliye neden olabilir (1, 9, 11-13). www.pneumotox.com adresinden pulmoner toksisite yapabilen ilaçların listesine ulaşılabilir.

Eozinofili olmadığı zaman ilaca bağlı reaksiyonların akla gelmesi daha zordur. Doku eozinofilisi her zaman bulunmayabilir. İlaçlar dışında birçok toksin (alüminyum silikat, sülfidler, akrep zehiri, eroin, kokain, kauçuk imalatında kullanılan kimyasallar, toz, sigara dumanı, trikloreten gibi) pulmoner eozinofiliye neden olabilir. 1981 yılında İspanya'da 20000'den fazla kişiyi etkileyen anilin türevlerinden kaynaklanan toksik yağ sendromu vakaları bildirilmiştir. 1989 da ise L-triptofan alınmasına bağlı nöromusküler semptomlar, dispne ve akciğer infiltrasyonları ile seyreden eozinofili-miyalji sendromu vakaları görülmüştür. İlaç ve toksine bağlı tablolar maruziyetin ortadan kalkmasıyla kaybolur (8, 11).

İlaçla ilgili eozinofilik akciğer hastalıkları akut eozinofilik pnömoni (AEP) ile benzerlik gösterir. Ancak AEP'ye oranla daha belirgin eozinofili gözlenir ve hastalarda genellikle raş, ateş gibi sistemik semptomlar da gözlenebilir. Sorumlu ilacın kesilmesiyle bazen steroid ihtiyacı olmadan klinik düzelir. Genelde relaps olmaz. KEP'lerde iyileşme aylar sürer ve steroidlerin azaltılmasıyla nöksler ortaya çıkabilir (12).

### Akut eozinofilik pnömoni (AEP)

Daha önceden sağlıklı olan bireyde akut bir akciğer hastalığı ortaya çıkar. Genellikle alışılmamış bir aktivite ve maruziyet sonucu ortaya çıkar. 11 Eylül Dünya Ticaret Merkezinin çökmesi ardından yoğun toz maruziyeti olan bir itfaiyeciye, havai fişek dumanı, eroin ve kokain inhalasyonu, Irak'taki Amerikan askerlerinde kum fırtınasına maruziyet ardından gelişen AEP vakaları bildirilmiştir. Ev ya da işyerinde karşılaşılan bir inhalanla temas öyküsüne dayanarak yapılan provokasyon testleri tanıda yararlı olabilir. Ateş, öksürük, dispne ve nonspesifik radyolojik değişikliklerle seyreder. Mekanik ventilasyon gerektirecek solunum yetersizliği gelişebilir. Periferik eozinofili başlangıçta olmayabilir. Diffüz alveol hasarı, hyalin membranlar, belirgin interstisyel ve daha az oranda alveoler eozinofiller görülür. Genellikle bir haftayı geçmeyen nonproduktif öksürük, dispne ve değişken akciğer infiltrasyonları ile karşımıza gelen bir hastada eozinofili olması çok önemlidir. Çünkü bakteriyel pnömonilerde genellikle eozinopeni olur. Radyolojik olarak buzlu cam görünümü, hava brokogramı içeren konsolidasyon, iyi

belirlenemeyen nodüller, interlobuler kalınlaşma ve efüzyon görülebilir. BAL incelenmesinde %25-50'ye varan oranlarda eozinofili saptanabilir (1, 3, 6, 8, 13, 14). Periferik kanda hastanın başvurusunda eozinofili yoksa yanlışlıkla enfeksiyona bağlı pnömoni tanısı konabilir (15).

### Kronik eozinofilik pnömoni (KEP)

Etiyolojisi bilinmeyen bu hastaların yarısına astım eşlik eder. Sekonder vakalar ilaç, parazit radyasyon gibi nedenlere bağlıdır. Sıklıkla 30-40 yaşlarında ve kadınlarda gözlenir. Vakaların yarısında alerjik rinit ve astım görülür. Astımın eşlik ettiği vakalarda inhale steroidler yararlı olmakla birlikte astımı olmayanlarda bu tedavinin inhale steroidlerin etkisi bilinmemektedir. Solunum testleri normal, obstrüktif veya restriktif paternde olabilir. Vakaların %10-20'sinde eozinofili olmayabilir; bu vakaların tanısı gecikir. ESR artışı, trombositoz, akciğer grafisinde periferik opasiteler, klasik olarak pulmoner ödemin negatifi şeklinde görünüm vardır. Grafi normal olabilir; minimal yamavari interstisyel fibröz, bilateral konsolidasyon, buzlu cam görünümü, mediastinal nodüller bulunabilir. Tomografi bulguları semptomların farklı dönemlerine ve hastalığın evrelerine göre farklılık gösterebilir.

Tanı için BAL, transbronşial biyopsi hatta açık akciğer biyopsisi gerekebilir. BAL'da %20'nin üzerinde eozinofil hücre görülmesi önemlidir. Tbc, koksidiomikoz, histoplazmoz, bruselloz gibi enfeksiyonlar ekarte edilerek steroidlerle deneme tedavisi yapılabilir. Ülseratif kolit, eozinofilik enterit gibi hastalıklarla birlikte seyredebilir. 20-40 mg metilprednisolon ile semptomlar birkaç saat, radyoloji bir iki haftada düzelir. Steroid dozu azaltılırken relaps olabilir (1, 3, 6-8). Tedaviye rağmen iyileşmeyen pnömoni olgularında eozinofili varlığında akla gelmeli ve doku biyopsisi yapılmalıdır (16).

### Hipereozinofilik sendrom (HES)

6 ayı aşkın süredir eozinofil sayısının 1500/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olması ve alerjik, paraziter veya diğer bir nedene bağlanamayan eozinofili ile ilgili organ tutulması veya disfonksiyonu gereklidir. En sık SSS, deri ve kardiyovasküler sistem tutulur. Hastaların %40'ında akciğer tutulumu vardır. KEP veya Loeffler ile karışabilir. Eozinofili ile birlikte akciğer tutulması olanlardan hangi hastada sistemik hastalık gelişeceği öngörülemez. Bu nedenle hastaların uzun süreli takibi gereklidir. Eozinofili klonal bir proliferasyona bağlı olabilir. Bazı hastalarda daha sonra lenfoma gelişebilir. Yüksek lökosit sayısı, blastların varlığı ve kalp tutulması kötü prognoz göstergesidir. Progresif organ tutulması olmayanlar 3-6 ayda bir izlenmeli; organ disfonksiyonu olanlarda PRD 1mg/kg dozda başlanmalıdır. Steroid alırken hastalık ilerlerse hidroksiurea 1g/gün dozda eklenmelidir (2, 3, 6, 17).

Primer (klonal) HES ve sekonder (enfeksiyon, parazit, malinite vb ile ilgili) HES dışında bir nedene bağlanamayan hipereozinofilinin görüldüğü idiopatik HES tabloları vardır. Eozinofiller kemik iliğinde miyeloid progenitorlerden kaynaklanır; özellikle IL-5 eozinofillerin farklılaşmasında rol oynar. Klonal bir proliferasyon, eozinofilopoetik sitokinlerin aşırı üretimi, ya da fonksiyonel anormalliliği ve eozinofilopoezde süpresyon defekti gibi nedenlerle aşırı eozinofil hücre artışı olur. Miyeloproliferatif HES variantlarında tirozin kinaz reseptör platelet derived growth factor receptor alfa, beta (PDGFRA, PDGFRB), fibroblast growth factor receptor (FFR1) genlerinde anormallik olabilir. Bu hastalar AML veya ALL'ye dönebilir. Genetik bozukluk nedeniyle ortaya çıkan füzyon genleri tirozin kinaz aktivitesine yol açarak kontrolsüz hücre çoğalmasına

neden olur. Bazı vakalarda organ hasarı olmadan "hypereosynophilia of undetermined significance" (HUS) gelişebilir ve zamanla semptomatik hale gelebilir. En fazla 20-50 yaşlarında ve özellikle erkeklerde gözlenir. HES' lu hastalarda en çok deri, solunum sistemi, GİS ve kalp tutulumu görülür. Miyokard hasarı, tromboembolik komplikasyonlar, kalp yetmezliği, ensefalopati, periferik nöropati, egzema, ürtiker, anjionörotik ödem (ANÖ), mukoza ülserleri, akciğerlerde eozinofil infiltrasyonu ve ardından fibröz doku gelişmesine bağlı semptomlar, göğüs ağrısı, dispne, öksürük, görülebilir. Eozinofilik gastrit, enterit ve kolite bağlı karın ağrısı, kusma, diare, karaciğer tutulmasından kaynaklanan hepatit görülebilir. Hipereozinofilik sendrom tanısı için en az bir ay ara ile kanda  $1500/\text{mm}^3$  üzerinde eozinofili saptanması ve /veya kemik iliğinde nükleuslu hücrelerde %20 'den fazla eozinofil, ve/veya histopatolojik olarak dokuda yaygın eozinofil infiltrasyonunu ve/veya belirgin eozinofil granül proteinlerinin toplandığının gösterilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda eozinofilik lösemi, KML ve mastositoz akla gelmelidir (13, 17).

#### Allerjik bronko pulmoner aspergilloz (ABPA)

İdiopatik inflamatuvar bir akciğer hastalığı olan ABPA kronik steroide bağımlı astım veya kistik fibröz zemininde ortaya çıkabilir. Sıklıkla 3-5. dekadlarda tanı konur. Tanı için: Sentral bronşektazilerin bulunması yanında, astım varlığı, eozinofili sayısının periferik kanda  $1000/\text{mm}^3$  olması, *Aspergillus fumigatus* antijenine karşı erken (+) deri reaksiyonu, artmış IgE ve IgG düzeyi ve presipitan antikorların varlığı gereklidir. Balgamda *A. fumigatus* bulunması, kahverengi balgam ve *A. fumigatus* için geç faz deri reaksiyonu pozitifliğinin gösterilmesi de minör kriterlerdir. Radyolojik olarak geçici veya sabit akciğer infiltrasyonları ve sentral bronşektaziler, dış macunu şeklinde mukoid impakt görüntüsü, bronş duvarında kalınlaşma, atelektaziler, buzlu cam görüntüsü, hava bronkogramı içeren konsolidasyon önemlidir. Erken dönemde radyolojik bulgu yokken seroloji (+) olabilir. Biyopside eozinofil infiltrasyonu ile multinükleer dev hücreler ve granülom oluşumu vardır. Zamanla fibröz gelişebilir. ABPA için tanısıl önemi olan kriterler astımlı hastalarda da mevcut olabilir. Ya da astım olmadan diğer koşullar bulunabilir. Doğada bol miktarda bulunan *A. fumigatus* hiflerinin bronşial ağaca yerleşip kolonize olması, antijenlerine karşı farklı immunglobulinlerin yapılması ile özellikle IgE ve IgG antikorlarının birlikte oluşturdıkları doku hasarı gelişmektedir. ABPA'lı hastalar küflere duyarlı astımlılara kıyasla AF antijenine artmış bazofil histamin salınımı gösterir; muhtemelen akciğerlerdeki mast hücrelerinde de hiperreaktivite vardır. Ayrıca hücrel immun cevaba bağlı bir granülom ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Hastalığın akut, remisyon, rekürren ataklar, steroide bağımlı astım ve fibrotik faz olmak üzere 5 ayrı klinik dönemi tanımlanmıştır. Hastalığın gidişi öngörülemez; ayrıca fazlar birbirini izlemeyebilir. Erken tanı ve tedavi fibrotik faza geçişi önleyebilir. Tedavinin temeli steroidler olup 5 mg/kg/gün dozda başlanır. Radyolojik iyileşme görülürse doz azaltılır. Bu iyileşmeye total IgE düzeylerinde minimum %35 düşme eşlik etmelidir. Ataklarda da IgE artışı görülür. Tedavide İtrakonazol ve ketokonazolün yararlı olabileceği düşünülmekteyse de sonuçlar net değildir. Steroide bağımlı hastaların uygun bir kortikosteroid tedavi altında fibroz geliştirmedeği, fibrotik fazdaki hastaların dahi stabilize olduğu görülmüştür (1, 2, 6-8, 18).

#### Churg-Strauss sendromu (CSS)

Yeni terminolojide "polianjitile seyreden eozinofilik granümatöz" (EGPA) diye bilinen CSS granülom formasyonu, doku eozinofilisi ve astımlı karakterizedir. Rinit ve astım kliniği ile seyreden prod-

romal dönemin ardından vaskülitik bulgular gelişir. Ancak astım olmadan vaskülitte başlayan hastalar olabilir. Astım ile vaskülit başlangıcı arasında kısa zaman olması kötü prognoz işaretidir. Periferik kanda ve dokularda eozinofil artışı vardır. Akciğerlerde yaygın, yama tarzında, geçici infiltrasyonlar, nodüller, efüzyon görülür. Kanda eozinofili hastalık aktivitesiyle korele değildir; %80'lere varan oranlara çıkabilir ve özellikle astım için steroid alan hastalarda görülmeyebilir. Üçüncü fazda sistemik vaskülit bulguları gözlenir. Sinir sistemi, deri ve GİS başta olmak üzere kardiyovasküler sistem ve böbrekte de tutulum olabilir. Bazı vakalarda vaskülit yerleşmeden önce KEP tablosu görülür. Laboratuvar olarak eozinofili ve IgE artışı vardır. pANCA (perinükleer, myeloperoksidaz spesifik) %60 vakada pozitifdir. Tedavi edilmezse fatal seyreden hastalıkta temel yaklaşım 60-100 mg/gün prednizolon dozunda steroidlerdir. Pulse steroid, siklofosamid, azatiyoprin gerekebilir (1-3, 19). Bir araştırmada 157 hasta incelenmiş, astım başlangıcından ortalama 11 yıl sonra EGPA tanısı konduğu, inhale ve oral steroid tedavisine rağmen sistemik belirtilerin ortaya çıkmasından 3-6 ay önce astım şiddetinin arttığı ve vakaların yarısından çoğunda astımın ağır olduğu bildirilmiştir (20).

Özet olarak pulmoner infiltratlar ve eozinofili ile karşımıza gelen bir hastada allerjik hastalık, astım, rinit varlığı, ilaç kullanımı, immunsupresyon ve seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Akciğer dışı organlara ait semptom ve bulgular, deri lezyonları, hipertansiyon, kalp yetersizliği varlığı, nörolojik anormallikler, gastrointestinal sistem tutulumu araştırılmalıdır. Laboratuvar olarak önce periferik kanda eozinofil oranı, biyokimyasal testler ve ulaşılabilen doku örneklerinde eozinofil infiltrasyonu incelenmelidir. BAL veya diğer invaziv incelemeler yapıldığında şüpheli vakalarda mantar kültürleri alınmalıdır. BAL incelenmesiyle tanı konamıyorsa transbronşial veya açık akciğer biyopsisi, VATS gibi yöntemler uygulanabilir. Serolojik incelemeler arasında koksidiomikoz, ABPA ve helmintler için antikor incelemeleri yapılabilir. Özellikle CSS, KEP ve HES açısından bazen erken tanı mümkün olmayabilir. Zaman içinde klinik ve laboratuvar, görüntüleme bulguları yerleşip tanı değişebilir. Klinik gidiş, hafif, kendi kendini sınırlayan tablolardan fatal sonuçlara kadar değişebilir. Tüm steroid tedaviden yarar gören bu tablolar için empirik tedavi başlanıp vakalar izlenebilir. Steroid tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da tedavi sırasında kötüleşen astımlılarda, açıklanamayacak eozinofili varlığında parazitler mutlaka akla gelmeli, steroid verildiğinde strongiloidiazın yaygınlaşması sonucu sepsis ve mortaliteye yol açabileceği unutulmamalıdır (21). Genellikle kortikosteroidler akut olarak hipoksemili ve solunum sıkıntısı olan vakalarda ve toksin ve ilaç maruziyetine bağlı AEP düşünülen vakalarda endikedir. Daha kronik ve potansiyel olarak sistemik nedenlere bağlı pulmoner eozinofili vakalarında biyopsi yapılmadan tedavi başlanması dokuda eozinofil infiltrasyonunu baskılayacağı için tanı hatalarına yol açabilir; bu nedenle biyopsi alınıncaya kadar verilmemesi uygundur (6, 8).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.E.; Tasarım - F.E., C.M.; Analiz ve/veya Yorum - F.E.; Literatür taraması - C.M.; Yazıyı Yazan - F.E.; Eleştirel İnceleme - C.M.

**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 - F.E.; Design - F.E., C.M.; Analysis and/or Interpretation - F.E.; Literature Search - C.M.; Writing Manuscript - F.E.; Critical Review - C.M.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

1. Meeker DP. Pulmonary infiltrates and eosinophilia revisited. *Cleve Clin J Med* 1989; 56: 199-211. [\[CrossRef\]](#)
2. DeBrosso CW, Rothenberg ME. Eosinophilia: clinical manifestations and therapeutic options. *Allergy* 2012; 4: 361-8.
3. Rose DM, Hrnčíř DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 19-25. [\[CrossRef\]](#)
4. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 34-51. [\[CrossRef\]](#)
5. Gómez Torrijos E, Mur Gimeno P, Martín Iglesias A, García Rodríguez R, Galindo Bonilla P, El Kaddoui S, et al. Eosinophilic Bronchitis and Idiopathic Eosinophilic Esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 190-1. [\[CrossRef\]](#)
6. Ryan F. Eosinophilic lung disease: a clinical overview. *The Canadian Journal of CME* 2001; 53-66.
7. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.1037-61.
8. Klion AD, Weller PF. Causes of pulmonary eosinophilia. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2017UpToDate®
9. Campos LEM, Pereira LFF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 561-73. [\[CrossRef\]](#)
10. Lobo A, Dweik RA. A 57 year- old woman with pulmonary infiltrates and eosinophilia. *Clev Clin J Med* 1999; 66: 335-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Özkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 782-95. [\[CrossRef\]](#)
12. Cain HC. Drug-induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.1086-102.
13. Weissler JC. Eosinophilic Lung Disease. *Am J Med Sci* 2017; 354: 339-49. [\[CrossRef\]](#)
14. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2017UpToDate®
15. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2016; 37: 535-56. [\[CrossRef\]](#)
16. Sriratanaviriyakul N, La HH , Albertson TE. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with ipsilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 227. [\[CrossRef\]](#)
17. Roufosse F, Bochner BS, Feldweg AM. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of the hypereosinophilic syndrome. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2013UpToDate®
18. Chupp G, Rochester CL. Allergic broncho pulmoner aspergillosis. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.837-44.
19. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013; 68: 261-73. [\[CrossRef\]](#)
20. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016; 48: 1429-41. [\[CrossRef\]](#)
21. Kabirdas DA, Afonso B, Avella H, Kanwar A, Berho M, Oliveira E. An elderly woman with asthma, eosinophilia, and septic shock. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 877-86. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Erdenen F, Müderrisoğlu AC. Eosinophilic Pulmonary Diseases in Adults. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 189-93.



# Lokal Allerjik Rinit (Entopi): Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Local Allergic Rhinitis (Entopy): Review of the Literature

Öner Özdemir

Lokal allerjik rinit, sistemik atopi (allerji) göstergeleri olmadan allerjik rinite benzer semptomlar oluşturmasıyla tanınır. Toplumdaki sıklığı bilinmemekle beraber, rinitli hastaları değerlendiren farklı çalışmalar lokal allerjik rinite persistan ve/veya mevsimsel semptomları olan non-allerjik rinit hastaların %47- 63'ünde, allerjik değerlendirme için gönderilen rinitli hastaların %26'sında rastlandığını bildirmiştir. Yine geriye dönük sorgulandığında, bu hastaların 1/3'ünde hastalığın çocukluk çağında başladığı öğrenilmiştir. Aeroallerjene karşı nazal allerjen provokasyon testinde pozitiflik ve/veya spesifik IgE'nin lokal sentezinin gösterilmesiyle tanı konulur. Perennial rinit ve negatif deri prik testi olan çocukların en az yarısında nazal allerjen provokasyon testi pozitif saptandığından kronik rinitli çocukların ayrıcı tanıda düşünülmemelidir. Lokal allerjik rinitin tedavisinde antihistaminik, dekonjestan ve nazal kortikosteroidlere ilaveten allerjen spesifik immünoterapi allerjik rinitte olduğu gibi gerektiğinde başvurulacak tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lokal allerjik rinit, entopi, kronik rinit, allerjik rinit

Local allergic rhinitis is defined by symptoms same as those of allergic rhinitis, but with lack of systemic atopy markers. Although prevalence data in the general population are unknown, various studies evaluating patients with rhinitis have shown that local allergic rhinitis may be present in 47%-63% of patients, formerly categorized as non-allergic rhinitis with perennial and/or seasonal symptoms; further, it may peak by affecting up to 26% of rhinitis patients referred for allergological evaluation. Data from a retrospective survey demonstrated onset of the disease during childhood in more than 1 of 3 patients with local allergic rhinitis. Local allergic rhinitis is diagnosed via positive response to nasal allergen provocation test to aeroallergen and/or local synthesis of specific IgE. Local allergic rhinitis should be considered in the differential diagnosis of chronic rhinitis in children because positive responses to nasal allergen provocation test were detected in at least 50% of the children with perennial rhinitis and negative skin prick test. In addition to antihistaminics, decongestants, and nasal corticosteroids, allergen specific immunotherapy is the last resort in local allergic rhinitis treatment.

**Keywords:** Local allergic rhinitis, entopy, chronic rhinitis, allergic rhinitis

### Giriş

Öncelikle Lokal allerjiyi daha iyi anlamak için, bazı kavramların tanımı üzerinde duracağız. Atopi (konvansiyonel/sistemik allerji), düşük doz allerjene bile kişide sistemik immunoglobulin E (IgE) üretmeye genetik eğilimdir (1-3). Yine herhangi bir allerjene karşı oluşan atopik cevabın, IgE sensitizasyonu, her zaman sistemik düzeyde değil de bazen lokal kalabildiği son 2-3 dekattır ortaya konulmuştur. Yani IgE-aracılı her allerjik reaksiyon (allerji) sistemik dolaşıma yansımaz. Bunu fark eden, Powe ve ark. (4-6) tarafından 2003 yılında lokal üretilen IgE'yi sistemik üretimden ayırt etmek için entopi kavramı ortaya atılmıştır.

Lokal allerjik rinit (LAR)'in ilk tanımı "entopi: sistemik atopi olmaksızın lokalize nazal allerjik cevap" olarak yapılmıştır. Entopi, atopik olmayan kişilerde lokal üretilen IgE sonucu meydana gelen mukozal allerjidir. Yani, entopi lokal düzeyde burun mukozasında oluşan allerjiyi yansıtmaktadır (7-12). Aeroallerjene doğal ya da provokasyon sonrası maruziyetle sistemik atopi gelişmeden nazal mukozada TH2 tipinde hücre infiltrasyonu sonucu lokal spesifik IgE (sIgE) üretimiyle klinik semptomlar yanında, nazal sekresyonda sIgE, triptaz ve eozinofilik katyonik protein (ECP) artmış saptanır (3, 13). Sonuçta, allerjik rinit (AR) kliniğine benzer semptomlar olmasına rağmen, sistemik atopinin göstergeleri yoktur. Deri prik testi (DPT), intradermal deri testi (IDDT), total IgE, sIgE değerleri normal veya negatif saptanır (14-16).

### Lokal allerji ve konvansiyonel (sistemik) allerji benzerlikleri

Konvansiyonel (sistemik) allerji ve lokal allerjinin vücutta immün sistem üzerinden gelişimi temel olarak çok yakın benzerlik göstermektedir (Tablo 1). Bağışıklık sisteminin doğal bağışıklık hücreleri (dendritik hücre, antijen sunan hücre, mast hücre, bazofil, eozinofil, vb.) ve kazanılmış/adaptif sistem hücreleri (B ve T hücreleri vb.) aeroallerjenlerle temas sonrası aktivasyonu ile kuvvetli bir cevap meydana getirip o bölgedeki lenf dokusu ve kan dolaşım sistemi ile yayılıp sistemik atopiyi oluşturmaktadır. Halbuki lokal allerjik reaksiyon da aynı bağışıklık sistemi hücreleri tarafından oluşturulmasına rağmen, oluşan reaksiyonun şiddeti ve/veya dokuya özgün sebepler nedeniyle

Bu çalışma 12. Uluslararası Katılımlı Çocuk Alerji ve Astım Kongresi'nde sunulmuştur, 23-26 Nisan 2017, Kuşadası, Türkiye.

ORCID ID of the author: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561.

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/  
Address for Correspondence:  
Öner Özdemir  
E-mail: ozdemir\_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.12.2017

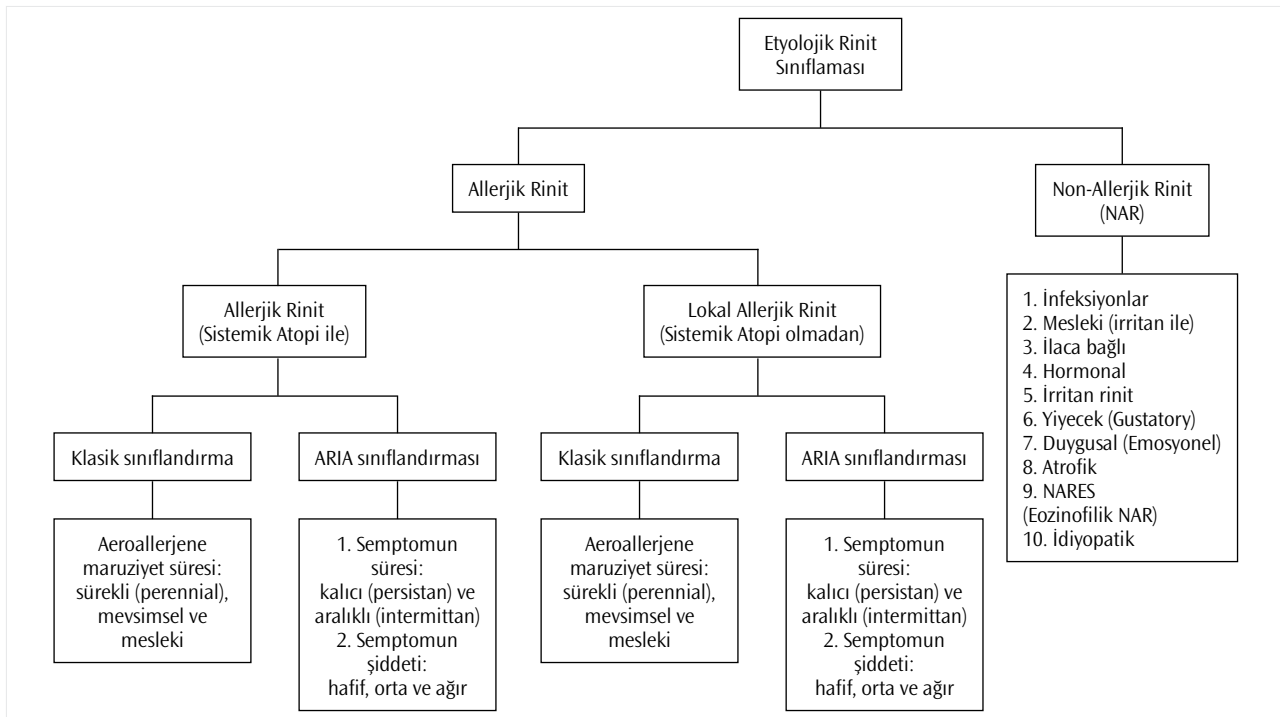
© Telif Hakkı 2018 Makale metnine  
istanbulmedj.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

**Tablo 1. Astım ve allerjik rinit ile kendini gösteren TH2 tip inflamasyon hastalık yolunu kullanan lokal allerji ve konvansiyonel allerjinin karşılaştırılması görülmektedir (kaynak 12'den uyarlanmıştır)**

| TH2 yolağı                                | Konvansiyonel Allerji                                                                        |                            | Lokal Allerji                                                                                            |                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                           | Rol alan hücreler                                                                            | Yerleşim                   | Rol alan hücreler                                                                                        | Yerleşim                         |
| Antijen yakalama                          | ASH: FcER1 içeren dendritik hücreler                                                         | Mukoza                     | ASH: FcER1 içeren dendritik hücreler                                                                     | Mukoza                           |
| Antijen işleme                            | ASH: TH2 tip yolak üzerinden                                                                 | Lenfoid doku               | ASH: TH2 tip yolak                                                                                       | Mukoza                           |
| Antijen sunumu ve B hücre aktivasyonu     | TH2, B hücreler, B hücre proliferasyonu                                                      | Lenfoid doku               | TH2, B hücreler, B hücre proliferasyonu                                                                  | Mukoza: İkincil lenfoid bölgeler |
| B hücre matürasyonu ve IgE sınıf değişimi | B hücreleri plazma hücrelerini oluşturur ve IgE üretir. Oluşan IgE sistemik dolaşıma katılır | Lenfoid doku               | B hücreleri plazma hücrelerini oluşturur ve IgE üretir. Oluşan IgE'nin fazlası sistemik dolaşıma katılır | Mukoza                           |
| Mast hücre indüksiyonu                    | Mast hücrede FcER1 ekspresyonu ve spesifik allerjene bağlanma                                | Mukoza                     | Mast hücrede FcER1 ekspresyonu ve spesifik allerjene bağlanma                                            | Mukoza                           |
| İnflamatuar hücre toplanması              | Mast hücre degranulasyonu inflammatuar mediatörler salar                                     | Mukoza ve sistemik dolaşım | Mast hücre degranulasyonu inflammatuar mediatörler salar                                                 | Mukoza                           |
| Kronik inflamasyon ve doku remodeling     | Mast hücreler, eozinofiller, nötrofiller, sitokinler, lökotrienler                           | Mukoza                     | Çoğunlukla rinitte mast hücreler, astımda eozinofiller inflamasyonu sürdürmede rol alırlar               | Mukoza                           |

ASH: antijen sunan hücreler; TH2: T-helper tip 2; FcER1: yüksek afiniteli IgE reseptörü

**Şekil 1. Rinitin etyolojik olarak sınıflandırılması görülmektedir (kaynak 9'dan uyarlanmıştır)**

reaksiyon lokal kalmakta ve LAR oluşmaktadır. Sonuçta aynı dokuda atopik ya da lokal reaksiyon olsa bile klinikte benzer semptomlar ve laboratuvar olarak da dokuda benzer değişimlerin meydana geldiği görülür (3, 13).

#### Atopik ve entopik kişilik

Atopik kişilerde dokuda meydana gelen reaksiyon sistemik hale gelebildiği halde, entopik kişilerde lokal kalabilmektedir. Yine bu durum vücudun lokal sIgE üretebilmesiyle bazı hastalarda aynı anda neden astım, konjonktivit, egzama gibi hastalıkların hep birlikte görüldüğünü açıklayabilir. Benzer şekilde, her atopinin

allerjik hastalığa tekabül etmediğini göstermektedir. Lokal sIgE üretiminin yokluğu neden %50'ye yakın kişide pozitif deri testi ve yüksek serum IgE değerine rağmen klinik belirtilerin olmadığını açıklayabilir (2, 4, 8, 9, 13-16).

#### Yeni rinit sınıflamalarında lokal allerjik rinit

2008 ARIA rehberlerinde ve sonraki güncellemelerinde LAR'den bahsedilmemektedir (17). Rondon ve ark.'ın (9-11) son yıllardaki derleme makalelerinde AR altında bir subtip olarak belirtilmektedir. Yine bu grupta AR'nin ARIA sınıflamasına da uyarlanmış olup, LAR semptom süre ve şiddetine göre beş

alt gruba ayrılmıştır (Şekil 1). i-) Semptom süresine göre (intermittan, persistan LAR); ii-) Semptom şiddetine göre (hafif, orta, şiddetli LAR).

#### **Lokal alerjik rinite ilişkin tarihsel gelişim ve literatür ilk bildirimler**

Bu konudaki ilk bildirim 1947 yılında Arasi ve ark. (12)'na kadar gitmektedir. Arasi ve ark. (12) Ragweed (kanarya) otuna karşı gelişen lokal nazal reaksiyonun pasif olarak başkasına transfer edilebildiğini göstermişlerdir. 1975'te Huggins ve Brostoff ilk defa AR ve non-alerjik rinit (NAR) hastalarında nazal mukozada lokal spIgE üretimini bildirmişler. Kronik rinitli hastalarda DPT negatif olmasına rağmen akar (Dermatophagoides pteronyssinus: DerP) ile nazal alerjen provokasyon testi (NAPT) yapıp pozitif bulunmuş ve nazal mukozada akara karşı spIgE oluşumunu saptamışlardır (18). 2003 yılında, Powe ve ark. (4) literatür ve kendi gözlemlerinden sonra yukarıda anlatılan 'entopi' kavramını ortaya atmışlardır. 2009 yılında ise, Rondon ve ark. (9-11, 19, 20) LAR'ın bugün kullanılan tanımını yapmışlardır.

#### **Lokal alerjik rinit gerçekte nedir?**

Vücudun spontan bir cevabı mı yoksa AR'de olduğu gibi diğer idyopatik rinit / NAR gibi hastalıklarla da beraber görülebilen bir morbidite midir? Bununla ilgili tartışma devam etmektedir (5).

#### **Vücudun doğal spontan cevabı mıdır?**

AR'li hastaların her zaman hepsinde saptanmaması buna karşın alerjik değerlendirme için gönderilen hastaların %25,7'sinde ve hatta bazı çalışmalarda sağlıklı kişilerde bile nazal spIgE bakılanların %50'sinde saptanabilmesi bu reaksiyonunun alerjene doğal ya da provokasyonla maruziyete bağlı vücudun spontan bir reaksiyonu olabileceğini düşündürür (5). Yine allerjenik yükün artmasıyla beraber, NAPT pozitifliğinin artması da bununla uyumludur. Allerjenik yükü (örneğin ot ve akar) fazla olan değişik jeografik bölgelerde yaşayanlarda %72'ye varan oranda NAPT pozitifliği bulunmuştur (21). Allerjenik yük (sadece ot poleni) fazla olan diğer bir bölgede, mevsimsel LAR hastaların %61 (37/61)'inde çayır otuna NAPT pozitifliği ile saptanmıştır (22).

#### **Diğer rinitlerle (idyopatik, NAR vb.) eşzamanlı birliktelik mi?**

Lokal alerjik rinit'in AR dışında idyopatik, NAR ve/veya NARES gibi kronik rinitli hastalarda aynı anda bulunabildiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3, 10, 20). Örneğin daha önce NAR teşhisi alan hastaların %42'sinde (11/26) nazal spIgE pozitif bulunmuştur (19). Fakat bazı NAR hastalarında, özellikle çocuklarda, daha düşük oranda LAR'a rastlandığı da bildirilmiştir. Ortalama 11 yaşında 54 NAR'lı çocukta (%61 erkek, 8-18 yaş arasında), DerP ile yapılan taramada NAPT pozitifliği %3,7 (2/54) oranında pozitif bulunmuştur (23).

#### **Lokal alerjik rinit'in diğer nedenleri**

Toplumda LAR prevalansının artmasına değişik uygulama ve yaklaşımları nedeniyle klinisyenler katkıda bulunuyor olabilirler (1, 5, 7, 8).

#### **Rutindeki ölçüm eksikliğine bağlı nedenler**

DPT'nin hatalı uygulanımı, yalancı negatiflikler (ilaç kullanımı vb.), ekstrakt kalite-saklama problemleri, ekstraktların seçimindeki hatalar, mevsimsel etkiler, test edilmeyen allerjenlere atopinin olması, DPT ve IDDT farkı ve uygulamadaki hataları, düşük serum spIgE sensitivitesi vb. nedenler sayılabilir (9).

#### **Klinikteki değerlendirme eksikliğine dayanan nedenleri**

Dislayan detaylı klinik hikâye alınmaması idyopatik rinit / NAR / NARES olarak bilinen hastalarda hazırda mevcut atopinin tespit edilememesi hatalı LAR teşhisine yol açar (2, 3, 10, 20).

#### **Diğer immün mekanizmalara bağlı nedenler**

IgE-aracılı meydana gelen LAR dışında; Ig-E aracılı olmayan hipersensitivite ve buna bağlı mast hücre ve immün sistem hücre aktivasyonu olabileceği savunulmaktadır. Dokuya özgün bu immün cevapla, nazal hiperreaktivitenin meydana gelebileceği düşünülmektedir (9). Ayrıca, IgE üretimi, klasik yolla olduğundan farklı olarak IL-4/13-bağımsız mekanizmayla dokuda üretilbilir (6).

#### **Lokal alerjik rinitin etyo-patogenezi**

Atopik olmayan kişi ya da idiyopatik rinit /NAR' da doğal maruziyetle ya da özellikle yapılan provokasyon testleri sonucunda lokal olarak nazal sekresyonlarda ve dokuda spIgE'nin varlığı ve TH2-aracılı enflamasyonun olduğu medyatörler ve sitokinler saptanarak gösterilmiştir (18, 19). Böylece, non-atopik kişilerde IgE-aracılı reaksiyon (alerjinin) değişik mekanizmalar ile meydana gelebileceği aşağıda anlatıldığı gibi gösterilmiştir.

#### **I- Non-alerjik/idiyopatik rinit' de lokal IgE üretimi**

Perennial ve/veya mevsimsel LAR'da aeroallerjenlere doğal maruziyet sonrası hastaların %22-35'inde nazal spIgE üretimi gösterilmiştir. Perennial/mevsimsel NAR hastalarında NAPT sonrası %25'inde lokal spIgE üretimini düşündüren serum/tükürüğe göre artmış nazal spIgE saptanmıştır (3, 9-11, 15, 19, 20, 24). Mevsimsel NAR'lı 15 hastayı içeren bir çalışmada, NAPT sonrası erken cevap 1/15, erken+geç cevap 3/15 ve 4/15 hastada geç faz şeklinde alerjiyi düşündüren reaksiyon görülmüştür (25). Nazal sekresyonlarda immünoglobulin hafif zincirlerinin 'free light chains' varlığı da gösterilmiştir. Bu da lokal olarak B-hücre ve plazma hücrelerinde IgE dahil diğer immunoglobulinlerin üretilbildiğini ve ortamdaki mast hücre gibi hücreler üzerinden IgE-aracılı duyarlık meydana gelebileceğini düşündürmektedir (26, 27).

#### **II- Lokal alerjik rinit'li hastada burun dokusunda gösterilen TH2-aracılı enflamasyon**

Sistemik ya da lokal alerji oluşumunda meydana gelen reaksiyon sonrasında nazal mukozada TH2 tipi hücre infiltrasyonuna bağlı enflamasyon oluşur. Bu tip enflamasyon sonucunda lokal IgE-aracılı reaksiyonla klinik semptom, nazal sekresyonda spIgE, triptaz ve ECP artmış saptanır (3, 13).

#### **III- Alerjik olmayan kişilerde saptanan pozitif nazal alerjen provokasyon testi**

İlk olarak 1975'te Huggins ve Brostoff (18) tarafından DerP ile NAPT cevabı nazal spIgE artımıyla gösterilmiştir. Daha sonra yapılan değişik çalışmalarda, ≤%60 perennial NAR'lı ya da idiyopatik rinitli hastalarda, AR'deki gibi, NAPT sonrası rinometrik değişiklikler (konka-türbinlerdeki enflamasyona bağlı oluşan tıkanıklık) gösterilmiştir (9, 24).

#### **IV- Uzun dönemde hastalığın dönüşümü (konversiyon/evolüsyon)**

Atopikliğe geçiş pediatrik LAR'ın AR'nin gelişiminde erken patofizyolojik evre olabileceğini gösteren bulgular mevcuttur. Örneğin, 2000-2004 yılları arasında teşhis edilen 180 NAR hastası 2007'de değerlendirildiğinde; de-novo sensitizasyona hastaların %24'inde rastlanmıştır (20). 175 NAR'lı çocuk hastanın %41'inde LAR tespit

edilmiştir (28). Bunlarla uyumlu olarak, literatürde bazı araştırmacılar, LAR'ın değişim göstermediğini bazıları da zaman içinde duyarlaşmanın artması ile lokal reaksiyonunun sistemik hastalığa dönüştüğünü kabul etmektedirler (10, 12, 20).

#### Lokal allerjik rinitin prevalansı

Allerjik rinit'te olduğu gibi, toplum tarama çalışmalarına dayanan veriler olmamasına rağmen, kronik rinit ya da NAR sıklığı üzerinden tahminler yürütülmektedir. Değişik ülkelerden bildirilen çalışmalarda kronik rinit' lilerde ortalama %25, NAR hastalarında ise %50 oranında lokal allerji saptanmıştır. 404 erişkin rinitli seride LAR'lı hasta oranı %25,7 idi. LAR hastalarının 36%'sı çocuklukta rinitinin olduğunu bildirmiştir (29). Perennial ve mevsimsel NAR'lılarda LAR görülme oranları yüksek (%47- 66) olmasına rağmen (9, 30), çocuk NAR hastalarında (n: 54, %61 erkek, yaş: 11.1±2.1) ise DerP ile yapılan NAPT pozitifliği %3,7 oranında saptanmıştır (23). Fakat diğer bir 18 NAR'lı çocukta yapılan çalışmada ise, NAPT pozitifliği 67% olarak bulunmuştur (30).

Batı ülkelerinden bildirilen değişik araştırmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. İspanyol 428 kronik rinitli hastada prevalansı %26; Polonyalı intermittan rinit (huş ağacı polenine karşı gelişmiş) hastalarında ise %0,48 olarak bildirildi (12).

Doğu ve Uzak Doğu Asya ülkelerinden bildirilen prevalans çalışmalarında, Taylandlı NAR'lı çocukların 3-5 yıllık takip sonrasında %41 oranında DerP sensitizasyonu geliştirdiği görülmüştür (21, 28). Çin ve Koreli NAR hastalarının %8-11'inde LAR bulunmuştur (30). Mısırlı 200 erişkin kronik rinitli ve NAR hastalarında; NAPT ile sırasıyla %13 ve %63 oranında LAR saptanmıştır (31).

Ülkemiz Türkiye'den bildirilen tek bir çalışmada ise, 65 erişkin NAR'lı hastanın %12,3'ünde DerP 'ye NAPT pozitifliği saptanıp, LAR tanısı konulmuştur (32).

Sonuç olarak; erişkinlerdeki gibi, kronik rinitli çocuklarda NAR/AR hastalık oranı: 1:3 olarak bildirildiğinden, ortalama NAR hastalarının yarısında da LAR saptandığından, LAR/AR oranını da 1:6 diye tahmin etmekteyiz (20, 22, 29, 33). Yani saptanan her 6 AR hastasına mukabil, bunların 1/6 'sı oranında toplumda LAR hastası olacağını öngörebiliriz.

#### Lokal allerjik rinitin teşhisinde nazal allerjen provokasyon testi

En sık kullanılan, güvenilir ve 'gold standard' olan test NAPT'dir. Nazal sekresyonda allerjen sIgE ölçümünden daha duyarlıdır. Genellikle tek allerjenle yapılmasına rağmen, çoklu allerjenle tarama testi olarak kullanılabileceğine dair literatür verisi mevcuttur. Aşağıda anlatılacağı gibi, reaksiyonun meydana gelme zamanına göre erken, geç ve dual (erken+geç) cevap olarak objektif ve subjektif parametrelere dayanarak değerlendirilir (21, 32).

Allerjene spesifik nazal cevap, NAPT sonrasında temel olarak nazal sekresyon veya dokuda IgE ölçümü ile tespit edilir (10, 21, 34). Nazal sIgE dışında, literatürde daha çok araştırma amaçlı NAPT sonrasında nazal sitokin (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-12p70 vb.) sekresyonu ve TH2-tipi hücre infiltrasyonu ilişkili inflamasyona ait medyatörler olan triptaz ve ECP ölçülebilir. (21, 34). Allerjik rinite göre, LAR hastalarında NAPT sonrası erken reaksiyon gösterenlerde daha hızlı IFN- $\gamma$ , IL-2 gibi sitokinler ve dual (ani+geç) reaksiyon gösterenlerde ise IL-4, IL-6, IL-8 ve IL12p70 gibi sitokinler artmış olarak bulunur (34).

#### Tekli Nazal Allerjen Provokasyon Testi (NAPT-s) ve değerlendirmesi

Nazal allerjen provokasyon testi yapılırken dış etkenlerden etkilenmemesi amacıyla, yılın Kasım- Ocak ayları arasında yapılmaya çalışılır. Öncelikle nazal hiperreaktivite'den kaçınmak için, ölçülü pompa sprey (ya da pipet) ile hastalar intranasal salin/serum fizyolojik (PBS: fosfatla tamponlanmış salin, gliserin, laktöz vb.) kullanılarak provoke edilir (35). Sonuç negatipse, NAPT iki hafta sonra DerP ekstraktı (donarak kurutulmuş allerjen konsantrasyonu 5.000 SBE/mL-Allergopharma) oda ısısındaki solüsyondan sprey olarak 2 puff (2x0.05mL: 50 $\mu$ l, her burun deliğine 1 puff) uygulanır. Her farklı allerjen provokasyonu arasındaki süre en az 1 haftadır. En sık kullanılan test aeroallerjeni DerP 'dir (35-40). DerP aeroallerjen ekstraktları farklı şirketlerin preparatları ile farklı dozlarda (0,04-0,4-1-2 -4 $\mu$ g/mL, ya da 200, 600, 2,000 AU/mL- ALK-Abello<sup>®</sup>; 100 AU -50 AU her bir nostrilden-, Lofarma, Milano, Italy) kullanılmıştır. Halbuki, AR' li hastalarda ortalama nazal provokasyon dozu ise 40 AU'dur (14, 21, 41).

Testin yorumlanmasında, NAPT sonrası oluşan reaksiyon 15 dakika-24 saat içinde değerlendirilir; ani/erken (0-2 saat), geç (2-24 saat) ve dual (ani+geç) olarak tanımlanır. Test sonucu gelişen reaksiyon objektif (her iki nostrilden akustik rinometre /anterior rinomanometri toplam değerlendirmede -VOL 2-6 cm-) ve subjektif parametrelere (vizüel analog skala (VAS) toplam skoru) göre değerlendirilir (21, 32). Pozitif NAPT sonucuna, teste başlamadan önceki değerlere göre; VOL 2-6 cm değerinde  $\geq$ 30 azalma ve VAS toplam skorunda  $\geq$ 30 artma ile karar verilir (8, 35-41).

#### Vizüel analog skala

Nazal obstruksiyon, rinore, kaşıntı, hapsirme ve okuler semptomlar horizontal 100-mm. lik cetvelde vertikal işaretlenerek kaydedilir. Toplam VAS, beş değişik parametreden oluşan VAS skurunun (0-500 mm arasında) toplamıdır (35, 41).

#### Akustik rinometri

NAPT öncesinde her iki anterior nazal segment (vol 2-6 cm<sup>3</sup>)'in ortalama volümü (cm<sup>3</sup>) olarak ölçülür. NAPT esnasında/sonrasında, 15. dakika, 1., 2. ve 24. saate kadar burun içi volümü değerlendirilir (35, 41, 42).

#### Dezavantajları

Heterojen olması, standardize olmaması, zaman alıcı olması, farklı marka, farklı konsantrasyon, farklı (cut-off) değerlendirme kriterleri, farklı zamanlama, farklı doktor yorumu ve yetişmiş eleman ihtiyacı şeklinde özetlenebilir (12, 35).

#### Dikkat edilmesi gerekenler

AR egzaserbasyonu, viral, bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu varsa 4 hafta; nazal cerrahi işlem yapılmışsa 8 hafta test ertelenir. Oral antihistaminikler 2 hafta, topikal antihistaminikler 5 gün, nazal kortikosteroid 72 saat, oral kortikosteroid 3 hafta, sodyum kromoglikat 3 hafta, nasal dekonjestan 2 gün, trisiklik antidepressanlar 3 hafta, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar 1 hafta ve reserpin- veya klonidin-tip antihipertansifler 3 hafta önceden kesilmelidir. Yine testten önce sigara ve alkol alımı 48 saat süreyle kesilmelidir (39-42).

#### Çoklu Nazal Allerjen Provokasyon Testi (NAPT-m) ve değerlendirmesi

Multipl allerjenle gerçekleştirilen NAPT tarama testidir. Test sonucu değerlendirmesi NAPT-s ile aynı olmakla beraber, anlatılacağı şekilde testi uygulamada farklılıklar vardır. Semptomsuz

**Tablo 2. Lokal allerjik rinit teşhisinde kullanılan testlerin özellikleri**

| Test türleri                                                                                                                                                | Zayıflıkları                                    | Üstünlükleri                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| NAPT-s                                                                                                                                                      | Nazal hiperreaktivite                           | Altın standart                 |
|                                                                                                                                                             | Enfeksiyon, ilaç, alkol ve sigara ile etkileşim | En sık kullanılan ve güvenilir |
|                                                                                                                                                             | Cerrahi ile etkileşim                           | NAPT-m'den daha çok vizit      |
|                                                                                                                                                             | Uzmanlık gerektirir                             |                                |
|                                                                                                                                                             | Farklı preparat, farklı doz                     |                                |
|                                                                                                                                                             | Uygulama ve değerlendirme standart değil        |                                |
|                                                                                                                                                             | Zaman alıcı                                     |                                |
| NAPT-m                                                                                                                                                      | İrritasyon yapabilme şüphesi                    | Kullanışlı, tekrarlanabilir    |
|                                                                                                                                                             | İlaç, alkol, sigara ve cerrahi ile etkileşim    | Spesifik, sensitif             |
|                                                                                                                                                             | Uzmanlık gerektirir                             | NAPT-s ile korele              |
|                                                                                                                                                             | Uygulama ve değerlendirme standart değil        | Tarama testi                   |
|                                                                                                                                                             |                                                 | Vizit süresini azaltır         |
| Nazal SplgE                                                                                                                                                 | Sensitivite düşük                               | Spesifisite yüksek             |
|                                                                                                                                                             | Teşhiste alternatif kriter                      | Sensi metodu daha iyi          |
|                                                                                                                                                             | Uygulama ve değerlendirme standart değil        |                                |
| BAT                                                                                                                                                         | Sensitivite düşük                               | Spesifisite daha yüksek        |
|                                                                                                                                                             | Araştırma amaçlı                                |                                |
| NAPT-s: tek nazal allerjen provokasyon testi; NAPT-m: çoklu nazal allerjen provokasyon testi; SplgE: spesifik immunoglobulin; BAT: bazofil aktivasyon testi |                                                 |                                |

hastalar (toplam VAS: <0-60 mm) intranasal 2 puff salin (100 µL, her burun deliğine 50 µL) ile nazal hiperreaktiviteyi ekarte etmek için provoke edilir. Test negatifse, 15 dakika sonra, NAPT-m dört ya da daha fazla eritilmiş donuk kurumuş aeroallerjenle başlatılır. DerP (4 µg/mL ya da 1,000 arbitrary units [AU]/mL), *Alternaria alternata* (0,25 µg/mL; 1:20 w/v), hamamböceği (1:5000 w/v), zeytin poleni-O. europea (0,6 µg/mL), timothy grass (2,000 BAU/mL) ve grass polen (0,1 µg/mL; ALK-Abello) onbeş dakikalık aralarla verilir. Aeroallerjenleri içeren oda ısısındaki solüsyon her bir burun deliğinden (2 puff: 100 µL) uygulanır (12, 14, 35).

Genişletilmiş NAPT-m provokasyonlarında köpek epiteli (10 BU/mL), kedi epiteli (1.000 BAU/mL; 10 BU/mL; ALKAbello), çayır otu-Phleum ekstrakt (30 HEP/mL, LETI, SL) ve grass polen (100 AU, Lofarma, Milano, Italy: 50 AU her bir nostrilden) ek olarak kullanılabilir (22).

#### Avantajları

Kullanışlı, spesifik, sensitif, tekrarlanabilir ve daha az zaman alıcıdır. Bir seansta birden fazla allerjen kullanımına rağmen iritan cevap meydana getirmez. Altın standart NAPT-s testi ile %100'e kadar bildirilen korelasyon bulunmuştur. NAR ve LAR hasta gruplarında tanı koyabilmek için gereken vizit zamanını %55-75 oranında azaltır (34-44).

#### Allergen sensitizasyonu

Yapılan tarama testlerinde en sık duyarlaşma ev tozu akarlarına (DerP): %46 -76, polenlere: <%63-ot (Timothy) poleni: %61, Betula: %47, Bermuda otu: %27,5-, hamamböceğine: %43, küf mantarı olan *Alternaria alternata*: %22- 83 oranında bildirilmiştir (12, 28, 29). Birden fazla aeroallerjene (*Alternaria alternata* + DerP) duyarlaşma %32 oranında veya polisensitizasyon %37- 40 oranında görülmüştür (35, 45, 46).

#### Teşhiste nazal spesifik IgE'nin rolü

Algoritmik yaklaşımda öncelikle pozitif NAPT cevabı ve/veya nazal splgE'ye bakılarak teşhis kesinleştirmeye çalışılır (18, 19, 30, 41). İlk çalışmalarda (1975'de Huggins and Brostoff), Nacleiro metodu kullanılmış, fakat nazal lavajın dilüsyonel etkisi ve/veya immün hücrelere akarın nonspesifik proteaz aktivitesi gibi nedenlerle NAPT ile korelasyonu zayıf düzeyde saptanmıştır (18).Örneğin Rondon ve ark. (10) pozitif NAPT sonrası Nacleiro metodu ile pozitif nazal splgE düzeyini 22-40% arasında bulmuşlardır.

#### Nacleiro metodu

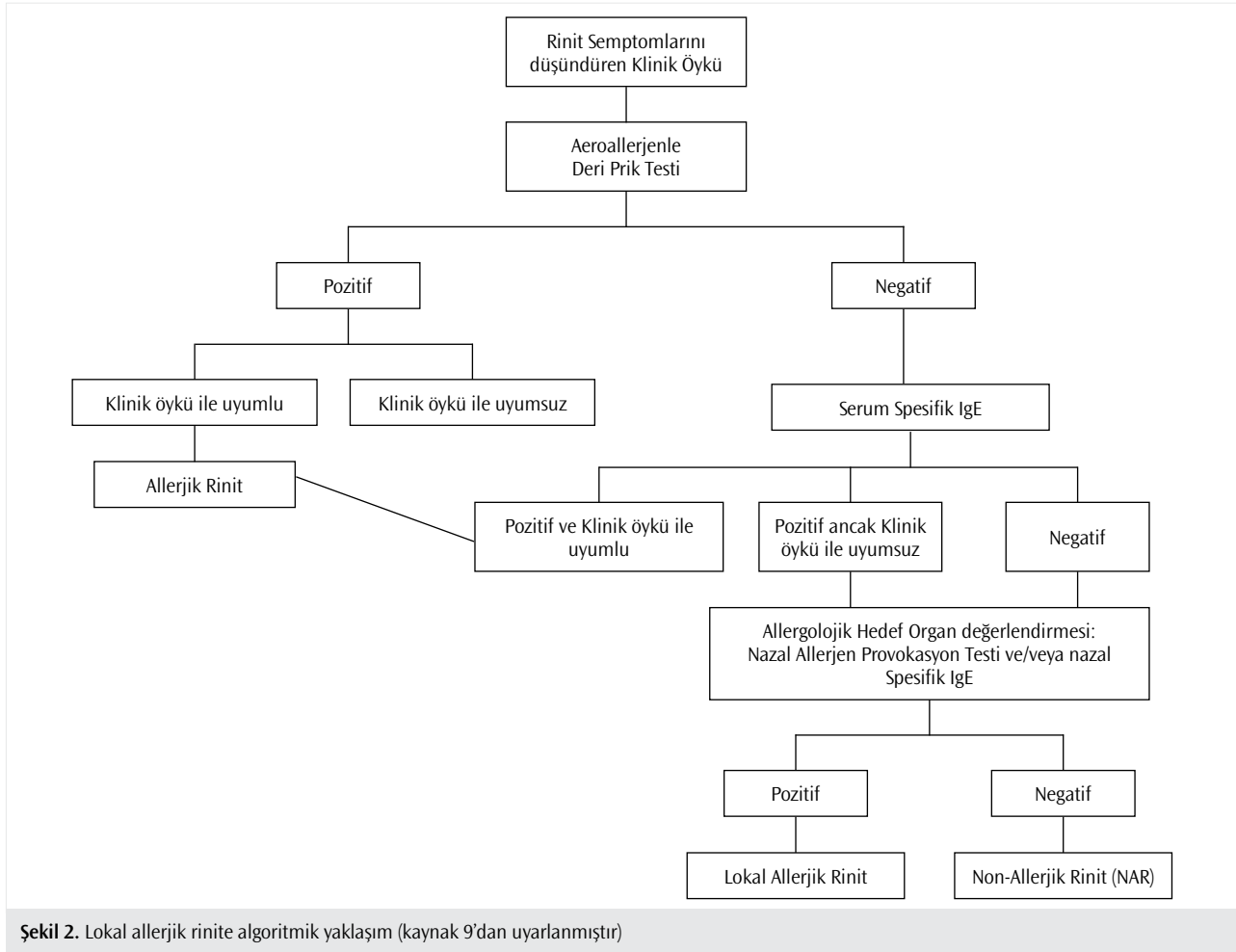
Oda ısındaki 6 mL serum fizyolojik ile bilateral nazal lavaj yapılarak 10 dakika sonrasında mukus çıkarılarak alınır. Supernatant aeroallerjene splgE immunoassay (UniCAP) ile çalışılır. Cut-off değer olarak 0.35 kU/L ya da 0.1 kUA/L; veya ROC eğrisi kullanılır. Ölçümler NAPT sonrası ilk 15 dakika, 1. saat ve 6. saat sonrası bakılır. NAPT ile karşılaştırıldığında, bu yöntemle çalışılan nazal splgE -yüksek spesifisite düşük sensitiviteye sahip olduğu kabul edilmiştir (30, 40). Daha sonra nazal lavaj yerine, fırçalama, sinüs paketi ve filtre diski gibi yöntemlerle burun içinden örnekler alınarak ölçümler yapılmaya çalışılmış ve daha sonra Marcucci -Sensi metodu tarif edilmiştir (41).

#### Marcucci ve Sensi metodu

Bu metodla dilüsyon etkisi azaltılır. Septum mukozasına spesifik allerjenle kovalent bağlı selluloz applikatör (iki-delikli kağıt strip) direkt olarak 10 dakika boyunca uygulanır (47). Bu metod ayrıca, Fuiano ve ark. (48) tarafından başarıyla kullanılmış ve *Alternaria* ile yapılan NAPT sonucunun nazal splgE ile korelasyonu %70 oranında bulunmuştur (49).

#### Teşhiste Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)'nin önemi

Özellikle nazal splgE'ye alternatif olarak, 16 ergen ve erişkin LAR hastasında DerP ile BAT yapılmış ve özgünlüğü çok yüksek (>%90)



Şekil 2. Lokal allerjik rinite algoritmik yaklaşım (kaynak 9'dan uyarlanmıştır)

olmasına rağmen duyarlılığı düşük (~%50) bulunmuştur (8, 12). Gomez ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada 5 LAR hastasında duyarlılık %72 ve özgünlük %80 bulunmuştur. Campo ve ark. (51) otuz LAR hastasında DerP'ye karşı yapılan BAT sensitivitesini %50 ve spesifisiteni %93 bulmuştur (12). Yine zeytin ağacı poleni (*O. europaea*) ile 12 LAR hastasında Campo ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada duyarlılık %66, özgünlük >%90 olarak benzer şekilde saptanmıştır.

Teşhiste kullanılan ve yukarıda anlatılan 4 testin avantaj ve dezavantajlarına göre karşılaştırılması Tablo 2' de verilmiştir. Yine lokal allerjik rinite algoritmik yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.

#### Lokal allerjik rinitin tipik klinik görünümü (fenotipi)

Sigara içmeyen (ya da bırakmış) en az 1/3'ünde çocuklukta semptomları başlayan genç (~30'lu yaşlar ve çok azı çocuk) kadınlarda sık rastlanır. Bu kişiler, şehirli yaşam tarzına ve atopik soygeçmişe sahiptirler. Bunlardaki perennial rinit şiddetli ve progressiftir. En sık semptomlar burun kaşıntısı (%86 hastada görülen) ve sulu burun akıntısıdır. Sıklıkla konjonktivit ve astım eşlik eder. En sık saptanan aeroallejen, DerP'dir. LAR için risk faktörleri de kadın cinsiyet, soy geçmiş, çocuklukta başlangıç, astım, mevsimsel rinit ve şiddetli semptomların bulunması olarak tanımlanmıştır (29).

#### Ko-morbidite

En sık beraber rastlanan bozukluklar konjonktivit (değişik çalışmalarda, hastaların %8- 97'sinde), uyku bozukluğu (%70), astım (%6-

61), intermitan hiposmi (%28-61), adenotonsiller hipertrofi (%16) ve kronik/rekürrent rinosinüzit (%14) olarak bildirilmiştir (6).

#### Tedavi (spesifik subkutan allerjen immunoterapi)

Nonallerjik rinit hastalarının aksine, bu hastalar topikal nazal kortikosteroid ve oral antihistaminiklere iyi cevap verirler. LAR hastalarında, polen alerjisine karşı immunoterapi deneme tedavileri yapılmıştır. Rondón ve ark.'nın (34) ot (grass) polenine karşı 10 LAR hastasında 6 ay boyunca immunoterapi uygulanmıştır. Bunlardan 3 hastada ot poleni ile NAPT zamanla negatifleşmiştir. Diğer 7 hastada aeroallerjene tolerans artmıştır. Allerjen provokasyonuna pozitif cevap almak için kullanılan doz x50 -100 allerjen dozu kullanılmak zorunda kalmıştır. Sonuçta artmış tolerans, azalmış semptomlar ve kurtarıcı ilaç kullanımı bildirilmiştir. Yine Rondón ve ark. (52) LAR hastalarında DerP 'ye karşı subkutan allerjen immunoterapi randomize, çift kör plasebo kontrollü, Faz II çalışma yapılmıştır. 24 ay boyunca, 28 LAR hastasına DerP (Pangramin PLUS, ALK-Abello) için immunoterapi verilmiştir. Plaseboya göre anlamlı düzelme semptom (%47) ve medikasyon skorlarında azalma (%51,2) saptanmıştır. 24 aya kadar olan dört ayrı değerlendirmede kombine semptom+ medikasyon skorlarında azalma ve ilaçsız gün sayısında artma saptanmıştır. Aeroallerjene artmış tolerans ile hastaların %50'sinde NAPT negatifleşmiştir. Serum spltgE azalmasına rağmen, serum spltgG4 anlamlı düzeyde artmıştır. Yalnız 1 hastada farmakolojik tedavi gerektirmeyen lokal orta şiddette bir reaksiyon meydana gelmiştir. Sonuç olarak, DerP'ye karşı allerjen immunoterapisinin etkin ve iyi tolere edilen tedavi şekli olduğunu belirtilmiştir.

**Prognoz: Hastalığın zaman içinde değişimi/dönüşümü**

Lokal alerjik rinitin geçici/dönüşen mi yoksa kalıcı bir hastalık fenotipi olup olmadığı tartışmalı olmakla beraber, restrospektif çalışmalarda; en az 1/3 erişkin LAR hastası çocuklukta hastalığın belirtilerinin başladığını söylemektedir. Sennekamp ve ark. nın (53) otuz yıla dayanan bir retrospektif çalışmasında 42 LAR hastasında sağlıklı kontrole göre daha yüksek oranda (%40) serokonversiyon, lokal alerjiden sistemik alerjiye dönüşüm, bildirmişlerdir. Sennekamp ve ark. nın (8) ilk çalışması serokonversiyonun oldukça mümkün olduğunu düşündürmekle beraber, bazı çalışmalar ve kendilerinin sonraki çalışmalarında serokonversiyon ya da evölüsyon oranları %5-%21 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oranlarda sağlıklı kontrollerden çok farklı görünmemektedir.

2015 yılında yine Sennekamp ve ark. (53) tarafından bildirilen, retrospektif bir çalışmada, 19 LAR hastasında 7 yıllık takip sonrası %21 oranında AR'ye dönüşüm saptanmıştır. Ortalama 27 yaşında olan 176 erişkin hasta prospektif olarak 5-yıl boyunca takip edildiğinde, çok düşük konversiyon oranı (<10%) bildirilmiştir (54). Bununla uygun olarak, erişkin ve ergen LAR hastalarının ilk longitudinal 5 yıllık takibi sonrasında da, düşük AR'ye serolojik dönüşüm oranı (%5,2) saptanmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrollerde %6,25 oranında bulunmuştur (55). Başka bir çalışmada da 7930 sağlıklı kontrolde konversiyon oranı %17 olarak bulunmuştur (55). İlk Sennekamp ve ark. (8) çalışmasına göre, daha düşük ve sağlıklı kontrole yakın olan bu konversiyon oranları da dönüşümün yaygın olmadığını düşündürmektedir.

Lokal alerjiden sistemik alerjiye dönüşüm için, yaşamın ilk 2 dekadında ve polisensitize olan hastaların en riskli grup olduğu, bu hastalarda başlayan LAR klasik sistemik AR'nin doğal gelişiminde ilk adım gibi görülmektedir (12).

Lokal alerjik rinit hastalarının 5 yıllık takip sonrasında sistemik alerjik rinite dönüşüm dışında, önemli oranda nazal semptom şiddetinde artmadan dolayı yaşam kalitesinde azalma, konjonktivitinin hastalığa eklendiği yine gelişen astımdan ve astım ataklarından dolayı acil başvurularının arttığı görülmüştür (44).

**Hastalığın zaman içinde değişimi/dönüşümü ile ilgili hipotezler**

Son zamanlardaki literatürde, LAR'ın sistemik AR'ye dönüşümünü açıklayan üç ayrı senaryo üzerinde durulmaktadır (12). i-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, klinik olarak zamanla LAR'a dönüşüp ileride de sistemik AR şeklinde devam etmektedir. ii-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, önce pre-klinik sistemik sensitizasyona dönüşüp sonra sistemik AR'ye dönüşür. iii-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, klinik olarak LAR'a dönüşüp ileride dönüşmeden aynı şekilde devam etmektedir. Bu senaryoların ilk ikisinde, sistemik alerjiye dönüşümün nasıl oluşabileceği anlatılmaktadır. Her hastada dönüşüm olmadığından, üçüncü senaryo da LAR'ın nasıl oluştuğunu ve dönüşmeden nasıl devam ettiğini anlatmaktadır (12, 54).

**Sonuç**

İdiopatik rinit veya NAR gibi kronik rinit'li hastalarda sistemik atopi olmadan lokal nazal alerjinin, LAR, gelişebileceği akıldan tutulmalıdır. Yine bu rinit türlerinin ayırımında da teşhis koydurucu testler olarak; NAPT ve/veya aeroallerjene özgün nazal splgE bakılmalıdır (8, 56).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author has no conflict of interest to declare.

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

**Kaynaklar**

1. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy* 2017; 72: 1365-73. [CrossRef]
2. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1436-40. [CrossRef]
3. Rondón C, Do-a I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008; 63: 1352-8. [CrossRef]
4. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1374-9. [CrossRef]
5. Gelardi M, Guglielmi AV, Iannuzzi L, Quaranta VN, Quaranta N, Landi M, et al. Local allergic rhinitis: entropy or spontaneous response? *World Allergy Organ J* 2016; 9: 39. [CrossRef]
6. Powe DG, Bonnin AJ, Jones NS. 'Entropy': local allergy paradigm. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 987-97. [CrossRef]
7. Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktmer T, İpci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 87:105-9. [CrossRef]
8. Sennekamp J, Nöldeke H, Berdel D. Positiver nasaler Provokationstest bei negativem Hauttest. *Allergologie* 1987; 10: 167-72.
9. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1460-7. [CrossRef]
10. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 1-7. [CrossRef]
11. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 364-71.
12. Arasi S, Pajno GB, Lau S, Matricardi PM. Local allergic rhinitis: A critical reappraisal from a paediatric perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 569-73. [CrossRef]
13. Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 41: 51-7.
14. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 465-9. [CrossRef]
15. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1367-72. [CrossRef]
16. Alvares ML, Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 107-14. [CrossRef]
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160. [CrossRef]

18. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975; 2: 148-50. [\[CrossRef\]](#)
19. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Dona I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1005-11.e1. [\[CrossRef\]](#)
20. Rondón C, Do-a I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1098-102. [\[CrossRef\]](#)
21. Gómez F, Rondón C, Salas M, Campo P. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 111-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Blanca-Lopez N, Campo P, Salas M, García Rodríguez C, Palomares F, Blanca M, et al. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentrations of grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 83-91. [\[CrossRef\]](#)
23. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to Dermatophagoides pteronyssinus in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 574-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 864-72. [\[CrossRef\]](#)
25. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Marcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)-a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2005; 43: 86-92.
26. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 139-45. [\[CrossRef\]](#)
27. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy* 2004; 59: 204-12. [\[CrossRef\]](#)
28. Veskitkul J, Vichyanond P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The development of allergic rhinitis in children previously diagnosed as nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 43-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012; 67: 1282-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, Mainiero F, Porzia A, Galandrini R, et al. Local allergic rhinitis in children: Novel diagnostic features and potential biomarkers. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 329-34. [\[CrossRef\]](#)
31. Mageed R, Nermine M, Rasha S, Islam E. Study for assessing prevalence of local allergic rhinitis among rhinitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 135; (Suppl.): AB140.
32. Ersoy R, Ünsel M, Ardeniz FÖ, Gülbahar O, Mete N, Sin AZ. The role of nasal provocation test in the differential diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis. *Asthma Allergy Immunol* 2012; 10: 143-8.
33. Özdemir Ö, Elmas B. [Variable prevalence of allergic rhinitis and risk factors affecting the prevalence]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2016; 26: 371-82. [\[CrossRef\]](#)
34. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodríguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1069-71. [\[CrossRef\]](#)
35. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1192-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: 194-200. [\[CrossRef\]](#)
37. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Samoliński B. Specificity and sensitivity assessment of selected nasal provocation testing techniques. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 464-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Wierzbicki DA, Majmundar AR, Schull DE, Khan DA. Multiallergen nasal challenges in nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 533-7. [\[CrossRef\]](#)
39. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1007-14. [\[CrossRef\]](#)
40. De Schryver E, Devuyst L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 321-31. [\[CrossRef\]](#)
41. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casa-ez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 899-905. [\[CrossRef\]](#)
42. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 745-51. [\[CrossRef\]](#)
43. Badran HS, Hussein A, Salah M, Lotfi WT. Identification and prevalence of allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis patients in western area, Saudi Arabia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125: 634-43. [\[CrossRef\]](#)
44. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 872-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Krajewska-Wojtyś A, Jarzab J, Gawlik R, Bozek A. Local allergic rhinitis to pollens is underdiagnosed in young patients. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 198-201. [\[CrossRef\]](#)
46. Mello Junior JF. Local allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82: 621-2. [\[CrossRef\]](#)
47. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, Del Giudice MM, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol* 2016; 6: 200-13. [\[CrossRef\]](#)
48. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 71-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Garas G, Jones N. Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 69-70. [\[CrossRef\]](#)
50. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 975-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondón C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of Olea europaea in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1703-12. [\[CrossRef\]](#)
52. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy* 2016; 71: 1057-61. [\[CrossRef\]](#)
53. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Berdel D. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 154-60. [\[CrossRef\]](#)
54. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1026-31. [\[CrossRef\]](#)
55. Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 886-92. [\[CrossRef\]](#)
56. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: e100-4.



# Farklı Yönleriyle İlaça Bağlı Anafilaksi

## Drug-Induced Anaphylaxis with Various Aspects

Semra Demir

Anafilaksi, mast hücre ve bazofillerden ani mediatör salınımına bağlı gelişen akut, hayati tehlikesi olan sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kısa sürede kendi kendine düzelebileceği gibi doğru müdahaleye rağmen ölümler de sonuçlanabilmektedir. Görülme sıklığı giderek artmaktadır. Erişkinlerde en sık anafilaksi sebebi ilaç olarak bildirilmekte ve ilaçlar içerisinde ağrı kesici ve antibiyotikler ilk sırada yer almaktadır. Klinik olarak tüm sistemleri etkileyebileceği gibi en sık deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem tutulumu görülmektedir. Immunolojik (IgE ilişkili ya da IgE bağımsız) ya da immünolojik olmayan (direk mast hücre ya da bazofil degranülasyonu) mekanizmalara bağlı olarak gelişebilmektedir. İlaça bağlı anafilaksi için risk faktörleri net olarak tanımlanamasa da ileri yaş, afro-amerikan ırk, platelet aktive edici faktör (PAF) asetilhidrolaz seviyesinde azalma ve eşlik eden sistemik mastositoz varlığı riski artırabilmektedir. Ayrıca beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü gibi bazı ilaçların eş zamanlı kullanımı reaksiyon ciddiyetini artırabilmekte ve tedaviye yanıtı güçleştirebilmektedir. Anafilaksi gelişen bir hastada ilaca bağlı olduğu düşünülmüyorsa, anamnez önemli olsa da pek güvenilir değildir. Her ilaç için valide edilmiş deri testi bulunmadığı için deri testlerinin tanıdaki yeri maalesef kısıtlıdır. Suçlu ilaç ile provokasyon testi çok riskli olduğu için bu hastalarda önerilmemektedir. In vitro olarak triptaz ya da histamin ölçümü anafilaksi tanısında oldukça yardımcı tekniklerdir. Serum ilaç spesifik IgE ölçümü ya da bazofil aktivasyon testleri in vitro olarak suçlu ilacı saptamada yardımcı olabilecek yöntemlerdir. Bu derlemede, ilaca bağlı anafilaksi birçok açıdan değerlendirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç alerjisi, anafilaksi, risk faktörleri, komorbiditeler

Anaphylaxis is a sudden onset, life-threatening, systemic hypersensitivity reaction which develops because of acute release of mediators from mast cells and basophils. Although anaphylaxis can resolve spontaneously, it may cause death despite proper treatment. The incidence has increased over the past decades. Drugs are the most common causes of anaphylaxis in adult patients; among drugs, the most common triggering ones are antibiotics and analgesics. The clinical signs and symptoms of anaphylaxis can be associated with any organ; however, the skin, respiratory, cardiovascular, and the gastrointestinal systems are the most commonly affected parts of the body. Immunologic (IgE-dependent or -independent) or non-immunologic (direct stimulation of mast cells or basophils degranulation) mechanisms can lead to anaphylaxis. Although there are absolutely no defined risk factors for anaphylaxis, older age, afro-american race, decrease in the level of PAF acetylhydrolase, and presence of systemic mastocytosis may increase the risk of anaphylaxis. Furthermore, concomitant use of some drugs, including beta blockers, angiotension converting enzyme inhibitors, angiotension receptor blockers, and proton pump inhibitors, can lead to more severe reactions and make the treatment difficult. In a patient suspected to have drug-induced anaphylaxis, clinical history is important but it can be unreliable. Because there are no available validated skin tests for all kind of drugs, the value of skin tests in the diagnosis of drug allergy is limited. Drug provocation tests with the culprit drugs are not recommended in these patients because of the risk of recurrence of the severe reaction. In vitro testing involving measurement of tryptase and histamine can confirm the diagnosis of anaphylaxis. Serum drug specific IgE quantification and the basophil activation tests can be helpful in detecting culprit drugs. In this review, various aspects of drug-induced anaphylaxis will be discussed.

**Keywords:** Drug allergy, anaphylaxis, risk factors, comorbidities

ORCID ID of the author: S.D. 0000-0003-3449-5868.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/

Address for Correspondence:

Semra Demir

E-mail: ertansemra@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2017

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

## Giriş

Anafilaksi, ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve mast hücre ya da bazofillerdeki mediatörlerin ani olarak salınması sonucu gelişir (1). Son yıllarda görülme sıklığında artış bildirilmektedir (2). Erişkinlerde anafilaksinin en sık ilaçlara ve venoma bağlı olarak geliştiği birçok çalışmada bildirilmiştir (3-10). Anafilaksi tüm organları etkileyebilir ancak en sık deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir (6). İlaça bağlı reaksiyonlar daha ciddi (hipotansiyon ilişkili) seyredabilmektedir ki ölümcül anafilaksilerin %58'nin ilaca bağlı olduğu bildirilmiştir (3). Anafilaksi genellikle akut atak olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak uzamış mast hücre mediatör salınımına bağlı olarak bifazik ya da izole geç faz reaksiyonu da gelişebilmektedir (11). İlaça bağlı anafilaksilerde %10 oranında bifazik ya da dirençli reaksiyon bildirilmiştir (11).

Bu derlemede, ilaca bağlı anafilaksinin epidemiyolojisi, risk faktörleri, patogenezi, klinik ve tedavi-takip konuları gözden geçirilecektir.

## Epidemioloji

Anafilaksi sebepleri coğrafi yerleşime ve yaşa göre farklılık göstermektedir. İngiltere, Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Kore'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (çocuk kohortları haricinde) anafilaksi ve fatal anafilaksin en sık ilaç kullanımına bağlı geliştiği bildirilmiştir (2, 3, 12-14). On Avrupa ülkesinden elde edilen veriler ise çocukluk döneminde en sık sebebin besin, erişkin dönemde ise venom olduğunu göstermiştir (15). Yakın zaman önce Çin'de yapılan bir çalışmada ise çocuk ve erişkinlerde gerçekleşmiş olan 1952 anafilaksi atağı incelenmiş ve tetikleyicilerin %77 besin, %7 ilaç ve %0,6'sının da venoma bağlı olduğu görülmüş, kalan %15'inde sebep bulunamamıştır (16). Bu çalışmada ilaca bağlı anafilaksi sebepleri incelendiğinde en sık %37 bitkisel ilaçlar daha sonra %24'ü antibiyotikler (penisilinler başta olmaz üzere) ve %16 analjeziklerin anafilaksiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bu ülkelerde bitkisel ilaç kullanımının fazla olmasına bağlanabilir. Amerika'da yapılan ölüm sertifikalarının incelendiği bir çalışmada fatal anafilaksilerin %58,8'inin ilaçlara bağlı olduğu bulunmuş ancak bu vakaların %75'inde suçlu ilaç belirlenememiştir. Kalan %25 vakanın %40'ında antibiyotiklerin, %27'sinde kontrast maddelerin ve %12,5'inde antineoplastik ilaçların sebep olduğu saptanmıştır. Antibiyotikler içerisinde de en sık penisilinler daha sonra sefalosporinleri sulfa-içeren ilaçlar ve makrolidlerin en sık fatal anafilaksiye neden olduğu bildirilmiştir (3). Bazı çalışmalarda ilaçlar içerisinde anafilaksiye en sık neden ajanların beta-laktamlar olduğu gösterilmiştir (4). Diğer taraftan Hindistan, İspanya, Portekiz ve Latin Amerika ülkelerinde ise ilaca bağlı anafilaksin en sık sebebinin nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) olduğu saptanmıştır (5-8). Türkiye'den bildirilen yaş ortalamasının  $21,4 \pm 17,3$  yıl olduğu 843 çocuk ve erişkin hastayı içeren bir çalışmada anafilaksin en sık sebepleri çocukta besin (%40,1) erişkinde ise bal arısı venomu (%60,8) olarak saptanmıştır (9). Ülkemizde bir erişkin alerji kliniğinde gerçekleştirilen 516 erişkin hasta içeren çalışmada en sık anafilaksi sebebi %90,7 ilaç, %5,4 venom ve %1,6 besin bulunmuştur (10). Yine Türkiye'de NSA-

İİ'lara bağlı alerjik reaksiyon gelişen hastalarda yapılan çalışmada anafilaksi sıklığı %10,7 bulunmuş ve anafilaksiye en sık neden olan NSAİİ'nin parasetamol+propifenazon kombinasyonu olduğu saptanmıştır (17). Son yıllarda kinolon grubu antibiyotiklerin tüketiminde artış olmasına paralel olarak bu ilaçlara bağlı görülen alerjik reaksiyon sıklığında da artış görülmektedir (18). En sık anafilaksiye yol açan kinolonun moksifloksasin olduğu bildirilmiştir (19, 20).

Dünya genelinde anafilaksi sıklığının artması ile paralel olarak ilaca bağlı anafilaksi sıklığı da artmıştır. Avustralya'da acil bölümlerinin dataları kullanılarak yapılan bir çalışmada 8 yıllık dönemde anafilaksi insidansının yaklaşık olarak %150 arttığı ve hipotansiyonun eşlik ettiği ciddi reaksiyonların ilaçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bu artışın muhtemel sebebinin duyarlaştırıcı ilaçların kullanımlarının artmasına bağlı olduğu düşünülebilir (13).

## Risk faktörleri

İlaça bağlı anafilaksi riskini arttırılabileceği sonucuna varılan çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bu faktörler tablo 1'de özetlenmiştir (13, 21, 22).

Birçok demografik faktör arasında ileri yaştan hem ilaca bağlı anafilaksi hem de ciddi reaksiyon riskini arttırdığı görülmüştür (3, 21, 22). Ayrıca afro-amerikan ırkında ilaca bağlı fatal anafilaksi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş (3). Banerji ve ark. (23), acil birim verilerini kullandıkları 716 ilaca bağlı anafilaksi hastalarını içeren çalışmalarında %71 gibi büyük çoğunluğun kadınlardan oluştuğunu göstermişler ve bu sonucu kadınlık hormonlarının ilaç duyarlılığı ve alerjik reaksiyon ciddiyeti ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (23). Ancak başka bir grubun yaptığı çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir (3).

İlacın intravenöz olarak uygulanması ilaca bağlı anafilaksi gelişme riskini arttırabilmekte ve reaksiyonun daha ciddi seyretmesine neden olabilmektedir (3, 21, 22).

Platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz PAF'ı inaktive eden enzimdir ve bu enzimin düzeyinde ya da aktivitesinde azalma olmasının besin alerjisinde ciddi ve fatal anafilaksi ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmişti (24). Daha sonra PAF asetilhidrolaz seviyesinde azalma olmasının ilaca bağlı anafilaksi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (22).

Atopi varlığının ilaca bağlı anafilaksi için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Genel olarak, atopik hastalıklar besin, egzersiz ve lateks ile tetiklenen anafilaksi için bir risk faktörü olarak kabul görürken ilaca bağlı anafilaksiyi arttırmadığı kabul edilmektedir (13). Ancak 1960'larda yayınlanan Kuzey Avrupa kaynaklı bir çalışmada penisiline bağlı ölümlerle atopi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Bu çalışma detaylı incelendiğinde ürtiker ve poliartrit de alerjik kabul edildiği görülmektedir. Dolayısıyla bu data tartışmaya açıktır ve bu sonucun valide edilmesi gerekmektedir. Idsoe ve ark. (26) penisilin ile fatal anafilaksi geçiren 151 vakayı incelemişler ve alerji datasına ulaşılabilen vakaların %25'inde alerjik hastalık olduğu görülmüştür. Vakaların yaklaşık %50'sinin alerji durumu bilinmemekteymiş. Bu çalışma sonucunda alerjik semptomları olan bireylerde penisilinin, başka bir antibiyotik kullanılamayacağı durumlarda kullanılması önerilmiştir (26). Sonuç olarak mevcut literatürle astım ya da diğer atopik hastalıklar ile penisiline bağlı anafilaksi arasında doğru- dan ilişki kurmak zordur.

**Tablo 1. İlaça bağlı anafilaksi riskini arttıran klinik faktörler**

### Demografik özellikler

Kadın cinsiyet

İleri yaş: fatal reaksiyon riskini arttırmakta

Afro- Amerikan ırkı

### İlacın uygulama yolu

İntravenöz uygulama

### Genetik

PAF seviyesinde artışa neden olan PAF-AH aktivitesinde azalma

### Komorbiditeler

Mastositoz ve diğer mast hücre bozuklukları

Eş zamanlı ilaç kullanımı

Beta-blokerler

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiotensin reseptör blokerleri

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri

PAF: Platelet aktive edici faktör; PAF-AH: Platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz

Serum bazal triptaz seviyesindeki yüksekliğin besin ve venom alerjisi için risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28). Cavkaytar ve ark. (29) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada bazal triptaz seviyesinin ilaca bağlı anafilaksi için risk faktörü olmadığını göstermişlerdir.

Mastositoz hastalarında ilaçların anafilaksiyi ne kadar tetiklediği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (30). Bu hastalarda en sık suçlanan ajanlar, opioidler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve kas gevşeticilerdir. İlk prezentasyon perioperatif anafilaksi ile de olabilmektedir (13).

Bazı anafilaktik reaksiyonlar kofaktör varlığında ortaya çıkabilmektedir. Yani bazı allerjenler bu faktörler varlığında anafilaksiyi tetikleyebilmektedir (31). Bu fenomen en iyi egzersize bağlı anafilakside tanımlanmıştır, besinler ve NSAİİ'ler kofaktördür (13). İlaça bağlı anafilakside reaksiyonu şiddetlendirici faktörlerden en iyi bilineni eş zamanlı ilaç kullanımıdır. Beta blokajı hem IgE aracılı hem de nonIgE aracılı anafilaksilerde mediatör salınımını artırabilmektedir. Ayrıca epinefrin tedavisinin etki etmesine engel olabilmektedir. Vaka-kontrollü bir çalışmada beta bloker kullanımının radyokontrast maddelere (RKM) bağlı gelişen reaksiyon riskini artırdığı ve bu reaksiyonların daha şiddetli ve tedaviye dirençli seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir (32). Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipotansiyona kompensatuar yanıt olarak gelişen vazokonstriktör anjiotensin-2 aktivitesini bloke ederek anafilaksinın daha şiddetli seyretmesine neden olabilirler (13). Nassiri ve ark. (33) çalışmalarında beta bloker ve ACEİ kombine kullanımının ciddi anafilaksi riskini artırdığını göstermişlerdir. Araştırmacılar hazırladıkları bir fare modelinde kombinasyonun mast hücre mediyatör salınımını artırdığını gözlemlemişlerdir (33). Bu ilaçlar sıklıkla birlikte kullanıldıkları için klinik olarak yararlı bir bulgudur. Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) de ilaca bağlı anafilaksi için bir risk faktörü olduğu hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (34). PPI'ların sindirimi yavaşlatıp gastrik pasaj sürecinde allerjenik proteinlerin daha uzun süre kalmasına neden olabileceği için anafilaksi riskini artırabileceği sonucuna varılabilir.

### Patogenez

İlaça bağlı anafilaksi hem IgE hem de nonIgE aracılı mekanizmalar ile ortaya çıkabilmektedir. İlaçların çoğunluğu immün reaksiyonu başlatacak özellikte değildir. Bunların immunojenik olabilmeleri için hapten ya da prohapten gibi davranmaları gerekmektedir. Yani albumin ya da integrin gibi proteinlere bağlanarak yeni bir antijenik yapı oluştururlar ve immün sistemi uyarırlar. Bu mekanizma için prototip bata-laktamlardır (35). Bazı ilaçlar da metabolizması sırasında ara ürün olarak ya da sonunda reaktif hale gelebilirler. Örneğin sülfametaksazol tipik bir prohaptendir. Metabolize olarak hapten yapısına dönüşür ve immün sistemi uyarır (36). Bazı ajanlar ise makromoleküler özellikte olup çok sayıda epitoplara sahiptir ve direkt immün sistemi uyatabilmektedirler (35). Bu moleküller antijen sunan hücreleri uyarırlar ve ilaç spesifik IgE üretimini başlatırlar. İlaç spesifik IgE molekülleri bazofil ve mast hücre yüzeylerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine çapraz bağlanarak histamin, nötral proteazlar, nitrik oksit, proteoglikanlar, interlökin ve sitokinler gibi mediatörlerin degranülasyonuna ve sonuç olarak anafilaksiye ya da diğer tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına neden olurlar (35). IgE aracılı reaksiyonlar sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerek-

tirir. İlacın çok az miktarı bile ciddi sistemik reaksiyona neden olabilir. Hatta ilaç ile yapılan deri testleri ile ciddi sistemik reaksiyon görülebilir.

İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastaların %50'den fazlası suçlu ilacı daha önce hiç kullanmadığını ifade etmektedir. Ölümcül anafilaksi geçirenlerin ise %80'i ilaç ile hiç karşılaşmamıştır (37). Bu durum önceden immunolojik olmayan anafilaksi olarak adlandırılıyordu. Ancak bu vakaların bazılarında deri testi ve sIgE pozitifliği saptanması nedeniyle bu hastaların çapraz reaksiyon yapabilecek kimyasallar ile önceki temaslarında duyarlaştıkları düşünülmektedir (37, 38).

Direkt mast hücre aktivasyonu, kompleman aktivasyonu ve kallikrein aktivasyonu gibi farklı mekanizmalar nonIgE aracılı anafilaksiye neden olabilir. Bu tipte reaksiyona neden olan en bilinen ajanlar radyo kontrast maddeler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve opiyatlardır (39).

### Klinik

İlaça bağlı anafilaksi kliniği diğer anafilaksilerde görülen ile benzerdir. Anafilaksinın en sık bulgusu yaygın ürtiker ve anjiödemdir. Görüldüğü kutanöz tutulumdur. Solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve diğer sistem bulguları da görülebilir. Parenteral uygulamalarda saniyeler, oral ilaçlarda ise dakikalar içinde reaksiyon gelişebilir. Palmopantar ve genital kaşıntı ya da yüzde ve gövdede kızarıklık ilk bulgular olabilir. Bu bulgular alarm belirtisi olarak değerlendirilmelidir ki dakikalar içerisinde ciddi anafilaksiye ilerleyebilir. Anafilaktik şok 10-15 dakika, larinks ödemi sonucu gelişecek olan asfiksi 15-60 dakika içinde ortaya çıkabilir (40). Anafilaksi sırasında serebral hipoksi, kalıcı beyin hasarı ve miyokard enfarktüsü gelişebilir (11).

NonIgE ve IgE aracılı anafilaksiler klinik olarak birbirinden ayrırt edilemeyebilir.

Bifazik ya da dirençli anafilaksi ilaca bağlı olarak da görülebilmektedir. İnsidansı değişken olmakla beraber %0-%10 arasındadır (41, 42). Bir meta analizde bifazik anafilaksilerin en sık sebeplerinin %40,6 besinler ve %23,9 ilaçlar olduğu saptanmıştır (43).

### Değerlendirme ve tedavi

#### Akut durumda

Klinik pratikte ilaca bağlı anafilaksi tanısı koymak bazen zor olabilmektedir. Çoğu vakada tanı klinik bulgulara göre konulmaktadır. Ancak klinik bulguların daha silik olduğu durumlarda salınan mediatörlerin ölçülmesi faydalı olabilir. Total serum triptaz seviyesi anafilaksiyi doğrulamak amacıyla en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Optimal olanı semptomlar başladıktan sonra 1-2 saat içerisinde örneklenmesidir. Ancak her anafilakside yükselmeyebilir (13).

İlaça bağlı anafilakside de normal anafilaksi tedavisi uygulanır. Tetikleyici kesilip (intravenöz ilaç gibi) ardından ilk olarak adrenalin intramusküler olarak yapılmalıdır. Klinik tablo düzelmeme ya da tekrarlaması durumlarında adrenalin tekrarlanabilir (44). Eş zamanlı hızlıca intravenöz sıvı replasmanı başlanmalıdır. Kortikosteroid ve antihistaminik uygulanması eşlik eden semptomların azaltılmasında ve bifazik ya da uzamış reaksiyon gelişmesini engeller (45, 46).

### Takip

İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastalar acil birimden taburcu edilirken sadece küçük bir kısmına epinefrin oto enjektörü verilmekte ve çok azı bir sonraki yıl içerisinde allerjist tarafından görülebiliyormuş. Bir çalışmada bu oranın %8 olduğu görülmüştür (24). Anafilaksi hayati tehlike yaratan akut bir hadise olduğundan bu hastaların takibi ve değerlendirilmesi gelecekteki olayları önleyebilmek adına oldukça önemlidir.

İlaç kullanımı sonrasında anafilaksi geçiren hastaların klinik değerlendirmesi ağırlıklı olarak öyküye yani reaksiyonun zamanlamasına (ilaç alımı sonrası olması) ve semptomlara dayanır. IgE aracılı anafilaksi durumlarında ilaç deri prik, intradermal testler ve nadiren de ilaç spesifik IgE tanı koydurucu olabilir. İlaç deri testleri oldukça tartışmalı bir konudur. Birkaç ilaç (örneğin penisilinler) dışında negatif deri testinin ilaç allerjisini dışlamadığı bilinmemelidir. İlaç testlerine genel olarak ilacın sulandırılmamış formuyla deri prik testi yaparak başlanır. Eğer prik test negatifse intradermal test 1/10.000 gibi oldukça dilüe dozdan başlanarak giderek artan dilüsyonlarla 1/10 ya da o ilaç için bilinen iritan olmayan maksimum konsantrasyona kadar çıkılarak uygulanır (47). Testlerin negatif sonuçlanma ihtimalinin yüksek olduğu refraktör periyoda denk gelmemesi için bu testlerin reaksiyondan en az 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. İn vivo testler dışında bazı ilaçlar ile in vitro testler de yapılabilmektedir. Beta-laktamlar, sefaklor ve insülin gibi bazı ilaçlar için alerjen-spesifik IgE testi bulunmaktadır ancak deri testlerine göre özgüllük ve duyarlılıkları düşüktür (13). Son yıllarda bazofil aktivasyon testinin (BAT) tanıdaki rolü dikkat çekmektedir ve bu konuda yapılan çalışma sayısı artmıştır. Bu test ile flow sitometri yöntemi kullanılarak alerjen stimülasyonu sonrası CD63 ve CD203c (bazofil degranülasyon belirteçleri) ölçülerek bazofil aktivasyonu değerlendirilmektedir. Bu yöntem ile hem IgE hem de nonIgE aracılı reaksiyonlar saptanabilir. Aslında ilaca tekrar maruziyet olmadan tanı koydurabilecek bir test olduğu için anafilaksi geçiren hastalarda oldukça güvenli bir yöntem olarak gündeme gelmektedir ancak negatif olması ilaç alerji varlığını dışlamadığı gibi uygulaması deneyimli merkezlerle kısıtlıdır. Farklı ilaçlara bağlı anafilaksi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada BAT yaklaşık %58 oranında pozitif bulunmuştur. Aynı hastalarda deri prik testini %42 ve intradermal testi ise %58 oranında pozitif bulmuşlar ve BAT'ın özellikle ilaç provokasyonunun riskli olabileceği ve diğer tanı testlerinin uygun olmadığı ilaçlara bağlı anafilaksi geçiren hastalarda faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (48).

**Tablo 2. İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastalarda ilaç provokasyon testlerinin uygulanabileceği durumlar**

| Suçlu ilaç ile provokasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Öykünün güvenilir olmadığı, ilaç alerjisi, anafilaksi şüphesinin düşük olduğu durumlarda dışlamak için</li> <li>Penisilin deri testi negatif hastalarda ilaç alerjisi tanısını dışlamak için</li> <li>Şüphelenilen hastada vokal kord disfonksiyonunu doğrulamak için</li> </ul> |
| Alternatif ilaç ile provokasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Potansiyel olarak çapraz reaksiyon ihtimali olan ilaçlara toleransı gösterebilmek için</li> <li>NSAİİ ve betalaktam alerjisinde selektif yanıtı ya da çapraz reaktif ayrımı yapabilmek için</li> </ul>                                                                           |
| NSAİİ: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç                                                                                                                                                                                                                                                                              |

İlaç kullanımı sonrasında anafilaksi geçiren hastada suçlu ilaçla provokasyon testi yapılmamalıdır. Ancak alternatif ilaç bulabilmek için ve öykünün güvenilir olmadığı durumlarda provokasyon testi faydalı olabilir. Tablo 2'de ilaca bağlı anafilakside ilaç provokasyonunun endike olduğu durumlar özetlenmiştir (13). Genel olarak provokasyon testlerinde ilaç 1/100'lük dozundan başlanıp artan dozlarda 4-5 basamak şeklinde verilir. Farklı olarak bir ya da iki basamak yaklaşımını öneren çalışmalarda yapılmıştır (49).

### Desensitizasyon

Spesifik bir ilaca allerjik olan hastalarda alternatif ilacın olmadığı durumlarda anafilaksi ya da diğer ciddi erken tip hipersensitivite reaksiyonlarının tekrarlamaması için suçlu ilaç desensitizasyon protokolü ile verilmelidir. Desensitizasyon suçlu ilaca karşı ilaç kullanımı devam ettiği sürece geçici tolerans sağlar. Oldukça düşük dozlardan başlanarak 15-20 dk aralıklarla artan dozlarda terapötik doza çıkana kadar ilaç uygulanır. Üç torbalı 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü kemoterapötikler ve biyolojik ajanlar ile başarılı şekilde uygulanmaktadır (50, 51). Diğer ilaçlar için de başarılı bir şekilde uygulanabilir.

### Peri-operatif anafilaksi

Peri-operatif dönemde ciddi allerjik reaksiyon nadir görülmekle birlikte bu reaksiyonlar tanınmadığı takdirde kısa sürede ölüme sonuçlanabileceği için oldukça önemlidir. Peri-operatif dönemde hastalara kısa süre içerisinde birçok ilaç uygulanır. Ayrıca hastalar antiseptikler, lateks ve intravenöz kolloidler gibi ilaç dışı ajanlara da maruz kalırlar. Bildirilen peri-operatif anafilaksi insidansı 1/6000 ile 1/20000/anestezi'dir (52). İspanya'da yapılan bir çalışmada peri-operatif anafilaksinın en sık sebebinin %44 antibiyotikler (penisilin ve sefalosporinler başta olmak üzere) olduğu gösterilmiştir (53). Diğer taraftan Fransa ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda ise bu oran çok daha düşük bulunmuştur (%15 ve %8,6 sırasıyla) (54, 55). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada en sık peri-operatif anafilaksi sebebinin %58,2 oranında nöromusküler bloker ajanlara bağlı olduğu saptanmıştır (56). Lateks bazı çalışmalarda nöromusküler blokerlerden sonra en sık anafilaksi sebebi olarak belirtilirken bazı çalışmalarda ise daha nadir olduğu bildirilmiştir (57). Tek efektif tedavi seçeneğinin lateksiz ürünler kullanılmasının olduğu latekse bağlı anafilaksi sıklığını azaltabilmek için şüpheli ve riskli hastalarda, deri prik testi yapılmalı ya da spesifik IgE bakılmalıdır. Bu testlerin negatif olduğu durumlarda provokasyon yapılmalıdır (57).

Peri-operatif dönemde sıklıkla kullanılan opiyatlar direk mast hücre degranülasyonu yaparak nadiren de olsa anafilaksiye sebep olabilirler (57). Sentetik opiyatlar olan fentanil, remifentanil gibi ilaçlar IgE aracılı olduğu düşünülen mekanizma ile nadiren anafilaksiye sebep olmaktadır (57). Son yıllarda kullanımı giderek artan antiseptik klorheksidine bağlı IgE aracılı anafilaksi vakaları da bildirilmiştir (57). Hipnotik ajanlardan propofol ve tiopental ile anafilaksi nadiren görülürken hipnotik gazlar olan isoflouran ve ya sevoflouran ile bildirilmiş anafilaksi vakası yoktur (57).

### Radio Kontrast Maddeler (RKM)

Daha önceki dönemlerde RKM'lere bağlı ciddi reaksiyonlar görülmekteydi. Ancak iyonik olmayan, osmolaritesi düşük yeni ilaçların kullanılmaya başlanması ile sistemik reaksiyon sıklığı %12,4'den %0,04'lere kadar azalmıştır (58, 59).

Radio Kontrast Maddeler içerisinde anafilaksi %0,004-0,01 sıklığında olmak üzere en az gadolinyum bazlı olanlara karşı görülmek-

tedir (60, 61). Fatal anafilaksilerin %27'sinin RKM'lere bağlı olduğu bildirilmiştir (3). İyonik olmayan RKM'ler ile de fatal anafilaksi gelişebileceği unutulmamalıdır (62). RKM'ler ile olușan anafilaksiler hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmalar ile oluşabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar ile yapılan allerji deri testlerinin tanı değeri kısıtlıdır (63). İleri yaş ve daha önce fazla sayıda RKM maruziyetinin olması hipotansiyon ile seyreden ciddi sistemik reaksiyon riskini artırmaktadır (63).

## Sonuç

İlaça bağlı anafilaksi ölümlerine sonuçlanabilecek ciddi bir reaksiyondur. Hızlı tanı ve değerlendirme doğru tedavinin uygulanabilmesi ve ölümün önlenmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca tetikleyici ilacın belirlenmesi gelecekte tekrarlanabilecek ağır reaksiyonların engellenmesini sağlayacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author has no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

1. Simons FE. 9. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(2 Suppl): S402-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 434-4423. [\[CrossRef\]](#)
3. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1318-28. [\[CrossRef\]](#)
4. Solensky R. Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1442-2. [\[CrossRef\]](#)
5. Patel TK, Patel PB, Barvaliya MJ, Tripathi CB. Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review. Indian J Crit Care Med 2014; 18: 796-806. [\[CrossRef\]](#)
6. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 414-20. [\[CrossRef\]](#)
7. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. J Invest Allergol Clin Immunol 2014; 24: 40-8.
8. Jares JE, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Crus A, Gomez M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 780-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Civelek E, Erkoçoglu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, et al. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nationwide survey in Turkey. Asian Pac J Allergy Immunol 2017; 35: 212-9.
10. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 110: 96-100. [\[CrossRef\]](#)
11. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 281-7. [\[CrossRef\]](#)

12. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 461-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35: 303-19. [\[CrossRef\]](#)
14. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 31-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Granbenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1128-37. [\[CrossRef\]](#)
16. Jiang N, Yin J, Wen L, Li H. Characteristics of Anaphylaxis in 907 Chinese Patients Referred to a Tertiary Allergy Center: A Retrospective Study of 1,952 Episodes. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8: 353-61. [\[CrossRef\]](#)
17. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. Allergy 2015; 70: 1461-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug Hypersensitivity reactions: response patterns, Drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Invest Allergol Clin Immunol 2012; 22: 363-71.
19. Blanca-Lopez N, Andreu I, Jean MJT. Hypersensitivity reactions to quinolones. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 285-91. [\[CrossRef\]](#)
20. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, et al. Usefulness of in vivo and in vitro diagnostic tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to quinolones and in the evaluation of cross-reactivity: a comprehensive study including the latest quinolone gemifloxacin. Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 347-59. [\[CrossRef\]](#)
21. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA Jr. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1125-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1141-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long AA, Camargo CA Jr. Retrospective study of drug induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management and 1-year follow-up. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 46-51. [\[CrossRef\]](#)
24. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamin and tryptase levels in human anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 144-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Bertelsen K, Delgaard JB. Death due to penicillin. 16 Danish cases with autopsies. Nord Med 1965; 73: 173-7.
26. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ 1968; 38: 159-88.
27. Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. Allergy 2013; 68: 386-91. [\[CrossRef\]](#)
28. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. Allergy 2014; 69: 265-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. Pediatr Allergy Immunol 2016; 27: 736-42. [\[CrossRef\]](#)
30. Brockow K, Bonadonna P. Drug allergy in mast cell disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12: 354-60. [\[CrossRef\]](#)
31. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and the underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. Allergy 2013; 68: 1085-92. [\[CrossRef\]](#)

32. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2033-40. [\[CrossRef\]](#)
33. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 491-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Ramirez E, Cabanas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 344-52. [\[CrossRef\]](#)
35. Schyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 268-72. [\[CrossRef\]](#)
36. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Reider MJ, et al. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso Sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signals. *J Immunol* 2007; 178: 5533-42. [\[CrossRef\]](#)
37. Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-90. [\[CrossRef\]](#)
38. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Motob-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperatif anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 429-51. [\[CrossRef\]](#)
39. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik Immunoloji Derneği, İlaç Allerjileri Çalışma Grubu. İlaç alerjilerine genel bakış. In: Çelik GE editor. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım, ulusal rehber. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2014.p.1-10.
40. Sampson HA, Nunoz-Furlong A, Campbell RI, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 64-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 346-51. [\[CrossRef\]](#)
43. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American collage of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73. [\[CrossRef\]](#)
44. Alrasbi M, Sheikh A. Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy* 2007; 62: 838-41. [\[CrossRef\]](#)
45. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1205-11. [\[CrossRef\]](#)
47. Kim YS, Kim JH, Jang YS, Choi JH, Park S, Hwang YI, et al. The basophil activation test is safe and useful for confirming drug-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8: 541-4. [\[CrossRef\]](#)
48. Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long A, Banerji A. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 41: 768-74. [\[CrossRef\]](#)
49. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1679-89. [\[CrossRef\]](#)
50. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1004-13. [\[CrossRef\]](#)
51. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-62. [\[CrossRef\]](#)
52. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernandez E, Canada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 350-6.
53. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45. [\[CrossRef\]](#)
54. Chong YY, Caballero MR, Lukawska J, Dugue P. Anaphylaxis during general anaesthesia: one-year survey from a British allergy clinic. *Singapore Med J* 2008; 49: 483-7.
55. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45. [\[CrossRef\]](#)
56. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 647-58. [\[CrossRef\]](#)
57. Grosman N. Histamine release from isolated rat mast cells: effect of morphine and related drugs and their interaction with compound 48/80. *Agents Actions* 1981; 11: 196-203. [\[CrossRef\]](#)
58. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW, Park CM, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One* 2014; 9: e100154. [\[CrossRef\]](#)
59. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-8. [\[CrossRef\]](#)
60. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79: 368-71. [\[CrossRef\]](#)
61. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012; 264: 414-22. [\[CrossRef\]](#)
62. Palmiere C, Reggiani Bonetti L. Risk factors in fatal cases of anaphylaxis due to contrast media: a forensic evaluation. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 280-8. [\[CrossRef\]](#)
63. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013; 68: 1203-6. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Demir S. Drug-Induced Anaphylaxis with Various Aspects. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 202-7.



# Diet, Bariatric Surgery and Gut Microbiota

## Diyet, Bariatrik Cerrahi ve Bağırsak Mikrobiyotası

Aslıhan Özdemir, Zehra Büyüktuncer

Gut microbiota that composed of microorganisms and defined as a complex ecosystem, functions as an organ is affected by several factors including mode of delivery, breastfeeding, antibiotics use, and host environment. Gut microbiota plays a substantial role in food digestion and regulates intestinal structure and functions. There is a strong interaction between food intake and gut microbiota. Recent studies have shown an association between gut microbiota and obesity. Different metabolic pathways underlying effects of microbiota alterations on the incidence of obesity have been suggested. Some of these include the production of short-chain fatty acids through increased dietary polysaccharide levels, gene regulation increasing adipose tissue storage, and inflammation. Studies of the association between obesity and microbiota have indicated that the Firmicutes/Bacteroidetes ratio is higher in obese individuals than in individuals with normal weight. Moreover, as the genetic diversity of gut microbiota decreases, adiposity, insulin resistance, and inflammation increase. Lifestyle (diet and physical activity) changes are among the important approaches to treat obesity; however, bariatric surgery can be performed in individuals with a body mass index of  $>40 \text{ kg/m}^2$  and/or those with comorbidities. Weight loss after bariatric surgery can increase gut microbial diversity. Soon after bariatric surgery (before weight loss), improvements in biomarkers related to type 2 diabetes have been observed. These findings indicate the presence of mechanisms underlying the success of bariatric surgery beyond weight loss. After bariatric surgery, decrease in Firmicutes and increase in Bacteroidetes in the gut have been reported.

**Keywords:** Microbiota, obesity, bariatric surgery

Mikroorganizmalardan oluşan ve bir organ gibi işlev gören kompleks bir ekosistem olarak tanımlanan bağırsak mikrobiyotası doğum şekli, anne sütü alımı, antibiyotik kullanımı ve yaşanan çevre gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının intestinal yapı ve fonksiyonu düzenleyen işlevlerinin yanında besinlerin sindiriminde de önemli rolü bulunmaktadır. Besin alımı ve bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı güçlü bir etkileşim vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasında da etkileşim olduğunu göstermektedir. Mikrobiyotadaki değişikliklerin obezite gelişimi üzerine etkileri ile ilgili farklı metabolik yollar bildirilmiştir. Bunlar: diyet polisakaritlerinin işleme kapasitesinin artması yoluyla kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumu, adipoz doku depolarını artıran gen regülasyonları ve inflamasyon üzerine etkileridir. Obezite ve mikrobiyota ilişkisini araştıran çalışmaların büyük kısmında obez bireylerin bağırsaklarında Firmicutes/Bacteroidetes oranının normal ağırlıklı bireylerdeki göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki gen çeşitliliği azaldıkça adipozite, insülin direnci ve inflamasyonda artış görülmektedir. Obezitenin tedavi yöntemleri arasında yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve fiziksel aktivite) büyük yer kaplamakla birlikte beden kütle indeksi  $>40 \text{ kg/m}^2$  olan ve/veya komorbiditeleri olan bireylerde bariatrik cerrahi yöntemleri uygulanabilmektedir. Bariatrik cerrahi uygulamasının ardından yaşanan ağırlık kayıpları da bakteriyel çeşitliliği arttırmaktadır. Bariatrik cerrahiden sonraki birkaç gün içinde (vücut ağırlığında kayıp olmadan önce) tip 2 diyabet ile ilgili belirtilerde iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar da bariatrik cerrahinin başarılı sonuçlarında ağırlık kaybından öte mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda bariatrik cerrahi sonrası bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes oranında azalma, Bacteroidetes oranında ise artış olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota, obezite, bariatrik cerrahi

## Introduction

Gut microbiota (bacteria, fungi, viruses, etc.) is a complex ecosystem, which functions as an organ. The colonization in the intestine begins in the womb and the infants' rate of being exposed to bacteria rises within a first few days of life (1). Affected by a great number of factors, such as the mode of delivery, mother's microbiota, intake of breast milk, environmental exposure to bacteria, early use of antibiotics (2), microbiota becomes more stable after 2-3 years of age; however, it continues to develop during adulthood (3).

Microbiota has many important roles, such as helping the digestion of complex nutritional components, amino acid synthesis, and bile acid biotransformation, forming a barrier against pathogenic microorganisms. In addition, it is involved in regulating intestinal structure and histological functions (4). The number of bacteria in the gastrointestinal tract is higher than that in all cells found in the human body, and the bacterial genome is 100 times greater than the human genome (5). Therefore, a human that has both genomes is called "super organism" (6).

Microbiota varies throughout the gastrointestinal tract in terms of types and number of bacteria (7). The greatest diversity and number of bacteria are found in the colon. The colonic microbiota

Department of Nutrition and Dietetics, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Address for Correspondence/

Yazışma Adresi:

Aslıhan Özdemir

E-mail: dytaslihandemir@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 08.05.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 25.09.2017

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

includes hundreds of bacterial types and thousands of subtypes (nearly  $10^{11}$  cell/g). The pH is partly acidic in the proximal colon due to bacterial fermentation, and it tends to change toward neutral following secretion by the host and water absorption. Colonic physiology turns intestinal matter into appropriate bacterial habitats (8). Despite the diversity of types and numbers of bacteria, fecal microbiota is considered as the reflection of colon microbiota. Gut microbiota mainly constitutes seven different enterotypes: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Acidobacteria, and Actinobacteria. The most dominant enterotypes include Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, and Proteobacteria. The existence of them and that of other groups differs depending on the factors such as age, diet and stress (9). Of the gut microbiota, 90% of them consists of gram-negative Bacteroidetes and gram-positive Firmicutes (10).

### Diet and gut microbiota

It is known that there is a strong interaction between food intake and microbiota composition (11). Enterotypes are influenced by dietary habits. Each enterotype comprises dominant bacterial types, which have the ability to derive energy from different types of food. In a study in which mice were fed with a high-fat diet, the number of Bacteroidetes in mice gut microbiota was reported to increase regardless of changes in body weights (12). In a study carried out on humans by means of food consumption frequency survey, it was demonstrated that Bacteroides (enterotype 1) was demonstrated to be related to the consumption of animal-based proteins and saturated fats in the long-term, whereas Prevotella (enterotype 2) was related to with carbohydrate-based diet. This study indicated that diet modifications might lead to changes in microbiota. And it shows that dietary habits and/or short-term nutrition limitations are needed to be considered as a significant parameter in the relationship between body-mass index (BMI) and microbiota composition (13).

In a study conducted by Walker et al. (14), a diet was applied to 14 mildly overweight/obese patients with metabolic syndrome and they were monitored for 10 weeks. In the first seven weeks of the study, the participants were given diets with stable energy according to their resting energy rate and during the last three weeks, they were divided into three groups where three diets were applied, one included high-resistance starch, second was high in non-starch polysaccharides (NSP) diet, and the other one was weight-reducing diet with high protein. Participants' microbiotas changed (regardless of weight loss) occurred in the during the study. These changes were seen in specific bacteria known to play a role in the digestion of carbonhydrates such as Roseburia and *Eubacterium rectale* not at a level of enterotype but taxa. Main bacterial groups of gut microbiota are presented in Figure 1 (15).

### Obesity and gut M-microbiota

Obesity is characterized by excess fat mass in the body, which causes negative effects on the health. It is regarded as a risk factor for cardiovascular diseases, hypertension, type 2 diabetes, metabolic syndromes, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and certain cancer types, such as colon cancer (16). Having reached to alarming levels particularly in countries with western pattern diet and sedentary lifestyle, obesity prevalence has risen rapidly in the last two or three decades all over the world (17). Some of the causes that might lead to obesity include lifestyle habits, exposure to toxic substances, genetic/epigenetic factors, and hormones (18). Recent

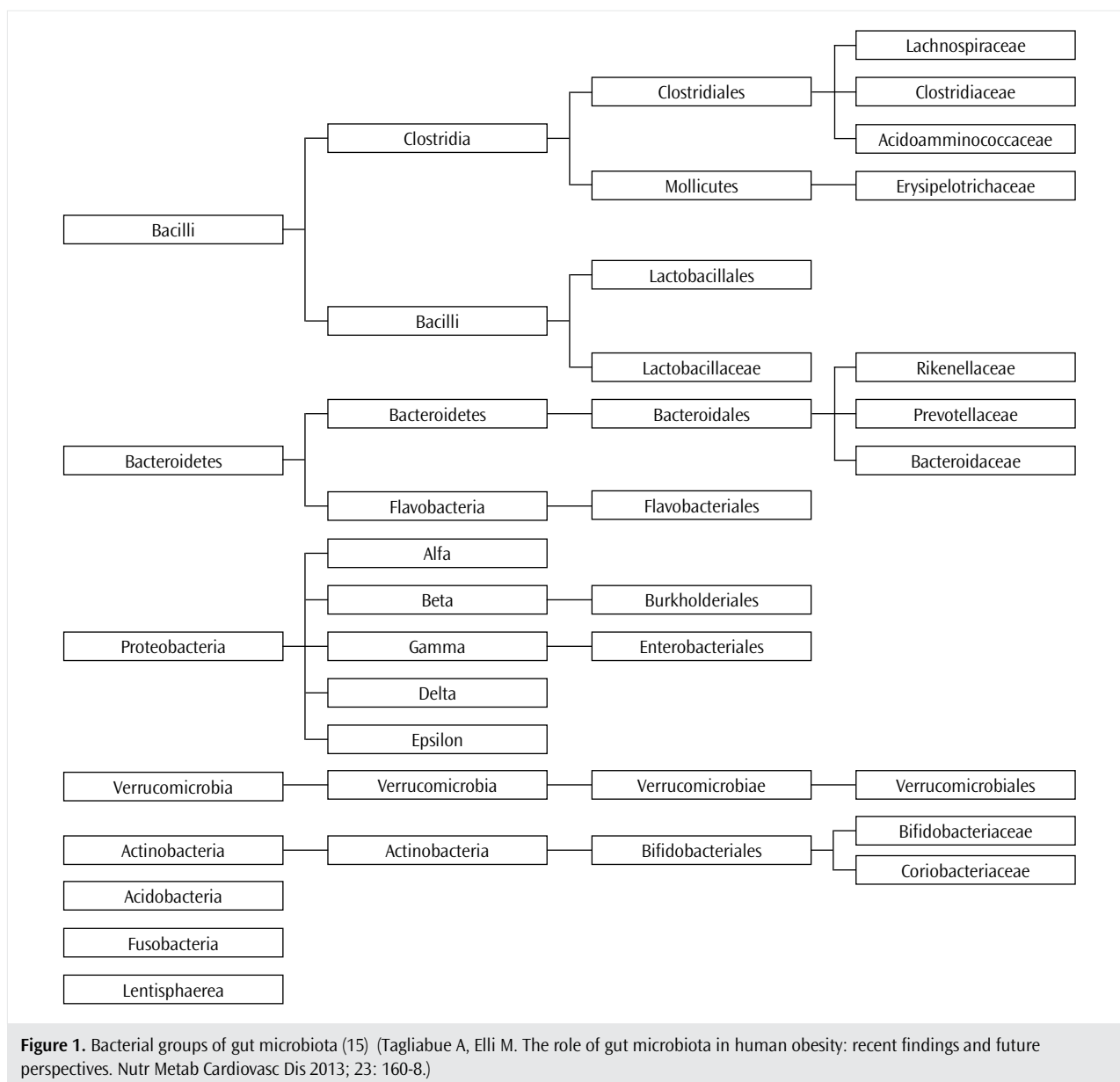
studies have indicated that gut microbiota plays role not only in the development of obesity but also in the pathophysiology of complications that cause obesity to be complex and chronic (19, 20).

In the studies on mice that showed the microbiota's role in weight control, germ-free mice, when compared to normal mice, was seen to have less adiposity despite the higher level of food consumption. These results remark the role of microbiota in energy stores (21, 22). Moreover, the fact that microbiota influences obesity development was associated with the role of gut microbiota in energy regulation and the increase in the capacity of processing indigestible diet polysaccharides (6, 21). This ensures the absorption of short-chain fatty acids from the intestine (23). Microbiota also has an impact on gene regulation in order to ensure the rise in adipose tissue stores (24).

High Firmicutes/Bacteroidetes ratio were found in the case of obesity regardless of food consumption in many studies investigating the association between obesity and microbiota (25, 26). In a study conducted with obese and normal-weight participants, 12 obese and 3 normal-weight participants' gut microbiotas were compared, and it was shown that obese participants had a distinctively low level of Bacteroidetes and high level of Firmicutes compared with lean participants (27). Even though the number of participants were limited in this study, similar results were found in two extensive studies carried out on both mice and humans (25, 26). However, in another study, no difference was found in regard to the level of Bacteroidetes between obese and nonobese individuals (28). Likewise, in a study by Jumpertz et al. (29), at different BMI levels, 3 dominant types (Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacteria) were found at similar levels in the intestine. These contradictions between the studies indicate that microbiota can vary at the level of types between populations (30). Bacterial diversity can show a great difference between the people living in different countries. In the societies like the U.S. where obesity and obesity-driven diseases are common, the diversity and richness of gut microbiota are lower in comparison with Malawi and Amerindian societies (societies that live in Central and Southern America) (31). Similarly, children in the rural areas of Africa were found to have more microbiota diversity and richness in comparison with the children in eastern Europe (32). These findings are consistent with study results showing that obesity is related to the lower bacterial diversity in mice (22) and humans (26). Weight loss after bariatric surgery for the treatment of morbid obesity increases bacterial diversity (33).

Obesity is known to have a relation with the changes in gut microbiota, yet no definite explanation can be made as to how microbiota affects obesity pathology and whether the changes in microbiota are the cause or the result of obesity. Although there is no consensus on a specific gut microbiota pattern in obesity etiology, it is known that the microbiota changes in the intestine play a part in obesity and insulin resistance development. The contradictory results in this area make it difficult to find the most suitable bacteria as disease biomarkers. The most important mechanisms that explain the impacts of microbiota on obesity are the provision of additional energy acquire from digested foods and impacts on inflammation (34).

Humans do not have an enzyme to ferment cellulose or other complex carbohydrates. However, the gut microbiota has an ability to ferment these molecules in the gastrointestinal tract. Released



monosaccharides are either absorbed or metabolized into short-chain fatty acids, and these substances are transferred to the liver or transformed into triglycerides. These *de novo* synthesized lipids are then stored in adiposities through a pathway involving fasting-induced adipose factor (FIAF). The fasting-induced adipose factor is a lipoprotein lipase (LPL) inhibitor (35). Suppressing FIAF in intestinal epithelium leads to rise in LPL activity (24). Furthermore, absorption of released monosaccharides increases hepatic lipogenesis via carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element-binding protein type-1 (SREBP-1) activation (24, 36).

Microbiota also plays an important part in spending the energy acquired from the diet. It is seen that the microbiota in obese individuals inhibits fatty acid oxidation with certain mechanisms. These mechanisms are as follows: (i) FIAF suppression induces peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1) and other genes in fatty acid oxidation and (ii) a decline in adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) in muscle and kidney causes a decline in phosphorylation of Acetyl-CoA carboxylase (ACC) and an increase in malonyl-CoA

generation leads to a decrease in Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT-1) inhibition and mitochondrial fatty acid oxidation (37).

Obesity is associated with chronic low inflammation. In the case of obesity, adipocytes and infiltrated macrophages in adipose tissue release inflammatory cytokines (38). This low-grade systemic inflammation causes the translocation of bacterial LPSs from the intestinal lumen into the circulation. Two- to three-fold increase in plasma LPS (metabolic endotoxemia) (39) is found in the pathology of many chronic diseases, such as obesity, insulin resistance, diabetes, and atherosclerosis. A high-fat diet may lead to metabolic endotoxemia or make this situation worse. Intestinal permeability may raise LPS translocation following changes in the composition of intestinal microbes that regulate local inflammation in intestinal wall or mucosal structure. Intestinal permeability is also related to the limited number of Bifidobacterium in the intestine (40).

#### Bariatric surgery and gut microbiota

Obesity is a worldwide concern owing to the rapid rise in its prevalence and its association with certain diseases that affect the qual-

ity of life and survival (41). Treatments, such as diet and physical activity, during the treatments of morbid obesity can be insufficient in the long-term (42) in terms of weight loss (43). Those whose BMI is over 40 kg/m<sup>2</sup> or those whose BMI is over 35 kg/m<sup>2</sup> and who also have comorbidities and patients who have tried to lose weight with non-surgical procedures, yet failed can make a decision of bariatric surgery in order to reach their weight goal. Bariatric surgery is a method that ensures a great amount of weight loss (41). Different surgical procedures can be named in two main categories: completely restrictive method (laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) and sleeve gastrectomy) and both restrictive and malabsorptive method (roux-en-Y gastric bypass (RYGB)) (44).

Roux-en-Y gastric bypass is a hybrid technic that includes both restrictive and malabsorptive mechanisms. The procedure aims to create a small gastric pouch (15-20 mL) and to bypass duodenum and proximal intestine. The gastric pouch is connected to jejunum via a narrow roux-en-Y gastrojejunal anastomosis. In order to ensure the continuity of the intestine, generally 75-100 cm anastomosis is performed on gastrojejunostomy between the biliopancreatic limb and alimentary limb. Sleeve gastrectomy is based on the 2-8 cm resection of the main part of the stomach's fundus and corpus (45).

In addition to ensuring weight loss, bariatric surgery ameliorates metabolic health. Thus, "metabolic surgery" has been considered a more appropriate term recently (46). There are numerous results showing that most gastrointestinal operations designed primarily for weight loss heal or eliminate type 2 diabetes (47). Bariatric/metabolic surgery has been found more efficient than traditional medical treatments in terms of healing type 2 diabetes in many randomized or non-randomized controlled study (48, 49). Within a few days after the surgery, long before the weight loss, rapid recoveries in the levels of blood glucose show that other mechanisms beyond weight loss cause these changes (50).

According to the relationship that is known between the microbiota and adiposity both in humans and mice (26), the microbial community is a factor that ensures the success in surgery-based weight loss. In order to determine the enteric microbes' roles in this procedure, researchers defined the intestinal microbiota in humans who went through bariatric surgery and in mouse and rat models subjected to the same procedure (51).

Patients with a history of bariatric surgery, the data related to gut microbiota composition is limited. However, certain studies paved the way for advanced researches on enteric microbes' impact on surgery-related weight loss. The first study that used molecular microbiology technics for the purpose of investigating the impact of bariatric surgery on gut microbiota was performed by Zhang et al. (52) in 2009. In this study, faecal samples were taken from three normal weight individuals, three morbid obese individuals and three individuals with bariatric surgery history, then the microbiota was studied. An average of 40 kg weight loss was seen in the group with bariatric surgery history. This study indicated that obesity and gastric bypass affected the gut microbiota composition for certain. When the microbiota compositions were summarized by taxonomic classification, Gammaproteobacteria rose while Clostridia declined in the group with bariatric surgery history. Additionally, Verrucomicrobia was found in great numbers in the group of obese and normal weight individuals while it was found rarely in the group with

bariatric surgery history. Post-operative microbiota is richer than *Enterobacteriaceae*, *Fusobacteriaceae* and *Akkermansia*. Besides, it is seen that *Firmicutes* is dominant in normal weight and obese individuals and it declines after surgery. This study showed that gut microbiota was distinctly different between the normal weight, obese and post-operative groups. One of the most notable results of this study is that Archaea bacteria which use H<sub>2</sub> are only seen in obese individuals, not in lean or post-operative group. Archaea bacteria generate energy from indigested polysaccharides.

In another study, Firmicutes and Bacteroidetes were found in smaller amount after surgery (53). As for the study performed by Furet et al. (54), the gut microbiota of 13 normal weight and 30 obese individuals (7 of them have type 2 DM) in the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month both at the beginning and after the operation. In the beginning (pre-operation), Bacteroides and Prevotella bacteria were found distinctively less in obese individuals in comparison with thin individuals. In addition, *Faecalibacterium prausnitzii* is lower in number in diabetic obese individuals when compared to lean controls and to obese patients without diabetes. After bariatric surgery, in all individuals, Bacteroides/Prevotella population approximated the level in lean individuals in the 3<sup>rd</sup> month and it was seen stable in the 6<sup>th</sup> month after surgery. It was also reported in the results of the same study that post-operative *Faecalibacterium prausnitzii* levels increased. *Escherichia coli* levels distinctively rose in the post-operative 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month when compared to the samples and lean controls in the beginning. Since it is a member of *E.coli*, Gammaproteobacteria class, this result is coherent with the observations of Zhang et al. (52). As for *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* levels, they distinctively declined in the post-operative 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month in comparison with the beginning. *Faecalibacterium prausnitzii* levels in diabetic obese individuals increased in the post-operative 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month in comparison with these individuals' samples at the beginning. *Faecalibacterium prausnitzii* is negatively correlated with serum concentrations of inflammatory markers (e.g. hs-CRP and IL-6). This observation bears out the idea that *F. prausnitzii* plays an anti-inflammatory role in inflammatory intestinal diseases (55).

Despite the fact that 50% of the characteristics related to gut microbiota components and obesity depend on energy intake, certain bacteria types, such as *Faecalibacterium prausnitzii*, are directly related to certain diseases, such as low-grade inflammation, obesity, and type 2 diabetes, regardless of energy intake. This situation emphasizes that response to surgical intervention depends on pre-operative characteristics and greatly varies among individuals (56).

Differences seen between the studies might be related to the number of patients in the study, metabolic phenotype (the degree of obesity and/or type 2 DM) and/or technology differences. Apart from that, it is not precisely known whether bacteria modifications are relevant to food intake and digestion or surgical procedure differences. It is known that changes in certain bacteria groups are highly affected from food intake, yet it needs to be explained if energy restriction or surgery-based modifications play a specific role in changes seen in gut microbiota after bariatric surgery based weight loss (54).

Gut microbiota can transform into metabolic phenotypes. Liou et al. (57) transferred gut microbiota from RYGB-operated mice into normal mice. It was observed that this transfer resulted in weight

loss and decrease in fat mass in receiving animals. This indicates that changes in postoperative gut microbiota led to weight loss. However, it was also shown that changes in gut microbial composition post RYGB had important impacts on metabolism. Decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio and increase in Proteobacteria (52, 53) were also reported. These changes can be partially explained by changes in diet (58). A complex relationship is also observed between gut microbiota and bile acids. High levels of free bile acid in the lower parts of the intestine create an environment that ensures the growth of Proteobacteria, which decrease in secondary bile acids, thereby increasing levels of serum primary bile acids (59). Taken together, these data indicate that changes in intestinal anatomy, gut microbiota, and bile acid levels have curative effects on systemic metabolism through complex mechanisms (60).

## Discussion and Conclusion

An interaction is known to exist between gut microbiota and obesity which occurs a result of certain genetic, environmental, socioeconomic and dietary factors. In comparison with lean individuals, obese individuals have different intestinal microbiota. Particularly, Firmicutes bacteria group/Bacteroidetes group rate is higher in obese individuals. Although bariatric surgery, a method to treat morbid obesity, is known to both promote weight loss by affecting microbiota and have curative impacts on metabolic health, comprehensive studies are still needed in this field.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - A.Ö., Z.H.; Design - A.Ö., Z.H.; Supervision - A.Ö., Z.H.; Analysis and/or Interpretation - A.Ö., Z.H.; Literature Search - A.Ö., Z.H.; Writing Manuscript - A.Ö., Z.H.; Critical Review - A.Ö., Z.H.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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.Ö., Z.H.; Tasarım - A.Ö., Z.H.; Denetleme - A.Ö., Z.H.; Analiz ve/veya Yorum - A.Ö., Z.H.; Literatür taraması - A.Ö., Z.H.; Yazıyı Yazan - A.Ö., Z.H.; Eleştirel İnceleme - A.Ö., Z.H.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

## References

- Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes* 2012; 3: 203-20. [\[CrossRef\]](#)
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177. [\[CrossRef\]](#)
- Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol* 2011; 13: 3088-102. [\[CrossRef\]](#)
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1262-7. [\[CrossRef\]](#)
- Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol hepatol (NY)* 2013; 9: 560-9.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9. [\[CrossRef\]](#)
- Harrell L, Wang Y, Antonopoulos D, Young V, Lichtenstein L, Huang Y, et al. Standard colonic lavage alters the natural state of mucosal-associated microbiota in the human colon. *PLoS One* 2012; 7: e32545. [\[CrossRef\]](#)
- Walker AW, Duncan SH, Leitch ECM, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 3692-700. [\[CrossRef\]](#)
- Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013; 29: 51-8. [\[CrossRef\]](#)
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121: 2126-32. [\[CrossRef\]](#)
- Büyüktuncer Demirel Z, Gökmen Özel H, Akyol A. Dietary Approaches in the Modification of Microflora. IXth International Nutrition & Dietetics Congress; 2014 April 2-5; Ankara, Turkey. Ankara Abstract Book: 2014.p.52-3.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 738-47. [\[CrossRef\]](#)
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-8. [\[CrossRef\]](#)
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011; 5: 220-30. [\[CrossRef\]](#)
- Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 160-8. [\[CrossRef\]](#)
- Tuohy KM, Scott KP. The Microbiota of the Human Gastrointestinal Tract: A Molecular View. *Diet-Microbe Interactions in the Gut: Effects on Human Health and Disease*. 2015; 1-15.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama* 2010; 303: 235-41. [\[CrossRef\]](#)
- Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2006; 2: e188. [\[CrossRef\]](#)
- Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-85. [\[CrossRef\]](#)
- Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Bergé M, Cenac C, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012; 61: 543-53. [\[CrossRef\]](#)
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31. [\[CrossRef\]](#)
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-23. [\[CrossRef\]](#)
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-64. [\[CrossRef\]](#)
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-23. [\[CrossRef\]](#)
- Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One* 2009; 4: e7125. [\[CrossRef\]](#)
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JL. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14. [\[CrossRef\]](#)
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3. [\[CrossRef\]](#)

28. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American J Clin Nutr* 2011; 94: 58-65. [\[CrossRef\]](#)
30. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012; 2012: 879151.
31. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7. [\[CrossRef\]](#)
32. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Kong L-C, Tap J, Aron-Wisniewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *American J Clin Nutr* 2013; 98: 16-24. [\[CrossRef\]](#)
34. Villanueva-Millán M, Pérez-Matute P, Oteo J. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem* 2015; 71: 509-25. [\[CrossRef\]](#)
35. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 979-84. [\[CrossRef\]](#)
36. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59: 154-60. [\[CrossRef\]](#)
37. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003; 24: 78-90. [\[CrossRef\]](#)
38. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72. [\[CrossRef\]](#)
40. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-103. [\[CrossRef\]](#)
41. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37. [\[CrossRef\]](#)
42. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 222S-5S. [\[CrossRef\]](#)
43. Astrup A, Dyerberg J, Sellick M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 2008; 9(Suppl 1): 48-52. [\[CrossRef\]](#)
44. Aron-Wisniewsky J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 590-8. [\[CrossRef\]](#)
45. Gass M, Beglinger C, Peterli R. Metabolic surgery-principles and current concepts. *Langenbeck's Arch Surg* 2011; 396: 949-72. [\[CrossRef\]](#)
46. Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 369. [\[CrossRef\]](#)
47. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010; 61: 393-411. [\[CrossRef\]](#)
48. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-76. [\[CrossRef\]](#)
49. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surgery* 2015; 261: 421-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Knop FK, Taylor R. Mechanism of metabolic advantages after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S287-91. [\[CrossRef\]](#)
51. Peat CM, Kleiman SC, Bulik CM, Carroll IM. The intestinal microbiome in bariatric surgery patients. *Eur Eat Disord Rev* 2015; 23: 496-503. [\[CrossRef\]](#)
52. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2365-70. [\[CrossRef\]](#)
53. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 514-22. [\[CrossRef\]](#)
54. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-57. [\[CrossRef\]](#)
55. Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, et al. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1913-22. [\[CrossRef\]](#)
56. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65. [\[CrossRef\]](#)
57. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 178ra41. [\[CrossRef\]](#)
58. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63. [\[CrossRef\]](#)
59. Vrieze A, Out C, Fuentes S, Jonker L, Reuling I, Kootte RS, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol* 2014; 60: 824-31. [\[CrossRef\]](#)
60. Cătoi AF, Părvu A, Mureșan A, Busetto L. Metabolic Mechanisms in Obesity and Type 2 Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery. *Obes Facts* 2015; 8: 350-63. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Özdemir A, Büyüktuncer Z. Diet, Bariatric Surgery and Gut Microbiota. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 208-13.



# Kronik Serebrospinal Venöz Yetmezlik ve Multipl Skleroz

## Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis

Kadihan Yalçın Şafak

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemi'nin(MSS) demiyelinizasyonuna neden olan, patogenezi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. MS hastalığının nedeni tam olarak bilinmemesi de, genellikle immünolojik kökenli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda ekstrakraniyal venöz tıkanıklığın ve kronik serebrospinal venöz yetmezliğin, MS patogenezinde ve/veya onunla ilişkili klinik belirtilerin birçoğunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar kronik serebrospinal venöz yetmezlik tedavisi için; jugüler ve azygos ven anjiyoplastisini de içeren, 'liberasyon tedavisi' adını verdikleri bir yöntemi önermişlerdir. Serebral venöz sistem bozuklukları, Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonans (MR) venografi gibi invaziv olmayan radyolojik yöntemler ve kateter venografi ve intravenöz ultrasonografi (IVUSG) gibi doğrudan invaziv radyolojik yöntemlerle teşhis edilebilir. Bununla birlikte, MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştırarak çalışmaların sonucu genellikle birbiri ile çelişmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral venler, venöz yetmezlik, liberasyon tedavisi, multipl skleroz

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of unknown pathogenesis that causes demyelination of the central nervous system. Its cause currently remains unclear, but the underlying etiology is generally considered to be immunologically based. However, some investigations have reported that extracranial venous obstruction and termed chronic cerebrospinal venous insufficiency may have a role in the pathogenesis of MS or in many of its associated clinical manifestations. According to these hypotheses, investigators suggested a method named "liberation therapy" for treating chronic cerebrospinal venous insufficiency including that in jugular and azygos vein angioplasty. Cerebral venous system disorders may be confirmed by non-invasive radiological methods, such as Doppler ultrasonography and magnetic resonance venography, and direct invasive radiological methods, such as catheter venography and intravascular ultrasound. However, the results of the reports in the literature about the frequency and role of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS patients are very conflicting and contradictory.

**Keywords:** Cerebral veins, venous insufficiency, liberation therapy, multiple sclerosis

### Giriş

Multipl Skleroz (MS); merkezi sinir sistemi'nin (MSS) demiyelinizasyonuna neden olan, patogenezi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Multipl Skleroz hastalığının nedeni tam olarak bilinmemesi de, genellikle immünolojik kökenli olduğu düşünülmektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin yanı sıra bulaşıcı hastalıklarında MS patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Literatürde bazı araştırmalarda ekstrakraniyal venöz tıkanıklığın ve kronik serebrospinal venöz yetmezliğin, MS patogenezinde ve/veya onunla ilişkili klinik belirtilerin bir çoğunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (2). Aslında serebral venöz sistem ile MS hastalığı arasındaki ilişki literatürde ilk olarak 1863 yılında, bir patoloğ tarafından tanımlanmıştır.

Söz konusu araştırmacı beyinde demiyelinizan lezyonların merkezinde kalınlaşmış duvarları bulunan, tıkanmış venöz yapıların varlığını tespit etmiştir (3). 1939 yılında Tracy Jackson Putnam, küçük vasküler yapıların tıkanmasına bağlı olarak serebral parankimde yerel bir enflamasyonun gelişebileceğini ve bu durumun da demiyelinizan lezyonların oluşumunu uyarabileceğini bildirmiştir (4). 1965 yılında Torben Fog isimli araştırmacı, demiyelinizan lezyonların yayılma merkezi olan, merkezi veya ana damarlar olarak adlandırılan damarları tanımlamıştır (5). Bin dokuz yüz seksen altı yılında, Frans Alfons Schilling, MS hastalığının patogenezinde muhtemel bir etmen olan venöz reflü hipotezini öne sürmüştür (6). 2006 yılında İtalyan vasküler cerrah Paolo Zamboni, serebrospinal bölgede venöz reflüye neden olan ve MS hastalığının etyopatogenezinde rol oynayabilecek internal juguler ven veya azygos damarda stenoz, obstrüksiyon ve/veya bozulmuş venöz kapak işlevi gibi çok sayıda ekstrakraniyal anomaliden bahsetmiştir.

Intrakraniyal venöz yetmezlikten dolayı oluşan intravenöz basınç artışı kan-beyin bariyerinin bozulmasına, demirin perivenöz alanlarda lokal birikimine ve MSS'de enflamasyon ve demiyelinizan lezyonların oluşmasına neden olur. Araştırmacılar bu durumu kronik serebrospinal venöz yetmezlik olarak adlandırmışlardır (7). 2011 yılında Zivadinov ve ark. (8) diğer araştırmacılardan farklı bir hipotez ortaya sürmüştür. Söz konusu araştırmacılar, kronik venöz yetmezliği MS

ORCID ID of the author: K.Y.Ş. 0000-0003-2645-7829.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kartal  
Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Yazışma Adresi/**  
**Address for Correspondence:**  
Kadihan Yalçın Şafak  
E-mail: drkadihan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2017

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

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

hastalığının nedeni olmaktan ziyade MS hastalığının sonucu olarak ortaya çıkan bir klinik durum olarak belirtmişlerdir. Ancak, literatürde MS hastalarında kronik serebral venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştıran çalışmaların sonuçları, oldukça çelişkili ve karmaşıktır. Sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda, MS hastaları arasında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığı, % 0'dan, %100'e kadar değişiklik göstermiştir (9-11). Baracchini ve ark. (12) sadece klinik izole sendromlu MS hastalarını incelemiş ve çalışmaya katılan olguların %84'ünde normal doppler ultrasonografi sonuçları bildirmiştir. Traboulsee ve ark. (13) kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansının MS'li hastalarda (%44) ve sağlıklı kontrollerde (%45) benzer olduğunu ortaya koymuştur. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasındaki ilişkiyi araştıran en kapsamlı çalışma Comi ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Otuz beş merkezden 1874 denekle yapılan doppler ultrasonografi çalışmasının sonuçlarına göre, kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansı hem MS hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde çok düşük oranlarda bulunmuştur (MS hastalarında %3 ve sağlıklı kontrollerde %2).

#### Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve görüntüleme yöntemleri

Serebral venöz sistem bozuklukları doppler ultrasonografi ve MR venografi gibi invaziv olmayan radyolojik yöntemler ve kateter venografi ve IVUSG gibi doğrudan invaziv radyolojik yöntemlerle teşhis edilebilir (15).

#### Doppler ultrasonografi

Paolo Zamboni ve ark. (16) kronik serebrospinal venöz yetmezlik teşhisini, transkraniyal ve ekstrakraniyal doppler ultrasonografi yöntemleri ile tanımlamışlardır. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik teşhisi için, Zamboni ve ark. (16) tanı ölçütlerini karşılayan, hem venöz kan akımını hem de anatomisini inceleyen, beş ultrason parametresinin değerlendirmesi gerekmektedir. Bu beş ultrason parametresi sırasıyla şöyledir;

- 1) İnternal juguler venlerde veya vertebral venlerde, sırtüstü veya oturur pozisyonda, Valsalva manevrası olmadan alınan, 0.88 saniyeden fazla süren reflü akım,
- 2) Derin serebral venlerin en az birinde ters akım görülmesi,
- 3) Yüksek çözünürlüklü B-mod görüntülemeye tespit edilen internal juguler ven darlığı,
- 4) İnternal juguler venlerde ve/veya vertebral venlerde doppler ultrasonografi ile akım saptanmaması ve,
- 5) Ana serebral venöz çıkış yolunda tersinir postüral kontrol (internal juguler venler).

Kronik serebrospinal venöz yetmezlik tanısı; bir hastada, beş tanı parametresinden en az ikisi varsa konulabilir. Kendi hipotezlerine dayanarak Zamboni ve ark. (16) kronik serebrospinal venöz yetmezlik tedavisi için jugüler ve azigos ven anjiyoplastisini de içeren, 'liberasyon tedavisi' adını verdikleri bir yöntemi önermişlerdir. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ile MS hastalığı arasındaki ilişki Al-Omari ve Rousan (17) ve Zaniewski ve ark.'nın (18) son yıllarda MS hastalarına liberasyon tedavisi'ni önermeleri ile yeniden gündeme gelmiştir. Makalenin başında da belirttiğimiz gibi, MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştıran çalışmaların sonucu genellikle birbiri ile çelişmektedir. Zamboni ve ark. (16) kriterlerini ya da diğer kriterleri (farklı modifiye edilmiş ultrasonografik parametreler) kullanarak MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansını araştıran çalışmaların sonucu oldukça karmaşık ve çelişkilidir. % 100 (17) ilişki saptay-

an araştırmacılar olduğu gibi %90 (18), %70-%80 (19), %40-%60 (12), %10-%30 (20), %5 (21), ve hatta %0 (9, 10) ilişki saptadığını belirten araştırmacılar da mevcuttur. Bunun yanı sıra MS'li olgularla sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştıran bir dizi çalışma, her iki grupta da kronik serebrospinal venöz yetmezliğin aynı prevalansta olduğunu ortaya koymuştur (14, 22-24). Öte yandan, makalenin başında da belirttiğimiz gibi literatürdeki bazı çalışmalarda MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (17-19). Çalışmaların az sayıda birey içermesi, farklı hasta yaşları ve MS hastalığının klinik özelliklerinin de elde edilen bu farklı sonuçlardan kısmen sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma sonuçları arasındaki büyük farklılıklar, diğer faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Farklı araştırmacılar tarafından, farklı çalışmalarda, farklı ultrason yöntemlerinin kullanılmış olması da literatürdeki çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı olmasını açıklayabilir. Araştırmacılar, internal juguler veni farklı seviyelerde değerlendirmişlerdir, normal ve anormal venlerde farklı tanımlar kullanmışlardır, farklı ultrasonografik aletler kullanmışlardır ve araştırmacıların internal juguler ven sonografi çalışmalarında çok farklı deneyimleri bulunmaktadır.

Elde edilen farklı sonuçları göz önüne aldığımızda; radyologların, kronik serebrospinal venöz yetmezliği teşhis etmek için ortak bir ultrasonografi yöntemini kabul etmelerinin gerekliliği aşıkardır. Ultrasonografi; bir çeşitoperatöre bağımlı bir görüntüleme yöntemi ve derin serebral venlerde oluşan reflünün, ultrason parametreleri arasında tanımlanabilmesi teknik açıdan en zor olanıdır. Kronik serebrospinal venöz yetmezliğin teşhisinde kullanılan intra ve interobserver varyasyonların da ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir (25). Literatürde elde edilen sonuçların birbiri ile çelişkili sonuçlar elde etmesine dayanarak MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin teşhisinde ortak sonografik yöntemlerin kullanıldığı, geniş ölçekli doppler çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### Manyetik Rezonans Venografi

Manyetik Rezonans Venografi (MRV), genellikle objektif ve operatöre bağımlı olmayan bir tanı yöntemi olarak kabul edilir. İnternal juguler ven ile ilgili MRV çalışmaları, bu venlerin morfolojisine bakarak, fonksiyonel MR akışının değerlendirilmesi ve hem morfolojiyi hem de akımı değerlendiren MR teknikleri açısından üç ana grupta kategorize edilebilir (8, 26-30).

Faz-kontrast MR teknikleri; ekstra ve intrakraniyal damarların akım yönünün, hızının ve hacminin, non invaziv ve doğru değerlendirmesini mümkün kılar. Kontrast destekli MR anjiyografi kullanımı ile de venöz anatomi ve patoloji tanımlanabilir. Yakın zamanda Sundstrom P. ve arkadaşları tarafından kontrast destekli MR anjiyografisi ile 3 T MR kombine edilerek, 21 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve kronik serebrospinal venöz yetmezlik hipotezi araştırılmıştır (27). Ancak, MS hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında, internal juguler ven çıkış akımı ile ilgili farklılıklar saptanmamıştır, çünkü sadece 3 MS hastasında juguler ven stenozları tespit edilmiştir.

Wattjes MP ve ark. (31) tanımlanmış MS hastalığı bulunan 20 hasta ile yaş ve cinsiyet benzerliği bulunan 20 sağlıklı gönüllü olguyu incelemiştir. Hem 3D faz-kontrast hem de dinamik 3D kontrast destekli MRV kullanılarak, tüm vücut 3T MR sistemi ile internal serebral venlerin ve serebral sinüsün akım ölçümü yapılmıştır. On

MS hastasında ve 12 kontrolde de tamamen normal venöz anatomi gözlemlenmiştir. On MS hastasında ve 8 sağlıklı kontrolde venöz sistemde anomaliler (venöz stenoz/oklüzyon) saptanmıştır. Altı MS hastasında ve 5 sağlıklı kontrolde anormal venöz sistem ile birlikte ilişkili alternatif venöz drenaj görülmüştür. Akım ölçüm sonuçlarına göre herhangi bir MS hastasında veya kontrolde venöz ters akım gözlemlenmemiştir. Bunun yanında günümüzdeki MR görüntülemesi, jugüler ven patolojisini göstermek için çok da iyi bir radyolojik yöntem değildir (kateter venografi çalışmaları, bunun en yaygın kronik serebrospinal venöz yetmezlik anomalisi olduğunu söyler) (32). Örneğin, kalp döngüsü ve solunum hareketlerine bağlı olarak venöz akımın pulsallitesi, MR verilerini yorumlarken göz önüne alınmalıdır (33).

#### Kateter venografi ve intravenöz ultrasonografi

Günümüzde kateter venografisi tüm dünyada, kronik serebrospinal venöz yetmezlik dahil, vasküler anomalilerin değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (34-36). Ancak, literatürde sağlıklı kontrollerin ve nörolojik hastalığı olan olguların internal jugüler venine yönelik kateter venografi yapan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (13, 36). Kateter venografisi kullanılarak yapılan çok az sayıdaki çalışmada, MS'li hastaların %95 - %100'ünde patolojik venöz akım görülmüştür (17, 37, 38). Veroux P ve ark. (38) MS'li hastalarda internal jugüler ven içerisinde anormal gecikmiş akımda yüksek prevalans bulmuştur. Buna karşın Traboulsee AL ve ark. (13) kronik serebrospinal venöz yetmezliğin hem MS'li hastalarda, hem de sağlıklı insanlarda nadiren oluştuğunu savunmaktadır. % 50' den fazla ekstrakraniyal venöz daralma MS'li hastalarda, MS hastalığından etkilenmemiş kardeşlerde ve sağlıklı kontrollerde, sık görülen bir bulgudur. Mevcut önemli sorunlardan biri de, bu işlemin güvenilirliğini teyit etmek amacıyla yapılabilecek çalışmaların kısıtlılığıdır (13). İnvaziv bir yöntem olması, kontrast madde kullanımı gerekliliği ve radyasyon maruziyeti, klinik ortamda rutin bir tarama aracı olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Aynı zamanda operatöre bağımlı bir yöntemdir. Rutin olarak sadece anterior posterior projeksiyon görüntüleri elde edilebilir ve darlık değerlendirmesi, kontrast enjeksiyonunun doğru yere yapılmasına ve darlık oranına bağlıdır (39). İntravenöz ultrasonografi (IVUSG), kateter venografi yönteminin bir yardımcısı olarak çok faydalı bulunmaktadır. Kateter venografi ve IVUSG kombinasyonu; venöz anatomisinin, endoluminal yapıların ve akımın kapsamlı olarak değerlendirilebilmesini sağlamaktadır (35, 40). Ancak, genel olarak hem venöz damarların görüntülenmesi amacı ile kullanımı, hem de kronik serebrospinal venöz yetmezliğin göstergeleri olan, venöz anomaliler ve gelişimsel varyantların araştırılması amacı ile kullanımı ile ilgili olarak sınırlı sayıda literatür çalışması bulunmaktadır (41-43). Scalise ve ark. (42) tarafından 45 MS hastası ile yapılan güncel bir çalışmada, intraluminal anomalilerin tespitinde IVUSG'nin, kateter venografisine göre bariz bir şekilde daha üstün olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada Lugli ve ark. (41) retrospektif olarak,  $\geq 2$  pozitif DS VH kriterlerine sahip, ardışık 167 MS hastasını incelemiştir. Olguların % 37'sinde preoperatif DS değerlendirmeleri ve kateter venografi bulguları arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

#### Endovasküler tedavi ve MS

Endovasküler tedavi, MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlikte venöz çıkışın iyileştirilmesi için olası bir yöntem olarak öne sürülmüştür (43, 44). Endovasküler tedavi uygulanan hastalarda yıllık nüks etme oranının azalması, endovasküler tedavinin iki farklı yararlı etkisi olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, bu durum

tekrarlayan akut fokal inflamasyon ve MSS'nin ilerleyici dejenerasyonu arasındaki biyolojik düzeyde bir ayrışma gösteren literatür bulguları ile de uyumludur. Kronik serebrospinal venöz yetmezliğin endovasküler tedavisi sonrası nüks oranının belirgin düşüşünden sorumlu olan mekanizma, henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ile bağlantılı serebral ve vertebral venlerdeki anormal venöz geri akışın, özellikle serebrovasküler endoteldeki interselüler adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinde ekspresyonu arttırdığı öne sürülmüştür (45). Başka bir araştırmacı olan Kostecki J ve ark. (46) prospektif olarak kronik serebrospinal venöz yetmezliliği olan MS'li hastalarda, endovasküler tedavinin orta dönem sonuçlarını değerlendirmiştir. Söz konusu araştırmacılar, MS ve eşlik eden kronik serebrospinal venöz yetmezliği bulunan hastalarda endovasküler tedavinin, hastanın nörolojik durumu üzerine olumlu bir etkisi olmadığını ortaya koymuşlardır. Ancak, hastaların orta dönem takibinde, olguların bazı yaşam parametrelerinde iyileşme gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Al Roughani ve ark. (47) nüks olasılığı bulunan MS hastalarında perkütan translüminal anjiyoplastinin, herhangi bir nörolojik iyileşme ile bağlantılı olmadığını söylemişlerdir. Bununla birlikte, hastalığı değiştiren terapilerden bağımsız olarak, hastalık aktivitesinde artış gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, araştırmacılar, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu belirttiler.

#### Sonuç

Multipl Skleroz hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü belirlemek amacıyla yapılan araştırmaların sonucu oldukça karmaşık ve çelişkilidir. Bu çelişkili sonuçlara göre, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasında bir ilişki olduğu kabul edilse bile, kronik serebrospinal venöz yetmezlik MS hastalığının nedenimidir yoksa MS'li hastalarda artan sıklıkta görülen anatomik bir varyasyon mudur, günümüzde hala tam olarak belirlenememiştir. Bu konudaki bir başka soru ise; MS hastalarında, kronik venöz yetmezlik liberasyon tedavisi adı verilen girişimsel yöntemle tedavi edilmeli midir yoksa edilmemeli midir? Kronik serebrospinal venöz yetmezlik MS hastalığının nedenimidir yoksa MS'li hastalarda artan sıklıkta görülen anatomik bir varyasyon mudur, sorusunun cevabı netlik kazanmadan bu soruyu net bir şekilde cevaplayabilmemiz mümkün görülmemektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author has no conflicts of interest to declare.

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

#### Referanslar

1. Inal M, Unal B, Kala I, Turkel Y, Bilgili YK. ADC evaluation of the corticospinal tract in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2015; 115: 105-9. [CrossRef]

2. Dake MD. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis: History and Background. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012; 15: 94-100. [\[CrossRef\]](#)
3. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol* 2005; 15: 217-22. [\[CrossRef\]](#)
4. Putnam TJ. Studies in multiple sclerosis: 'encephalitis' and sclerotic plaques produced by venular obstruction. *Arch Neurol Psychiatry* 1935; 33: 929-40. [\[CrossRef\]](#)
5. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965; 15: 1-161.
6. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiplesclerosis. *Med Hypotheses* 1986; 21: 141-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99: 589-93. [\[CrossRef\]](#)
8. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011; 77: 138-44. [\[CrossRef\]](#)
9. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmieder K, Schreiber SJ. No cerebro-cervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 173-83.
10. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 436-40. [\[CrossRef\]](#)
11. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 282: 21-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011; 69: 90-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Traboulsee AL, Knox KB, Machan L, Zhao Y, Yee I, Rauscher A, et al. Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet* 2013; 383: 138-45. [\[CrossRef\]](#)
14. Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G, et al. Observational case-control study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: results from the CoSMostudy. *Mult Scler* 2013; 19: 1508-17. [\[CrossRef\]](#)
15. Jedynak W, Cieszanowski A. Is there any relation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis? a critical review. *Pol J Radiol* 2014; 79: 131-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, et al. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4: 252-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29: 115-20.
18. Zaniewski W, Kostecki J, Kuczmik W, Ziaja D, Opala G, Świat M, et al. Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2013; 28: 24-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Dolic K, Marr K, Valnarov V, Dwyer MG, Carl E, Karmon Y, et al. Intra and extra luminal structural and functional venous anomalies in multiple sclerosis, as evidenced by 2 noninvasive imaging techniques. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 16-23. [\[CrossRef\]](#)
20. Amato MP, Saia V, Hakiki B, Giannini M, Pastò L, Zecchino S, et al. No association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1791-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Barreto AD, Brod SA, Bui TT, Jemelka JR, Kramer LA, Ton K, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency: case-control neurosonography results. *Ann Neurol* 2013; 73: 721-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Rodger IW, Dilar D, Dwyer J, Bienenstock J, Coret A, Coret-Simon J, et al. Evidence against the involvement of chronic cerebrospinal venous abnormalities in multiple sclerosis. A case-control study. *PLoS One* 2013; 8: e712495. [\[CrossRef\]](#)
23. Garaci FG, Marziali S, Meschini A, Fornari M, Rossi S, Melis M, et al. Brain hemodynamic changes associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency are not specific to multiple sclerosis and do not increase its severity. *Radiology* 2012; 265: 233-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Chambers B, Chambers J, Cameron H, Macdonell R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not more prevalent in patients with mild multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. *Mult Scler* 2012; 19: 749-56. [\[CrossRef\]](#)
25. Laupacis A, E. Lillie, A. Dueck, Straus S, Perrier L, Burton JM, et al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1203-12. [\[CrossRef\]](#)
26. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, Valdueza JM, Petersen D, Paul F, et al. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology* 2011; 77: 1745-51. [\[CrossRef\]](#)
27. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010; 68: 255-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Ertl-Wagner B, Koerte I, Kümpfel T, Laubender RP, Schick M, Blaschek A, et al. Non-specific alterations of craniocervical drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI. *Mult Scler* 2012; 18: 1000-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Zivadinov R, Karmon Y, Dolic K, Hagemeier J, Marr K, Valnarov V, et al. Multimodal noninvasive and invasive imaging of extracranial venous abnormalities indicative of CCSVI: results of the PREMiSe pilot study. *BMC Neurol* 2013; 13: 151. [\[CrossRef\]](#)
30. Feng W, Utriainen D, Trifan G, Elias S, Sethi S, Hewett J, et al. Characteristics of flow through the internal jugular veins and cervical C2/C3 and C5/C6 levels for multiple sclerosis patients using MR phase contrast imaging. *Neurol Res* 2012; 34: 802-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 429-35. [\[CrossRef\]](#)
32. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Ganesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1348-58. [\[CrossRef\]](#)
33. Karmon Y, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Marr K, Valnarov V, Dolic K, et al. Comparison of intravascular ultrasound with conventional venography for detection of extracranial venous abnormalities indicative of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1487-98. [\[CrossRef\]](#)
34. Schrauben EM, Anderson AG, Johnson K, Field A, Wieben O. Respiratory effects on phase contrast imaging of the jugular vein. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
35. Zaharchuk G, Fischbein NJ, Rosenberg J, Herfkens RJ, Dake MD. Comparison of MR and contrast venography of the cervical venous system in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1482-9. [\[CrossRef\]](#)
36. McAuliffe W, Kermod AG. Mystery of chronic cerebrospinal venous insufficiency: identical venographic and ultrasonographic findings in patients with MS and controls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1370-4. [\[CrossRef\]](#)
37. Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Ravnik IZ, Mendiz O. Disability caused by multiple sclerosis is associated with the number of extracranial venous stenoses: possible improvement by venous angioplasty. Results of a prospective study. *Phlebology* 2013; 28: 353-60. [\[CrossRef\]](#)
38. Veroux P, Giaquinta A, Perricone D, Lupo L, Gentile F, Virgilio C, et al. Internal jugular veins outflow in patients with multiple sclerosis: a catheter venography study. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1790-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Dolic K, Siddiqui AH, Karmon Y, Marr K, Zivadinov R. The role of non-invasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extra-cranial venous system anomalies and developmental variants. *BMC Med* 2013; 27: 155. [\[CrossRef\]](#)
40. Ferral H, Behrens G, Tumer Y, Riemenschneider M. Endovascular diagnosis and management of chronic cerebrospinal venous insufficiency: retrospective analysis of 30-day morbidity and mortality in 95 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 1358-64. [\[CrossRef\]](#)

41. Lugli M, Morelli M, Guerzoni S, Maleti O. The hypothesis of pathophysiological correlation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiples clerosis: rationale of treatment. *Phlebology* 2012; 27: 178-86. [\[CrossRef\]](#)
42. Scalise F, Farina M, Manfredi M, Auguadro C, Novelli E. Assessment of jugular endovascular malformations in chronic cerebrospinal venous insufficiency: colour-Doppler scanning and catheter venography compared with intravascular ultrasound. *Phlebology* 2013; 28: 409-17. [\[CrossRef\]](#)
43. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Salvi F, Zivadinov R. Venous angioplasty in patients with multiple sclerosis. Results of a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 116-22. [\[CrossRef\]](#)
44. Salvi F, Bartolomei I, Buccellato E, Galeotti R, Zamboni P. Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients. *Funct NeuroL* 2012; 27: 55-9.
45. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6: 132-9. [\[CrossRef\]](#)
46. Kostecki J, Zaniewski M, Ziaja K, Urbanek T, Kuczmik W, Krzystanek E, et al. An endovascular treatment of Chronic Cerebro-Spinal Venous Insufficiency in multiple sclerosis patients-6 month follow-up results. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 557-62.
47. Al roughani R, Lamdhade S, Thussu A. Endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a retrospective study. *Int J Neurosci* 2013; 123: 324-8. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Şafak KY. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis. *Istanbul Med J* 2018; 19 (3): 214-8.



# Serebral Palsili Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

## Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cerebral Palsy

Hamza Sucuoğlu<sup>1,2,3</sup>

**Amaç:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon merkezine başvuran serebral palsili (SP) hastaların demografik ve klinik özelliklerinin tanımlanması ve hekimler ile terapistlerin bu konudaki farkındalıklarının artırılması amacıyla yapılmıştır.

**Yöntemler:** Merkezimize Temmuz 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında tedavi için başvuran 224 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Bu veriler; hastaların yaş, cinsiyet, SP tipi, ek bozuklukları, aldıkları tedaviler gibi klinik ve demografik özellikleriydi.

**Bulgular:** Toplam 204 hasta ile çalışma analiz edildi. Olguların 86'sı kadın, 118'i erkekti. Yaş ve tanı yaşı ortalaması sırasıyla; 10,35 yıl, 14,5 ay idi. SP tiplerine göre dağılımı ise; spastik 167 (%81,8), diplejik 50 (%24,5), tetraplejik 93 (%45,6), hemiplejik 24 (%11,8) ve mikst 14 (%6,9) hastaydı. Olguların fonksiyonel düzeyleri, kaba motor fonksiyonel sınıflama sistemine göre evre 4 %26 ve manuel yetenek sınıflandırma sistemine göre evre 1 %27,5 ile ilk sıradaydı. Etiyolojik risk faktörlerinden prematür doğum %41,1 ile en sık neden olup, asfiksi-zor doğum %25,4 ile ikinci sıradaydı. SP'lilerde görülen ek problemlerde ise konuşma bozukluğu %57,8, mental gerilik %44,6, epilepsi %32,3 ile en sık görülenlerdi. Hastaların %78,9'u daha önce fizyoterapi almış, %43,1'i ortez kullanmış ve %30,9'u kas iskelet sistemi operasyonu geçirmişti. Kullanılan ortezlerin ise %27,8'i ayak, ayak bilek orteziydi.

**Sonuç:** Serebral palsy etyolojisinde en fazla yer alan perinatal nedenlerin azaltılmasına dönük olarak, yenidoğan bakım merkezlerinin iyileştirilerek yaygınlaştırılması, riskli bebeklerin yakın takibi, tanı ve tedavinin erken yapılması gibi önlemler alınmalıdır. SP hastalarının çoğunluğunu spastik diplejik ve tetraplejik tip oluşturmakta ve bu hastalarda konuşma bozukluğu, zihinsel gerilik ve epilepsi gibi ek problemler daha fazla görülmektedir. Bu da SP tedavisinin multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmesini gerekli kılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral palsy, klinik, demografik, kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi, manuel yetenek sınıflandırma sistemi, spastik, rehabilitasyon

**Introduction:** The purpose of this study was to identify the demographic and clinical characteristics of patients with cerebral palsy (SP) who applied to the Physical Therapy and Rehabilitation Center and to increase the awareness of physicians and therapists on this subject.

**Methods:** The data of 224 patients who applied for treatment between July 2015 and August 2017 were retrospectively reviewed. This data included clinical and demographic characteristics, such as age, sex, SP type, additional disorders, and treatments.

**Results:** A total of 204 patients were analyzed. Eighty-six of the patients were women and 118 were men. Average of age and age of diagnosis were 10, 35 years, 14.5 months. Distribution according to SP types was as follows: spastic 167 (81.8%), diplegic 50 (24.5%), tetraplegic 93 (45.6%), hemiplegic 24 (11.8%), and mixed 14 (6.9%) patients. The functional levels of the patients were first rank with 26% grade 4 according to the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and 27.5% grade 1 according to the Manual Ability Classification System (MACS). Of the etiologic risk factors, premature birth was the most common with 41.1% and asphyxia was the second with 25.4%. In the additional problems observed in SP, speech disorder was the most common with 57.8%, followed by mental retardation 44.6% and epilepsy 32.3%. Overall, 78.9% of the patients had previously received physiotherapy, 43.1% had used orthotics, and 30.9% had undergone musculoskeletal surgery. In total, 27.8% of the orthoses used were foot, ankle orthosis.

**Conclusion:** Precautions should be taken to reduce the perinatal causes, which are the most common in SP etiology, such as improvement and dissemination of neonatal care centers, close follow-up of risky babies, and early diagnosis and treatment. The majority of SP patients constitute spastic diplegic and tetraplegic types, and additional problems, such as speech impairment, mental retardation, and epilepsy are more common. This necessitates the continuation of SP treatment with a multidisciplinary approach.

**Keywords:** Cerebral palsy, clinic, demographic, gross motor function classification system, manual ability classification system, spastic, rehabilitation

ORCID ID of the author: H.S. 0000-0002-8539-1834.

<sup>1</sup>Istanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>Özel Nisa Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
<sup>3</sup>Özel Bağcılar Aktif Medikal Tıp Merkezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Yazışma Adresi/**  
**Address for Correspondence:**  
Hamza Sucuoğlu  
E-mail: hsucuoğlu@gelisim.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 16.10.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2017

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

## Giriş

Serebral Palsi (SP), gelişmekte olan beyin dokusunda progresif olmayan kalıcı hasar nedeniyle ortaya çıkan bir grup hareket ve postür bozukluğudur (1). SP; etyolojisindeki risk faktörlerinin doğum sırasında, öncesinde ve sonrasında 2 yıla kadar olan dönemde meydana gelmesine bağlı olarak serebral kortekste kalıcı hasarla ortaya çıkmaktadır (2). SP prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte, her 1000 canlı doğumda 1-5 olarak bildirilmektedir (3). Tanı; hikaye, fizik muayene ve destekleyici laboratuvar testleri ile konulmaktadır. SP gelişime neden olan etyolojik risk faktörleri; prematürite, anoksi, zor doğum ve düşük doğum ağırlığı başta olmak üzere çok çeşitlilik arz edebilir (2). Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerdeki yenidoğan bakımındaki gelişmeler; SP'de doğum öncesi nedenlerin (intrauterin kanama, toksinler, enfeksiyonlar gibi) ağırlık kazanmasına; gelişmekte olan ülkelere ise, neonatal bakımın yetersiz olmasına bağlı olarak, doğum komplikasyonları (zor doğum, anoksi gibi) ve yenidoğan sorunlarının (prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi) daha fazla görülmesine yol açmıştır (4, 5). Aslında SP, bir arada görülen birçok bozukluk ve semptomlar bütünüdür. Hareket ve postür bozukluklarına ilaveten; epilepsi, mental gerilik, konuşma ve işitme bozukluğu, iskelet deformiteleri, yutma ve beslenme bozuklukları, ağız ve diş sorunları gibi birçok problem SP'de görülebilmektedir (6-8).

Serebral palsi tedavisinde ise birçok branşın birlikte, koordineli ve multidisipliner bir yaklaşımla çalışması gerekmektedir (9, 10). Ayrıca hasta ile birlikte ailenin de tedaviye dahil edilmesi daha başarılı sonuçlar vermektedir (7). Sıklıkla tedavide, fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR), ortopedi, çocuk nörolojisi, fizyoterapi ve iş uğraşı terapisi gibi meslek mensupları aktif rol oynamaktadır. Tüm bu nedenlerle SP hastalarının kliniğini, demografik özelliklerini, etyolojik risk faktörlerini, fonksiyonel seviyelerini ve tedavi yaklaşımlarını; SP ile ilgili hekimlerin ve terapistlerin çok iyi bilmesi gerekmektedir.

Biz de çalışmamızı bu amaca yönelik olarak, FTR merkezinde tedavisini sürdürdüğümüz SP hastalarının klinik ve demografik özelliklerini saptamak için gerçekleştirdik.

## Yöntemler

Fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezine Temmuz 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran 224 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları ve kayıtlarından elde edilen; cinsiyet, yaş, şikayet, hikaye, muayene ve etyolojik risk faktörleri bilgilerini içeren anamnez ve öz geçmişi; aldığı medikal, ortopedik ve diğer tedavi bilgileri; kullandığı ortez veya cihazları; varsa ek komplikasyonlar ve problemlerine dair bilgileri (konuşma bozukluğu, epilepsi, işitme bozukluğu, mental gerilik vd.); SP tipi (spastik diplejik, hemiplejik, tetraplejik, diskinetik, ataksik, hipotonik, mikst) çalışma protokolü formuna kaydedildi. Ayrıca ailenin ve annenin özgeçmiş bilgileri, doğumun şekli, süresi, kaçınıcı doğum olduğu bilgileri de kaydedildi. 38 haftadan önce doğanlar prematüre, 38-42 hafta arasında doğanlar term (miadında), 42 haftadan sonra doğanlar postmatüre olarak sınıflandırıldı. Perinatal dönem doğum ve doğumdan sonraki bir hafta, postnatal dönem ise doğumdan sonraki ilk bir ay olarak kabul edildi.

**Tablo 1. SP'li hastaların demografik özellikleri**

|                                 | Erkek               | Kadın               | Total                |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Hasta sayısı (n,%)              | 118 (57,8)          | 86 (42,2)           | 204                  |
| Yaş (yıl) (ort±SS)<br>(min-max) | 9,96±7,93<br>(1-40) | 10,9±8,85<br>(1-41) | 10,35±8,32<br>(1-41) |
| Tanı yaşı (ay) (ort±SS)         | 14,1±12,1           | 14,8±13,1           | 14,5±12,6            |

SP: Serebral palsi; n: hasta sayısı; %: yüzdelik oran; min: minimum; max: maximum; ort: ortalama; SS: standart sapma

**Tablo 2. SP'li hastaların tipleri**

| Serebral Palsi tipleri | Hasta sayısı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------|------------------|-----------|
| Spastik                | 167              | 81,8      |
| • Diplejik             | 50               | 24,5      |
| • Tetraplejik          | 93               | 45,6      |
| • Hemiplejik           | 24               | 11,8      |
| Diskinetik             | 6                | 2,9       |
| Ataksik                | 8                | 3,9       |
| Hipotonik              | 9                | 4,4       |
| Mikst                  | 14               | 6,9       |
| Total                  | 204              | 100,0     |

SP: Serebral palsi; n: hasta sayısı; %: yüzdelik oran

Hastaların fonksiyonel yeterlilikleri, alt ekstremiteler, ayakta durma ve yürüme için, kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemine (KMFSS) (11) göre; üst ekstremiteler ve el için ise, manuel yetenek sınıflandırma sistemine (manual ability classification system) (MACS) (12) göre yapılarak kaydedilmiş veriler çalışma formuna eklendi.

Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemine evrelemesi yaşa göre gruplandırılmış değerlendirme ölçeği kullanılarak yapıldı. Genel olarak KMFSS evrelemesi şu şekildeydi: Evre 1: Bağımsız yürür, ileri kaba motor becerilerde kısıtlılık var. Evre 2: Yardımcı araç olmadan yürür, fakat toplum içinde yürümesi kısıtlıdır. Evre 3: Yardımcı cihazla yürür ve toplum içinde yürüken daha kısıtlıdır. Evre 4: Kısıtlılık nedeniyle evde veya toplum içinde tekerlekli sandalye kullanır veya taşınır. Evre 5: Belirgin kısıtlılık nedeniyle yardımcı cihaz kullansa da mobilizasyon çok sınırlıdır. Kucakta veya sandalye ile taşınır.

Manuel yetenek sınıflandırma sistemi evrelemesi ise şu şekildeydi: Evre 1: Nesneleri kolaylıkla ve başarıyla tutup kullanabiliyor. Evre 2: Çoğu nesneyi tutup kullanabiliyor fakat başarıma hızı ve/veya kalitesinde biraz azalma var. Evre 3: Nesneleri zorlukla tutup kullanabiliyor; faaliyetleri hazırlaması ve/veya değiştirmesinde yardıma ihtiyaçları vardır. Evre 4: Uyarlanmış durumlarda sınırlı sayıda kolaylıkla kullanılan nesneyi tutup kullanabiliyor. Evre 5: Nesneleri tutup kullanamıyor ve basit faaliyetleri bile gerçekleştirmek için ileri derecede kısıtlı beceriye sahip.

## İstatistiksel Analiz

Verileri eksik olan 20 olgu çalışma dışı bırakıldıktan sonra kalan 204 hasta ile çalışma tamamlandı. Statistical Package for Social Sciences 20.00 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak, hastaların tanımlayıcı istatistiksel analizleri ile KMFSS ve MACS evrelerinin SP tiplerine göre dağılım analizleri yapıldı.

Hasta onamı, on sekiz yaş üstü olanların kendilerinden, 18 yaş altı olanların ise ebeveynlerinden alındı.

Etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından alındı (No: 83045809/604.01, tarih: 04.09.2015).

## Bulgular

Çalışmayı tamamlayan 204 olgunun 86'sı kadın (%42,2), 118'i erkekti (%57,8). Olguların yaş ortalaması 10,35±8,32 yıl, tanı yaşı ortalaması 14,5±12,6 ay idi (Tablo 1). Çoğunluğunu tetraplejik spastik tip (hasta sayısı, %) (93, %45,6) SP olgularının oluşturduğu hastaların SP tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. KMFSS'ye göre olguların 29'u evre 1 (%14,2), 27'si evre 2 (%13,2), 54'ü evre 3 (%26,5), 53'ü evre 4 (%26,4) ve 5 (%20,1) idi. MACS'a göre ise hastaların 56'sı evre 1 (%27,5), 52'si evre 2 (%25,5), 43'ü evre 3 (%21,1), 23'ü evre 4 (%11,3), 30'u evre 5 (%14,7) idi (Tablo 3). SP'li hastaların tiplerine göre KMFSS ve MACS evrelemesi dağılımları Grafik 1 ve 2'de görülmektedir.

Etiyolojik risk faktörlerine ait sonuçların dağılımı ise grafik 3'de görülmekte olup; en sık olan prematür doğum %41,1 (n=84), asfiksiz doğum %25,4 (n=52), idiopatik %14,2 (n=29) ve akraba evliliği %13,7 (n=28) olarak bulundu.

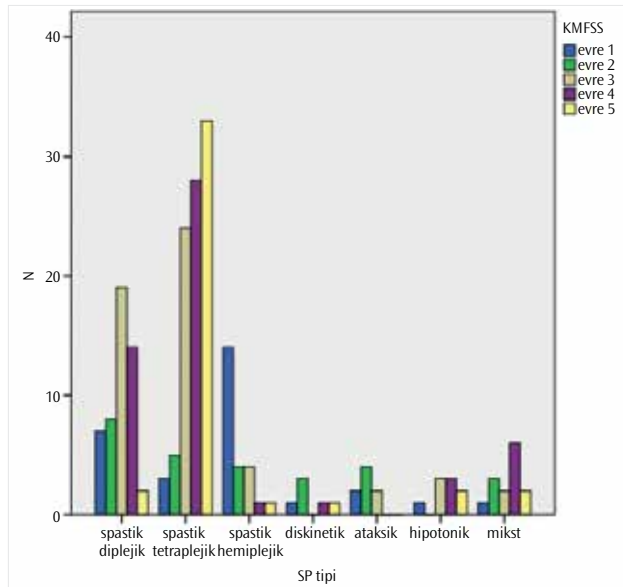
Hastaların ek problemleri incelendiğinde en sık konuşma bozukluğu %57,8 (n=118), zihinsel ve davranışsal gerilik %44,6 (n=91),

epilepsi %32,3 (n=66) olarak saptandı. Olguların ek hastalık veya bozukluklarına göre olan bu dağılımları grafik 4'de gösterilmiştir. Epilepsi başta olmak üzere ek problemler tetraplejik SP'lilerde

**Tablo 3. SP'li hastaların KMFSS ve MACS evrelemesi dağılımı**

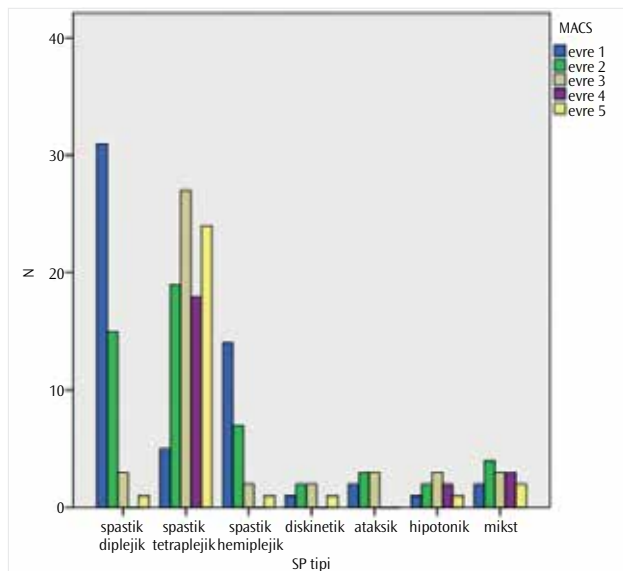
| Evre | KMFSS |      | MACS |      |
|------|-------|------|------|------|
|      | n     | %    | n    | %    |
| 1    | 29    | 14,2 | 56   | 27,5 |
| 2    | 27    | 13,2 | 52   | 25,5 |
| 3    | 54    | 26,5 | 43   | 21,1 |
| 4    | 53    | 26,0 | 23   | 11,3 |
| 5    | 41    | 20,1 | 30   | 14,7 |

SP: Serebral palsy, n: hasta sayısı, %: yüzdelik oran, KMFSS: kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi, MACS: el beceri sınıflama sistemi



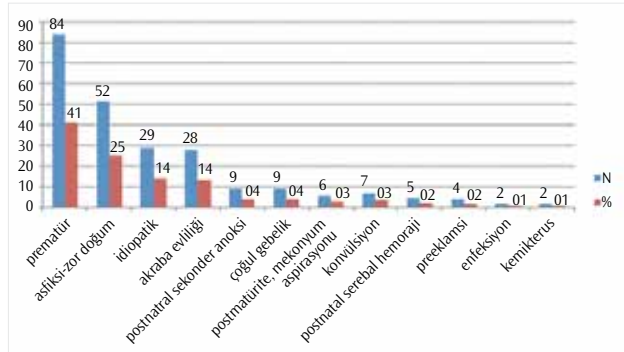
**Şekil 1. SP'li hastaların tiplerine göre KMFSS evrelerinin dağılımı**

SP: Serebral palsy, N: hasta sayısı, KMFSS: kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi



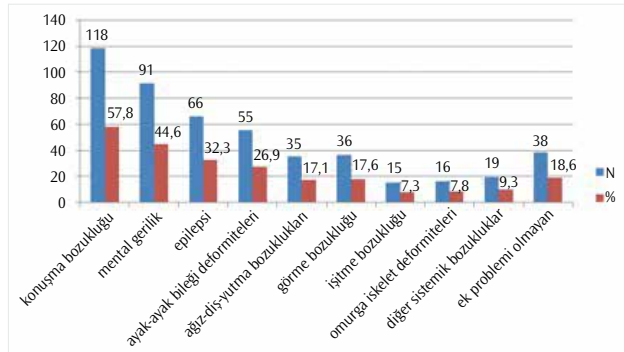
**Şekil 2. SP'li hastaların tiplerine göre MACS evrelerinin dağılımı**

SP: Serebral palsy, N: Hasta sayısı, MACS: el beceri sınıflama sistemi



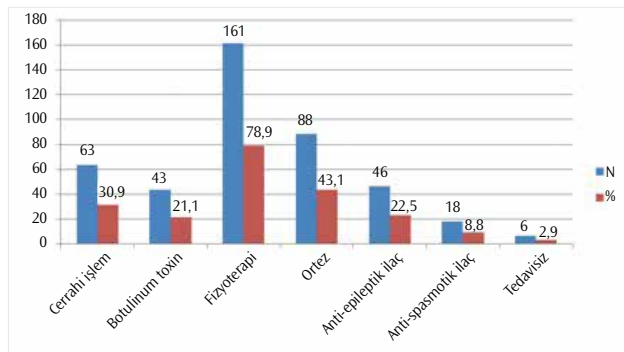
**Şekil 3. SP'li hastaların etiyolojik risk faktörleri dağılımı**

N: Hasta sayısı, %: yüzdelik oran



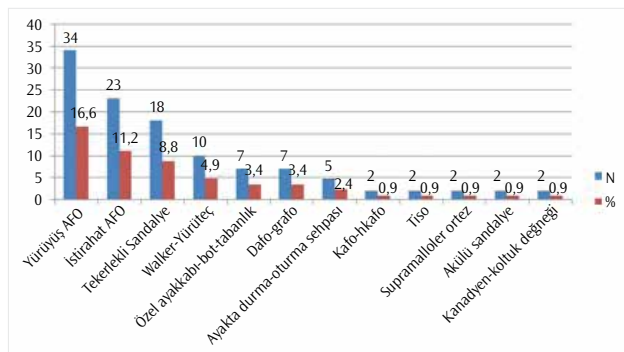
**Şekil 4. SP'li hastaların ek problemleri**

N: Hasta sayısı, %: yüzdelik oran



**Şekil 5. SP'li hastaların başvuru esnasında almakta olduğu tedaviler**

N: Hasta sayısı, %: yüzdelik oran



**Şekil 6. SP'li hastaların kullanmakta olduğu ortezler ve cihazlar**

N: Hasta sayısı, %: yüzdelik oran

daha fazlaydı. SP'li hastaların iskelet deformitelerine baktığımızda ise; alt ekstremitte deformiteleri %19,6 (n=40) olup, bunların başında da ayak deformiteleri ve kalça çıkığı gelmekteydi. Omurga deformiteleri ise %7,8 (n=16) olup, skolyoz ve kifoz en sık görülenleriydi (Grafik 4).

Olgularımızın başvurusu esnasında almakta oldukları tedavilere baktığımızda ise; fizyoterapi uygulamaları %78,9 (n=161) ile ilk sırada olup, ortez kullanımı %43,1 (n=88), cerrahi işlemler (SP komplikasyonları için yapılan kas iskelet sistemi operasyonları) %30,9 (n=63), botulinium toxin enjeksiyonu %21,1 (n=43), anti-epileptik ilaç kullanımı %22,5 (n=46), anti-spasmodik ilaç kullanımı %8,8 (n=18), tedavi almayanlar ise %2,9 (n=6) olarak bulundu (Grafik 5).

Hastalarımızın 107'sinde ortez veya yardımcı cihaz kullanımı yoktu. Kullanan hastaların %27,8'inde (n=57) ayak- ayak bileği ortezi (AFO) ilk sırada gelmekte olup, ortez ve yardımcı cihaz kullanımına ilişkin hasta dağılımı grafik 6'da görülmektedir.

## Tartışma

Serebral palsi, tüm dünyada çocukluk çağı nöromusküler hastalıklarının bilinen en yaygın ve kalıcı özür lülüğe yol açan olarak, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (8). Bu nedenle SP hastalarına erken tanı konularak, erken tedavi ve rehabilitasyona başlanmasının çok büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir (13). Bu açıdan literatürde bildirilen SP hastaların yaklaşık yarısının ilk 6 ay ve 1 yıllık sürelerde tanı aldıkları, diğer yarısının ise daha geç tanı aldıkları görülmektedir (14-16). Çalışmamızda da ilk 12 aylık dönemde tanı alan hastalarımız olmasına rağmen ortalama tanı yaşı 14 ay olarak bulunmuştur. Tanının geç konulması, ilk 4 ayda tedaviye başlanmasının sağladığı nöral plastisite ve myelinizasyon gelişim sürecindeki faydaların kaçmasına neden olmaktadır (17).

Serebral palside amaçların başında hastalığın sıklığını azaltmak geldiği için, etyolojik risk faktörlerinin tanımlanması, bilinmesi ve bu yönde önlem alınması çok büyük önem taşımaktadır. SP'nin etyolojik risk faktörleri çok çeşitlilik göstermektedir. Özellikle gelişmekte olan bizim gibi ülkelerde, prematürite, düşük doğum ağırlığı, anoksi, asfiksi ve zor doğum gibi prenatal ve perinatal nedenler önemli yer tutmaktadır (18-20). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, SP risk faktörleri olarak; düşük doğum ağırlığı (%35-45), prematür doğum (%25-40) ve asfiksi-anoksi (%30-45) ilk sıralarda gelmektedir (3, 6, 8, 21, 22). Doğan ve ark. (22) SP'de etyolojik risk faktörü olarak %40,8 ile prematüriteyi ve %34,7 ile zor doğum ve asfiksiyi en sık faktörler olarak bulmuşlardır. Demir ve ark. (3) ise %39,2 ile asfiksiyi ilk sırada ve %25,5 ile prematüriteyi ikinci sıklıkta tespit etmişlerdir. Bizim hastalarımızda ise prematür doğum (%41) ve asfiksi- zor doğum (%25,4) ilk sırada gelen risk faktörleri olup, düşük doğum ağırlığı prematür doğum başlığı içinde değerlendirildi. Yoğun bakım şartlarının iyileşmesiyle birlikte preterm bebeklerin yaşatılabilmesi sonucu SP prevalansındaki artış, beyin dokusunun perfüzyonunun yetersizliği ve sitokin artışına bağlanmıştır (23). SP etyolojisi multifaktöryel olabilmekle birlikte, önemli bir çoğunluk ise nedeni tam olarak bilinmediğinden idiopatik kalabilmektedir. Aydın ve ark. (24) %21,3, Erman ve ark. (8) ise %14,9 oranında idiopatik SP hastası bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %14,2 olarak bulundu.

Serebral palsi etyolojisinde akraba evliliklerinin de önemi büyüktür. Özellikle akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda SP pre-

valansı daha yüksektir (24, 25). Ülkemizde de akraba evliliği fazla görülmekle birlikte, SP etyolojisinde akraba evliliklerinin oranları yapılan çalışmalarda %20-35 aralığında bildirilmiştir (8, 21, 24, 26). Bizim çalışmamızda ise bu oran %13,7 olarak tespit edildi. Bu açıdan SP prevalansının azalması, toplumun bilinçlendirilerek akraba evliliklerinden kaçınması etkili olacaktır (23). Çalışmamızda da görüleceği üzere, ülkemizde prenatal ve perinatal risk faktörleri SP etyolojisinde en önemli nedenler olarak ilk sırada gelmektedir. Bu da doğumun takibi, şekli, yeri (hastane) ve zamanı (term) gibi perinatal süreçte alınacak önlemlerle SP sıklığının azaltılabileceğini göstermektedir.

Serebral palsi tipleri arasında en sık spastik tip görülmekte, bunların da çoğunluğunu spastik diplejik tip oluşturmaktadır (6, 27-29). Kakooza ve ark. (30) bilateral spastik tipi %45, Abas ve ark. (31) ise spastik tipi % 72.5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizdeki araştırmalarda spastik tip yaklaşık % 75-90 oranlarında görülmektedir (4, 8, 9, 22). Diplejik alt grubu ise Erman ve ark. (8) %46, Öneş ve ark (6) %34 olarak bildirmişlerdir. Diplejik SP prematürelerde daha sık görülmekte (32) ve dört ekstremitde de etkilenme olmasına rağmen alt ekstremitelerde belirgin spastisite olmaktadır. Tetraplejik spastik SP ise, en ağır ve ciddi hasta grubunu oluşturmakta ve kliniğinde üst ekstremitelerde hakim tüm ekstremitelerde spastisite görülmektedir (6). Öneş ve ark. (6) tetraplejik spastik tip SP hastalarını %29 oranında bildirmişlerdir. Hemiplejik spastik tip ise ortalama %10-20 aralığındaki sıklıkta görülmekle birlikte, özellikle üst ekstremitte ve ekstremitelerin distali daha fazla etkilenmektedir (6, 32). Diğer; diskinetik, ataksik, hipotonik ve mikst (diskinetik + spastik) tip SP'lere ise yaklaşık %10 ve altındaki değişen oranlarda rastlanmaktadır (6, 32). Bizim çalışmamızda ise, en sık spastik tip (%81,8) ve alt grup olarak ise tetraplejik (%45,6) ve diplejik (%24,5) spastik tip SP hastaları görülmüştür. Literatürden farklı olarak araştırmamızda tetraplejik spastik tipin diplejikten fazla görülmesi, çalışmanın daha ciddi ve ağır SP hastaların tercih ettiği bir FTR merkezinde yapılması nedeniyle olduğu değerlendirilmiştir.

Hastaların SP tiplerine göre KMFSS dağılımına bakıldığında ise spastik tetraplejiklerde evre 4 ve 5'i fazla, spastik hemiplejiklerde ise evre 1'i daha fazla görmekteyiz. Bu durum spastik tetraplejiklerde kaba motor fonksiyonların ağır düzeyde etkilenmiş olduğunu, hemiplejiklerde ise daha hafif etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca MACS sınıflamasına baktığımızda da beklenildiği üzere spastik diplejiklerde ve hemiplejiklerde evre 1 ve 2 daha fazla bulunmuştur. Bu da üst ekstremitte etkilenimi tek taraflı olan veya daha az olan bu tip SP hastalarında ince motor el becerilerinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Literatürde de, kaba ve ince motor fonksiyonlarda ağır etkilenim bilateral spastik ve diskinetik tip SP'lilerde daha fazla bildirilmiştir (30).

Serebral palsi hastalarında motor fonksiyon bozuklukları yanında birçok ek problem ve patolojiler görülebilir. Bunların en sıkıları; konuşma bozukluğu, mental gerilik, görme bozukluğu ve epilepsi olarak sayılabilir (6, 8, 20, 33). Literatürde bu bozukluklarla ilgili sıklık sırası bazen değişiklik gösterse de yaklaşık %30 ile %80'e varan oranlar bildirilmektedir (10, 20). Kakooza ve ark. (30) zihinsel ve bilişsel geriliği %75, epilepsiyi ise %45 ile en sık görülen morbidite olarak bildirmişlerdir. Abas ve ark. (31) ise en sık görülen morbiditeleri sırasıyla %77 ve %38'i etkileyen bilişsel bozukluk ve epilepsi olarak raporlamışlardır. Çalışmamızda da literatüre benzer oranlarda, en sık konuşma bozukluğu (%57,8), mental gerilik (%44,6) ve epilepsi (%32,3) görüldü. Ek olarak, epilepsi ve konuşma

bozukluğu literatürde bildirilenlere uygun olarak tetraplejik ve diplejik spastik tip SP'lilerde daha fazla görülmüştür (30). SP hastalarında iskelet sistemi deformiteleri de sık görülmektedir. Özellikle ayak, ayak bileği deformiteleri ile omurga bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmiştir (6, 8, 22). Öneş ve ark (6) ayak deformitelerini %42,4, omurga deformitelerini %8,8, Erman ve ark. (8) ise ayak deformitelerini %45,5, omurga deformitelerini ise %13,8 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise ayak- ayak bilek deformiteleri %26,9 ile ilk sırada, omurga deformiteleri (skolyoz, kifoz) %7,8 ile ikinci sıklıkta görülen iskelet bozukluklarıydı.

Serebral palsi hastalarında görülen bu deformiteler, yürüme bozuklukları ve motor kayba bağlı fonksiyonel yetersizlikler nedeniyle birçok yardımcı ortez tedavi de kullanılmaktadır (4). Bu ortezlerin en sık kullanılanı ayak-ayak bileği ortezleri (AFO) olup, literatürde %35-47 oranlarında bildirilmişlerdir (6, 8). Çalışmamızda da %27,8 ile AFO'lar ilk sırada kullanılan ortezlerdi. Ayrıca hastalarımızın kullandığı tekerlekli sandalye ve yürüteçler de ilk sıralarda gelen yardımcı cihazlar arasındaydı.

Serebral palsi tedavisi çok boyutlu bir rehabilitasyon süreci olup; fizik tedavi, egzersiz, ilaç tedavileri, cerrahi girişimler ve spastisite tedavisinde kullanılan botulinum toksin enjeksiyonları, baklofen, tizanidin, benzodiazepin gibi medikal ajanlardan oluşmaktadır (8, 9, 27). Bu nedenle SP tedavisi birçok uzmanlık dalının birbiri ile koordineli çalışmasını gerektirir. Çocuk nörologları tarafından SP tanısı konulan bu hastalar, FTR hekimlerine yönlendirildiklerinde rehabilitasyon süreci başlamakta ve gerekli hallerde ortopedi uzmanı tarafından ameliyat edilebilmektedir. Bizim çalışmamızda da başvuru esnasında hastaların %78,9'u zaten fizyoterapi uygulamaları yapılan, %43,1'i ortez kullanan, %30,9'u kas iskelet sistemi cerrahisi yapılmış olguları. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere SP tedavisi çok boyutlu ve uzun bir rehabilitasyon süreci olup, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

## Sonuç

Serebral palsi etyolojisinde en fazla yer alan perinatal nedenlerin azaltılmasına dönük önlemler alınmalıdır. Bu açıdan yenidoğan bakım merkezleri iyileştirilerek yaygınlaştırılmalıdır. Yüksek riskli bebekler yakın takibe alınmalı ve erken tanı konularak bir an önce rehabilitasyon süreçleri başlamalıdır. SP hastalarının çoğunluğunu spastik diplejik ve tetraplejik tip oluşturmaktadır ve bu hastalarda konuşma bozukluğu, epilepsi ve iskelet deformiteleri gibi ek problemler daha fazla görülmektedir. Bu da SP tedavisinde başta FTR uygulamaları olmak üzere uzun süreli ve multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Karar No.: 83045809/604.01, Karar Tarihi: 04.09.2015).

**Hasta Onamı:** Yazılı onam çalışmaya katılan hastalardan ve hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağışsız.

**Teşekkür:** Özel Bağcılar Aktif Tıp Merkezi'ne katkıları için teşekkür ederiz. Zeynep Zengin, Özge Büyükdogan, Çağkan Çağlar, Nihat Bakırcı'ya değerlendirme ve bilgi toplama süreçlerindeki katkıları için teşekkür ederim.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine (Approval Number: 83045809/604.01; Approval Date: 04.09.2015).

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Acknowledgements:** We thank to Private Bağcılar Aktif Medicine Center, İstanbul, Turkey for their contributions. In addition, many thanks to physiotherapists Zeynep Zengin, Özge Büyükdogan, Çağkan Çağlar, Nihat Bakırcı who have great contributions to the evaluation of the patients and to the collection of data in this study.

**Conflict of Interest:** The author has no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

1. Armstrong RW. Definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 166. [CrossRef]
2. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 1619-31. [CrossRef]
3. Demir H, Eser C, Menkü APÇ, Kırnap M, Koç H, Şigan YT. Serebral palsi olgularımızın epidemiyolojik özellikleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2000; 3: 46-8.
4. Berker N, Sussman M, Deniz E. Genel Kavramlar. In: Yalçın S, Berker N, Dormans J, Sussman M, editors. *Serebral Palsi tedavi ve rehabilitasyon*. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2000.p.15-51.
5. Yapıcı Z, Özcan H. Sinir sisteminin doğumsal hasarları ve girişimsel hastalıkları. In: Öge EA, editor. *Nöroloji; İ.Ü. İ.T.F. Temel ve Klinik Bilimleri Ders Kitapları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2004.p.343-65.
6. Öneş K, Çelik B, Çağlar N, Gültekin Ö, Yılmaz E, Çetinkaya B. Serebral palsi polikliniğine müracaat eden hastaların demografik ve klinik özellikleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54:13-6.
7. Russman BS. Cerebral palsy: definition, manifestations and etiology. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2002; 48: 4-6.
8. Erman EÖ, İçağasıoğlu A, Demirhan E, Kolukısa Ş. Demographic Data and Clinical Characteristics of 202 Cerebral Palsy Cases. *Turk J Phys Med Rehab* 2009; 55: 94-7.
9. İrdeseli J. Serebral Palsi Rehabilitasyonu. In: Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B, editors. *Nörorehabilitasyon*. Bursa: Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri; 2000;137-48.
10. Johnston MN. Encephalopathies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.p.2023-9.
11. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2000; 80: 974-85.
12. Eliasson AC, Krumlinde Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:549-554. [CrossRef]
13. Dursun N. Serebral Palsi. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun, editors. *Tıbbi Rehabilitasyon*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.p.957-74.
14. Bruck I, Antoniuk SA, Spessatto A, Bem RS, Hausberger R, Pacheco CG. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 35-9. [CrossRef]

15. Karakuş N, Açık Y, Kurt A, Özdiller DŞ, Kurt N, Aygün D. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Dergisi 2005; 48: 125-9.
16. Yakar A, Erbaydar T, Sonmaz S. Konya ilinde üniversite hastanesi ve iki özel rehabilitasyon merkezinde izlenen serebral palsili çocukların mediko-sosyal değerlendirmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2002; 48: 22-6.
17. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. Indian J Pediatr 2005; 72: 865-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. Aus J Physiother 2003; 49: 7-12. [\[CrossRef\]](#)
19. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. Disabil Rehabil 2006; 28: 183-91. [\[CrossRef\]](#)
20. Meberg A, Broch H. Etiology of cerebral palsy. J Perinat Med 2004; 32: 434-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Erkin G, Delialioğlu SU, Ozel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. Int J Rehabil Res 2008; 31: 89-91. [\[CrossRef\]](#)
22. Doğan A, Gülten E, Aybay C, Özgirgin N. Serebral palsili olgularımızın sosyodemografik ve klinik özellikleri. Fiziksel Tıp 2001; 4: 7-12.
23. Eraksoy M: Cerebral palsy'nin Tanımı. In: Hıfzı Özcan, editör. Cerebral Palsy. İstanbul: Boyut Matbaacılık; 2005.p.27-34.
24. Aydın G, Caner K, Demir SÖ, Keleş I, Demir M, Orkun S. Serebral palsili 314 olgunun etiyolojik, demografik ve klinik özellikleri ve bu özelliklerin rehabilitasyon sonuçlarına etkisi. Fiziksel Tıp 2005; 8: 33-40.
25. Sinha G, Corry P, Subesinghe D, Wild J, Levene MI. Prevalence and type of Cerebral Palsy in a British Ethnic Community: The role of consanguinity. Dev Med Child Neurol 1997; 48: 259-62. [\[CrossRef\]](#)
26. Nacitarhan S. Merkezimize başvuran Güneydoğu Anadolu Bölgesi serebral palsili çocukların sosyoekonomik ve demografik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi 2005; 32: 13-9.
27. Shubhra M, Gabler-Spira D. Cerebral Palsy. In: Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.p.1243-67.
28. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. Acta Paediatr 2001; 90: 271-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Almasri NA, Saleh M, Abu-Dahab S, Malkawi SH, Nordmark E. Development of a cerebral palsy follow-up registry in Jordan (CPUP-Jordan). Child Care Health Dev 2017; 44: 131-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Kakooza-Mwesige A, Forssberg H, Eliasson AC, Tumwine JK. Cerebral palsy in children in Kampala, Uganda: Clinical subtypes, motor function and co-morbidities. BMC Res Notes 2015; 8: 166. [\[CrossRef\]](#)
31. Abas O, Abdelaziem F, Kilany A. Clinical spectrum of cerebral palsy and associated disability in South Egypt: A local survey study. Open Access Maced J Med Sci 2017; 5: 37-41. [\[CrossRef\]](#)
32. Yapıcı Z. Nöropatoloji. In: Hıfzı Özcan, editor. Cerebral Palsy. İstanbul: Boyut Matbaacılık; 2005.p.35-46.
33. Matthews DJ, Wilson P. Cerebral Palsy. In: Molnar GE, Alexander MA, editors. Pediatric Rehabilitation, 3rd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc; 1999.p.193-219.

**Cite this article as:** Sucuoğlu H. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cerebral Palsy. İstanbul Med J 2018; 19 (3): 219-24.



# Temporal CT of the Pneumatized Petrous Apex: Associated Anomalies and the Relationship with Tinnitus and Vertigo

## Havalı Petröz Apeksin Temporal BT ile Değerlendirilmesi: Eşlik Eden Anomaliler ve Tinnitus ve Vertigo ile Arasındaki İlişki

Aslı Tanrıvermiş Sayit<sup>1</sup>, Muzaffer Elmalı<sup>1</sup>, Yüksel Terzi<sup>2</sup>

### Abstract/Öz

**Introduction:** The aim of the present study was to determine concomitant congenital anomalies and variations of the temporal bone in patients with a pneumatized petrous apex and to investigate the relationship of non-pulsatile subjective tinnitus and peripheral vertigo with petrous apex pneumatization.

**Methods:** Temporal multidetector computed tomography (MDCT) images of 2120 patients were obtained from the hospital's digital database between 2009 and 2017. The MDCT scans were performed for various preliminary diagnoses including non-pulsatile subjective tinnitus, peripheral vertigo, hearing loss, otitis, and otalgia. Petrous apex pneumatization was detected in 192 patients. Twenty-six patients with temporal bone trauma were excluded from the study. One hundred sixty-six patients were included in the study. Temporal bone MDCT images were evaluated for concomitant congenital anomalies and variations.

**Results:** The incidence of diffuse petrous apex pneumatization was 9%. Excessive temporal bone pneumatization and high jugular bulb (JB) were found to be most prevalent in patients with petrous apex pneumatization. There were statistically significant differences between petrous apex pneumatization and peripheral vertigo ( $p=0.009$ ). However, there were no statistically significant differences between petrous apex pneumatization and non-pulsatile subjective tinnitus ( $p=0.62$ ).

**Conclusion:** The most common variation was the high JB, and the most common anomaly was the dehiscent internal carotid artery in patients with petrous apex pneumatization. Moreover, there was no statistically significant relationship between non-pulsatile subjective tinnitus and unilateral or bilateral petrous apex pneumatization.

**Keywords:** Petrous apex pneumatization, tinnitus, vertigo, temporal, multidetector computed tomography

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı petröz apeks havalanması olan hastalarda temporal kemikte eşlik eden konjenital anomalileri ve varyasyonları saptamak, non pulsatil subjektif tinnitus ve periferik vertigonun petröz apeks havalanması ile ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntemler:** 2.120 hastanın temporal çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) görüntüleri 2009-2017 tarihleri arasında kulak çınlaması, baş dönmesi, işitme kaybı, otit ve kulak ağrısı gibi çeşitli ön tanıları bulunan hastalarda hastanenin dijital veri tabanından taranmıştır. 192 hastada petröz apeks havalanması saptandı. Travma saptanan 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 166 hastanın temporal ÇKBT görüntüleri eşlik eden konjenital anomaliler ve varyasyonlar açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Diffüz petröz apeks havalanma insidansı %9 olarak saptandı. Petröz apeks havalanması olan hastalarda aşırı temporal kemik havalanması ve yüksek juguler bulbus en sık görülen bulgularıdır. Petröz apeks havalanması ile periferik vertigo arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0.009$ ). Ancak, petröz apeks havalanması ile non pulsatil subjektif tinnitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.62$ ).

**Sonuç:** Petröz apeks havalanması olan hastalarda en sık görülen varyasyon yüksek juguler bulbus ve en yaygın anormali dehisent internal carotid arterdir. Ayrıca, non pulsatil subjektif tinnitus ile tek taraflı veya bilateral petröz apeks havalanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Petrous apex havalanması, tinnitus, vertigo, temporal, çok kesitli bilgisayarlı tomografi

This study was presented in 13<sup>th</sup> International Otolaryngology-Head and Neck Surgery Congress as a verbal notice, 5-7 April 2017, Ankara, Turkey.

ORCID IDs of the authors: A.T.S. 0000-0003-2861-156X; M.E. 0000-0003-3485-9254; Y.T. 0000-0003-4966-8450.

<sup>1</sup>Department of Radiology, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey  
<sup>2</sup>Department of Statistics, Ondokuz Mayıs University School of Art and Science, Samsun, Turkey

Address for Correspondence/  
Yazışma Adresi:  
Aslı Tanrıvermiş Sayit  
E-mail: draslitannrivermissayit@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 10.09.2017  
Accepted/Kabul Tarihi: 01.02.2018

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

## Introduction

In adults, pneumatization of the temporal bone is divided into five regions: middle ear, squamo-mastoid (mastoid), perilyabyrinthine, petrous apex, and accessory air cells (1). The petrous apex of the temporal bone is pyramidal in shape at the base of the skull between the greater wing of the sphenoid bone anteriorly and the occipital bone posteriorly (2). It consists of dense bone tissue and bone marrow. Petrous apex lesions can be classified as developmental, inflammatory, benign, malignant, vascular, and osseous dysplasias (2). Petrous apex pneumatization and asymmetric fatty marrow are the normal variants. If the air cells surrounded by epithelial cells communicate with the mastoid air cells, the petrous apex can be pneumatized (2). A previous study reports a wide range of incidence of petrous apex pneumatization ranging from 9% to 30% (1). Pneumatization can be highly variable, involving a large portion of the petrous temporal bone or only a small posterolateral segment. Many pathological conditions, such as inflammation, infection, and accumulation of fluid, can be observed in the pneumatized air cells in the petrous apex. In addition, extensive temporal bone pneumatization associated with tinnitus has been reported in previous studies (3, 4). The aim of the present study was to determine concomitant congenital anomalies and variations of the temporal bone in patients with petrous apex pneumatization and to investigate the relationship of non-pulsatile subjective tinnitus and peripheral vertigo with petrous apex pneumatization.

## Methods

Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University School of Medicine (April 3, 2017; no: B.30.2.ODM.0.20.08/792). The records of all patients who underwent temporal bone multidetector computed tomography (MDCT) between 2009 and 2017 were reviewed. MDCT images of 2120 patients were obtained from the hospital's digital database, and scans were performed for various preliminary diagnoses. The Digital Imaging and Communications in Medicine files were retrieved from the archive system and transferred to the OsiriX workstation for review, and all temporal MDCT images were evaluated for petrous apex pneumatization and associated anomalies and variations. Of the 2120 patients, 192 were detected with either bilateral or unilateral petrous apex pneumatization following a preliminary diagnosis of tinnitus, vertigo, hearing loss, otitis, otalgia, and trauma (Table 1). Preliminary diagnoses of the patients were obtained from the digital database of the hospital. Accordingly, 26 patients with trauma were excluded from the statistical analysis except to determine the incidence rate of petrous apex pneumatization. MDCT examinations were evaluated by two board-certified radiologists who had 15 years and 5 years of experience in head and neck imaging. The final decisions regarding the findings were determined by consensus.

High-resolution MDCT imaging was performed using a 16-slice multidetector row computed tomography scanner (Aquilion 16 system; Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan). The scanning parameters used were a collimation of 1 mm, 250 mAs, 120 kV, 512×512 matrix, bony algorithm, and 0.5 mm reconstruction thickness.

**Table 1. Preliminary diagnosis of patients before performing MDCT**

| Medical information of the patients     | Female | Male | Total |
|-----------------------------------------|--------|------|-------|
| Non-pulsatile subjective tinnitus       | 11     | 11   | 22    |
| Vertigo                                 | 14     | 5    | 19    |
| Hearing loss                            | 37     | 41   | 78    |
| Otitis                                  | 18     | 17   | 35    |
| Otalgia                                 | 8      | 4    | 12    |
| Trauma                                  | 11     | 15   | 26    |
| Total                                   | 99     | 93   | 192   |
| MDCT: multidetector computed tomography |        |      |       |

Temporal bone pneumatization was classified according to the method described by Han et al. (5). The sigmoid sinus was used as a reference for evaluation. On the image in which the malleoincudal complex resembled an ice cream cone, three parallel lines at 45° anterolaterally were applied so that one line crossed the most anterior point of the sigmoid sinus at its junction with the petrous bone, the second line crossed the most lateral margin along the transverse plane of the sigmoid groove, and the third line crossed the most posterior point of the sigmoid sinus, respectively. Grade I, with reduced pneumatization (hypopneumatization), is represented by mastoid cells positioned anteromedially to the most anterior line. Grade II, with moderate pneumatization, is represented by pneumatized cells extending between the first and the second lines. Grade III, with good pneumatization, is represented by pneumatized cells between the middle and the last lines. Grade IV, with hyperpneumatization, is represented by pneumatic cells situated posterolaterally to the last line (5). In the present study, Grade IV is accepted as extensive temporal bone pneumatization.

Written informed consent was obtained from the patients who participated in the present study.

## Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences version 20 for Windows (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) was used for all statistical calculations. The Pearson's chi-squared test was used for the evaluation of the association between qualitative variables. Binary logistic regression analysis was used for the evaluation of binary values for dependent variables, affecting the prognostic factor.

Mean, standard deviation, and proportion were used as descriptive statistics. A p value of <0.05 was considered as statistically significant. All data are expressed as mean±SD.

## Results

Of the 2120 temporal MDCT scans that were reviewed, 192 (9%) scans were found to have a pneumatized petrous apex. The mean age of the patients was 37.5±20 years. Of the 192 patients, 99 (51.6%) were females (mean age: 37.8±20.6 years), and 93 (48.4%) were males (mean age: 37.1±19.4 years). Table 1 shows the preliminary diagnoses of patients with petrous apex pneumatization. According to temporal MDCT images (Figure 1), petrous apex pneumatization was bilateral in 87 (45.3%) patients, with 55 (28.6%) on the right side (Figure 2) and 50 (26%) on the left side. By gender, the percentages of bilateral petrous apex pneumatization were 43.4% for females and 47.3% for males (Table 2), and there was no significant difference between petrous apex pneumatization and gender (p=0.83).

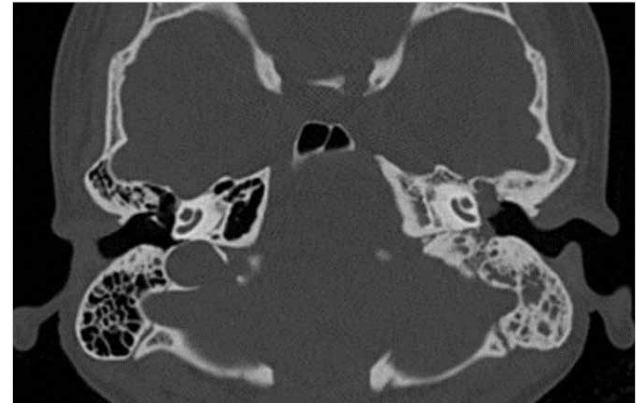
**Table 2. Petrous apex pneumatization according to gender**

|        |        |       | Pneumatization of the petrous apex |       |       | Total |
|--------|--------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|
|        |        |       | Bilateral                          | Right | Left  |       |
| Gender | Male   | Count | 44                                 | 25    | 24    | 93    |
|        |        | %     | 47.3                               | 26.9  | 25.8  | 100.0 |
|        | Female | Count | 43                                 | 30    | 26    | 99    |
|        |        | %     | 43.4                               | 30.3  | 26.3  | 100.0 |
| Total  | Count  | 87    | 55                                 | 50    | 192   |       |
|        | %      | 45.3  | 28.6                               | 26.0  | 100.0 |       |

Twenty-six patients with temporal bone trauma were excluded from the study. The medical records showed that preliminary diagnoses of the remaining 166 patients were non-pulsatile subjective tinnitus (13.2%), vertigo (11.4%), hearing loss (46.3%), otitis (35%), and otalgia (7.2%). Table 3 shows the temporal MDCT findings of patients with petrous apex pneumatization. Excessive temporal bone pneumatization (57.2%) and high jugular bulb (JB) (21.7%) were found to be the most prevalent variations in patients with petrous apex pneumatization.



**Figure 1.** Axial high-resolution temporal bone computed tomography shows bilateral symmetry and almost equal diffuse pneumatization of the petrous apex



**Figure 2.** Axial high-resolution temporal bone computed tomography reveals right-sided petrous apex pneumatization and high jugular bulb

**Table 3. Temporal MDCT findings of the patients**

| MDCT findings of the patients                                                           | Bilateral | Right | Left | Total |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-------|
| Excessive pneumatization in the temporal bone                                           | 47        | 23    | 25   | 95    |
| High JB                                                                                 | 6         | 18    | 12   | 36    |
| Dehiscent JB                                                                            | 2         | 5     | 3    | 10    |
| Dehiscent ICA                                                                           | 12        | 7     | 9    | 28    |
| Otosclerosis                                                                            | 3         | 2     | 0    | 5     |
| Otitis                                                                                  | 4         | 9     | 13   | 26    |
| Cerebellopontine angle tumor                                                            | 0         | 3     | 0    | 3     |
| Dehiscent semicircular canal                                                            | 1         | 1     | 3    | 5     |
| Congenital anomalies                                                                    | 6         | 2     | 2    | 10    |
| MDCT: multidetector computed tomography; JB: jugular bulb; ICA: internal carotid artery |           |       |      |       |

**Table 4. Temporal MDCT findings of patients with tinnitus**

| MDCT findings of patients with tinnitus                                                 | Bilateral | Right | Left | Total |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-------|
| Excessive pneumatization in the temporal bone                                           | 8         | 3     | 4    | 17    |
| High JB                                                                                 | 1         | 4     | 0    | 5     |
| Dehiscent JB                                                                            | 0         | 0     | 0    | 0     |
| Dehiscent ICA                                                                           | 3         | 1     | 3    | 7     |
| Otosclerosis                                                                            | 0         | 0     | 0    | 0     |
| Otitis                                                                                  | 0         | 0     | 1    | 1     |
| Cerebellopontine angle tumor                                                            | 0         | 1     | 0    | 1     |
| Dehiscent semicircular canal                                                            | 0         | 0     | 0    | 0     |
| Congenital anomalies                                                                    | 0         | 1     | 0    | 1     |
| MDCT: multidetector computed tomography; JB: jugular bulb; ICA: internal carotid artery |           |       |      |       |

**Table 5. Logistic regression analysis of tinnitus**

| MDCT findings of patients with tinnitus                                                 | B      | S.E.      | Wald  | df | p    | Exp (B) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|-------|----|------|---------|
| High JB                                                                                 | -0.002 | 0.27      | 0.00  | 1  | 0.99 | 0.10    |
| Dehiscent JB                                                                            | -17.15 | 6633.19   | 0.00  | 1  | 0.99 | 0.00    |
| Dehiscent ICA                                                                           | 0.36   | 0.25      | 2.13  | 1  | 0.14 | 1.44    |
| Otosclerosis                                                                            | -18.75 | 13,623.12 | 0.00  | 1  | 0.10 | 0.00    |
| Otitis                                                                                  | -0.48  | 0.40      | 1.40  | 1  | 0.23 | 0.62    |
| Dehiscent semicircular canal                                                            | -7.95  | 7033.24   | 0.00  | 1  | 0.10 | 0.00    |
| Age                                                                                     | 0.03   | 0.01      | 5.80  | 1  | 0.01 | 1.03    |
| Side of pneumatization                                                                  | -0.164 | 0.50      | 0.10  | 1  | 0.74 | 0.85    |
| Constant                                                                                | -2.91  | 0.61      | 22.72 | 1  | 0.00 | 0.05    |
| MDCT: multidetector computed tomography; JB: jugular bulb; ICA: internal carotid artery |        |           |       |    |      |         |

petrous apex pneumatization was found in 7 patients, and bilateral pneumatization was found in 4 patients. In addition, the temporal MDCT scans showed that 5 of the 11 patients had excessive pneumatization of the squamous part of the temporal bone. In 5 of the 7 patients with unilateral non-pulsatile subjective tinnitus, petrous apex pneumatization was detected on the same side. However, there was no statistically significant relationship between bilateral or unilateral petrous apex pneumatization and non-pulsatile subjective tinnitus ( $p=0.40$ ). In addition, logistic regression analysis indicated that the risk of tinnitus increased 1.03-fold with age in patients with petrous apex pneumatization (Table 5).

The preliminary diagnosis in 19 of the 166 patients was vertigo, 14 of whom were females (mean age:  $51 \pm 12.7$  years), and 5 were males (mean age:  $44.6 \pm 21.3$  years). Vertigo was diagnosed by otolaryngologists, and patients with central vertigo were not included in the study. Unilateral petrous apex pneumatization was detected in 5 of the 19 patients, and bilateral pneumatization was detected in 14 patients. Table 6 shows the temporal CT findings of patients with vertigo.

Eight of the 45 normal patients' preliminary diagnoses were peripheral vertigo (17.7%). Unilateral petrous apex pneumatization was found in 5 of the 8 patients, and bilateral pneumatization was

found in 3 patients. Of the 8 patients, 4 had excessive pneumatization of the temporal bone. Logistic regression analysis indicated that the risk of peripheral vertigo was 3.4 times higher in patients with bilateral petrous apex pneumatization than in those with unilateral petrous apex pneumatization, and that the risk of peripheral vertigo increased 1.03-fold with age in patients with petrous apex pneumatization (Table 7).

## Discussion

Petrous apex pneumatization occurs as a result of extensions from the supralabyrinthine, infralabyrinthine, and peritubal areas via the peritubal, posteromedial, and posterosuperior-subarcuate tracts (1). The degree of petrous apex pneumatization is closely related to squamomastoid (mastoid) pneumatization. According to extant literature, the incidence of petrous apex pneumatization ranges from 9% to 30% (6). In addition, the incidence of unilateral pneumatization has been reported as 4%-7% (1). In the present study, the incidence of petrous apex pneumatization was 9%, and the incidence of unilateral petrous apex pneumatization was 5%.

Variations of the temporal bone include high and dehiscent JBs, severe asymmetry of the jugular foramen, anteriorly located sigmoid sinus, deep sinus tympani, large internal auditory canal, and large cochlear aqueduct (7). An aberrant internal carotid artery (ICA) in the middle ear is a rare congenital finding with unknown etiology. These cases are encountered more often in females than in males and usually affect the right side (75%) (8). If ICA lacks the bony covering between the middle ear and the ICA, it is considered dehiscent. The reported incidence of carotid canal dehiscence is 1.4% (9). These patients generally suffer with otologic symptoms, such as tinnitus, vertigo, conductive hearing loss, and otalgia (8). We found that the incidence of the aberrant ICA and dehiscent carotid canal in patients with petrous apex pneumatization is 0.6% and 2.32%, respectively.

High JB is the most common vascular abnormality of the petrous part of the temporal bone, with an incidence of 3.5%-34% (9-11). It is defined as an extension of the JB superior to the level of the tympanic annulus (12). If the bony separation between the JB and the tympanic cavity is absent, it is called dehiscent JB (12). Unknown dehiscent JB can cause severe bleeding during surgical interventions, such as myringotomy and tympanomeatal flap elevation (13). JB anomalies can induce tinnitus, vertigo, and con-

**Table 6. Temporal MDCT findings of patients with vertigo**

| MDCT findings of patients with vertigo                                                  | Bilateral | Right | Left | Total |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-------|
| Excessive pneumatization in the temporal bone                                           | 9         | 1     | 1    | 11    |
| High JB                                                                                 | 3         | 2     | 1    | 6     |
| Dehiscent JB                                                                            | 0         | 1     | 0    | 1     |
| Dehiscent ICA                                                                           | 5         | 0     | 0    | 5     |
| Otosclerosis                                                                            | 0         | 1     | 0    | 1     |
| Otitis                                                                                  | 0         | 2     | 0    | 2     |
| Cerebellopontine angle tumor                                                            | 0         | 1     | 0    | 1     |
| Dehiscent semicircular canal                                                            | 0         | 0     | 1    | 1     |
| Congenital anomalies                                                                    | 1         | 0     | 0    | 1     |
| MDCT: multidetector computed tomography; JB: jugular bulb; ICA: internal carotid artery |           |       |      |       |

**Table 7. Logistic regression analysis of vertigo**

| MDCT findings of patients with vertigo                                                  | B     | S.E. | Wald  | df | p    | Exp (B) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|----|------|---------|
| High JB                                                                                 | 0.01  | 0.28 | 0.004 | 1  | 0.94 | 1.02    |
| Dehiscent JB                                                                            | -0.15 | 0.54 | 0.081 | 1  | 0.77 | 0.85    |
| Dehiscent ICA                                                                           | -0.34 | 0.37 | 0.824 | 1  | 0.36 | 0.71    |
| Otosclerosis                                                                            | -0.25 | 1.04 | 0.058 | 1  | 0.81 | 0.78    |
| Otitis                                                                                  | -0.27 | 0.37 | 0.547 | 1  | 0.45 | 0.76    |
| Dehiscent semicircular canal                                                            | 0.26  | 0.50 | 0.260 | 1  | 0.61 | 1.29    |
| Age                                                                                     | 0.03  | 0.01 | 6.217 | 1  | 0.01 | 1.03    |
| Side of pneumatization                                                                  | 1.33  | 0.57 | 5.453 | 1  | 0.02 | 3.81    |
| Constant                                                                                | -4.00 | 0.75 | 27.79 | 1  | 0.00 | 0.01    |
| MDCT: multidetector computed tomography; JB: jugular bulb; ICA: internal carotid artery |       |      |       |    |      |         |

ductive hearing loss due to erosion of the vestibular aqueduct and posterior semicircular canal (13). We found that the incidence of high JB and dehiscent JB in patients with petrous apex pneumatization is 21.6% and 6%, respectively.

Tinnitus is the most common otologic symptom worldwide with a prevalence of 30% (3). It often occurs in patients aged 40-70 years, with equal incidence in men and women (6). Causes of tinnitus include vascular anomalies, such as aberrant ICA, dehiscent ICA, stenosed ICA, high JB, and dehiscent JB, vascular pathologies, such as carotid canal dissection and fibromuscular dysplasia, and vascular neoplasms, such as paraganglioma, ossifying hemangioma, and osseous dysplasia, such as Paget's disease and otosclerosis (12).

Tinnitus has also been reported in patients with extensive temporal bone pneumatization and petrous apex pneumatization (3, 4, 6). However, a limited number of studies address the relationship between petrous apex pneumatization and tinnitus. It is believed that tinnitus may be due to large air cells between the ICA and the cochlea, acting as amplifiers and increasing the transmission of blood flow to the cochlea. Sözen et al. (6) evaluated the relationship between tinnitus and petrous bone pneumatization by comparing 25 patients with tinnitus with healthy individuals. Tinnitus was unilateral in 18 of the 25 patients and bilateral tinnitus in 7 patients. In addition, in 11 of the 18 patients with unilateral tinnitus, pneumatization was detected on the same side. There was no increase in temporal bone pneumatization in 7 of the 18 patients. In 5 of the 7 patients with bilateral tinnitus, pneumatization was detected as bilateral. In 1 of the 7 patients with bilateral tinnitus, pneumatization was detected on one side only. There was no increase in temporal bone pneumatization in one patient. Sözen et al. (6) detected petrous bone pneumatization in 22 (68.8%) of the 32 patients with tinnitus, which was statistically higher than the prevalence in control subjects (24%). In the present study, 22 temporal bone MDCT images of patients with tinnitus were evaluated. Dehiscent ICA, high JB, acoustic tumor, and aberrant ICA were detected in 11 of the 22 patients. The remaining 11 of the 22 patients' temporal bone MDCT images were completely normal. Petrous apex pneumatization was unilateral in 7 of the 11 patients and bilateral in 4 patients. In 5 of the 7 patients with unilateral petrous apex pneumatization, non-pulsatile subjective tinnitus was detected on the same side. However, there was no statistically significant relationship between non-pulsatile subjective tinnitus and bilateral or unilateral petrous apex pneumatization in patients with normal temporal bone MDCT scans ( $p=0.62$ ). Therefore, we consider that petrous apex pneumatization cannot be the cause of non-pulsatile subjective tinnitus. Other concomitant anomalies or variations can lead to tinnitus in patients in coincidence with petrous apex pneumatization.

Vertigo is a subtype of dizziness that affects approximately 20%-30% of the population. It occurs in all age groups but is rare in children. The two types of vertigo are peripheral and central. Central vertigo is due to a disease or injury to the brain, such as head injuries, illnesses or infections, multiple sclerosis, migraines, brain tumors, strokes, and transient ischemic attacks. Peripheral vertigo is due to benign paroxysmal positional vertigo, vestibular neuronitis, Meniere's disease, labyrinthitis, perilymph fistula, and superior semicircular canal dehiscence syndrome. In addition, the relationship between vertigo and high JB, dehiscent

JB, dehiscent semicircular canal, and cerebellopontine angle tumors has been reported in previous studies (8, 14). In the present study, eight temporal bone MDCT images of patients with peripheral vertigo were normal, and the other 4 of the 8 patients had excessive petrous bone pneumatization. We found a statistically significant association between peripheral vertigo and excessive petrous bone pneumatization ( $p=0.009$ ). Therefore, increased pneumatization of the skull base may be due to peripheral vertigo, balance problems, and headaches. However, the incidence of peripheral vertigo in our study group is not any higher than that in the normal population. In addition, a limited number of studies have reported a relationship between vertigo and petrous apex pneumatization (15, 16).

## Conclusion

In the present study, the incidence of petrous apex pneumatization was 9%. The most common variation was high JB, and the most common anomaly was dehiscent ICA in patients with petrous apex pneumatization. We found no statistically significant relationship between non-pulsatile subjective tinnitus and unilateral or bilateral petrous apex pneumatization.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine (Approval Date: April 3, 2017; Approval No.: B.30.2.ODM.0.20.08/792).

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - A.T.S., M.E.; Design - A.T.S., M.E.; Supervision - A.T.S., M.E.; Resources - A.T.S.; Materials - A.T.S.; Data Collection and/or Processing - A.T.S., Y.T.; Analysis and/or Interpretation - A.T.S., Y.T.; Literature Search - A.T.S.; Writing Manuscript - A.T.S.; Critical Review - A.T.S., M.E., Y.T.; Other - A.T.S.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (Karar Tarihi: April 3, 2017; Karar No.: B.30.2.ODM.0.20.08/792).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - A.T.S., M.E.; Tasarım - A.T.S., M.E.; Denetleme - A.T.S., M.E.; Kaynaklar - A.T.S.; Malzemeler - A.T.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - A.T.S., Y.T.; Analiz ve/veya Yorum - A.T.S., Y.T.; Literatür Taraması - A.T.S.; Yazıyı Yazan - A.T.S.; Eleştirel İnceleme - A.T.S., M.E., Y.T.; Diğer - A.T.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

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

## References

1. Moore KR, Harnsberger HR, Shelton C, Davidson HC. 'Leave me alone' lesions of the petrous apex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 733-8.
2. Chapman PR, Shah R, Curé JK, Bag AK. Petrous apex lesions: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(Suppl 2): WS26-WS37. [\[CrossRef\]](#)
3. Topal O, Erbek SS, Erbek S, Ozluoglu LN. Subjective pulsatile tinnitus associated with extensive pneumatization of temporal bone. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 123-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Tüz M, Doğru H, Yeşildağ A. Subjective pulsatile tinnitus associated with extensive pneumatization of temporal bone. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: 183-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Han SJ, Song MH, Kim J, Lee WS, Lee HK. Classification of temporal bone pneumatization based on sigmoid sinus using computed tomography. *Clin Radiol* 2007; 62: 1110-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Sözen E, Çelebi I, Uçal YO, Coşkun BU. Is there a relationship between subjective pulsatile tinnitus and petrous bone pneumatization? *J Craniofac Surg* 2013; 24: 461-3. [\[CrossRef\]](#)
7. Tomura N, Sashi R, Kobayashi M, Hirano H, Hashimoto M, Watarai J. Normal variations of the temporal bone on high-resolution CT: their incidence and clinical significance. *Clin Radiol* 1995; 50: 144-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Chiang RPY, Lee CJ, Wu HM, Chen LK. Aberrant Internal Carotid Artery in the Middle Ear: a case report. *Chin J Radiol* 2006; 31: 303-7.
9. Atilla S, Akpek S, Uslu S, Ilgit ET, Işık S. Computed tomographic evaluation of surgically significant vascular variations related with the temporal bone. *Eur J Radiol* 1995; 20: 52-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Ball M, Elloy M, Vaidhyanath R, Pau H. Beware the silent presentation of a high and dehiscent jugular bulb in the external ear canal. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 790-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Koesling S, Kunkel P, Schul T. Vascular anomalies, sutures and small canals of the temporal bone on axial CT. *Eur J Radiol* 2005; 54: 335-43. [\[CrossRef\]](#)
12. Branstetter BF 4th, Weissman JL. The radiologic evaluation of tinnitus. *Eur Radiol* 2006; 16: 2792-802. [\[CrossRef\]](#)
13. Atmaca S, Elmali M, Kucuk H. High and dehiscent jugular bulb: clear and present danger during middle ear surgery. *Surg Radiol Anat* 2014; 36: 369-74. [\[CrossRef\]](#)
14. Friedmann DR, Eubig J, Winata LS, Pramanik BK, Merchant SN, Lalwani AK. Prevalence of jugular bulb abnormalities and resultant inner ear dehiscence: a histopathologic and radiologic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147: 750-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Houet EJ, Kouokam LM, Nchimi AL. Skull base bone hyperpneumatization. *JBR-BTR* 2013; 96: 185. [\[CrossRef\]](#)
16. Yetiser S, Kertmen M, Taser M. Abnormal petrous apex aeration. Review of 12 cases. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2002; 56: 65-71.

**Cite this article as:** Tanrıvermiş Sayit A, Elmali M, Terzi Y. Temporal CT of the Pneumatized Petrous Apex: Associated Anomalies and the Relationship with Tinnitus and Vertigo. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 225-30.



# Applicability of Nasal Schirmer Test on Turkish Population and Identifying its Normal Range Values

## Nazal Schirmer Testinin Türk Nüfusunda Uygulanabilirliği ve Normal Aralık Değerleri

Ela Araz Server, Özlem Önerci Çelebi, Ecem Sevim Longur, Özgür Yiğit

### Abstract/Öz

**Introduction:** Nasal schirmer test which is a modified schirmer test can be used in evaluating the amount of nasal secretion. However, we do not know the normalized values of nasal schirmer test on Turkish population. The aim of the study is investigation of applicability and normal range values of nasal schirmer test on Turkish population.

**Methods:** 200 healthy volunteers were included in the study. Standard schirmer test filter papers located adjacent to seromucinous glands of anterior septum, protruding from nostril anteriorly. Strip was removed by a forceps after 10 minutes of insertion. Moistened area on the strip was measured by millimeters.

**Results:** Out of 200 subjects between 18-45 years of age, 105 (52.5%) were female, 95 (47.5%) were male and mean age was  $32.0 \pm 7.2$ . No voluntary complaints of irritation among all subjects. Mean schirmer value of all voluntary was  $19 \pm 7$ . Mean schirmer value of females was  $19.1 \pm 6.6$  whereas it was  $20.3 \pm 7.2$  for males. No significance was detected in terms of gender.

**Conclusions:** Nasal dryness and runny nose, which are commonly seen symptoms of many diseases, could be investigated by Schirmer test and the average value for the Turkish population is  $19 \pm 7$ .

**Keywords:** Schirmer test, nasal secretion, nasal dryness, nasal function, objective tests

**Amaç:** Burun akıntı miktarını belirlemede modifiye nazal schirmer testi kullanılabilir. Ancak nazal schirmer testinin Türk popülasyonundaki normal değerlerini bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı nazal schirmer testinin Türk popülasyonunda kullanılabilirliğini ve normal aralık değerlerini ortaya koymaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya 200 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Standart schirmer test kağıdı nazal septumun ön bölgesindeki seromüsinöz bezlerine bitişik bölgesine burun deliğinden çıkacak şekilde yerleştirildi. Yerleştirildikten 10 dakika sonra forseplesle çıkarıldı. Şeritteki nemli alan milimetre cinsinden ölçüldü.

**Bulgular:** 18-45 yaş aralığındaki 200 denekten 105'i (%52,5) kadın, 95'i (%47,5) erkekti ve ortalama yaş  $32,0 \pm 7,2$  idi. Hiçbir gönüllüde irritasyon bulguları olmadı. Ortalama nazal schirmer değeri  $19 \pm 7$  idi. Kadınların ortalama değeri  $19,1 \pm 6,6$  iken, erkeklerinki  $20,3 \pm 7,2$  idi. Cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Birçok hastalığın sık görülen semptomları olan burun kuruluğu ve burun akışı Nazal Schirmer testi ile değerlendirilebilir ve Türk nüfusu için normal değer ortalaması  $19 \pm 7$ 'dir.

**Anahtar Kelimeler:** Schirmer testi, burun akıntısı, burun kuruluğu, burun fonksiyonları, objektif testler

### Introduction

Nasal secretion has a vital role on humidifying, warming and cleaning the inspired air and functions as one of the most important protective effects of respiratory epithelium (1-3). Its amount, quality and content could be altered by local diseases such as geriatric rhinitis or systemic diseases such as Sjogren's Syndrome. Drugs, radiotherapy, climate changes and upper respiratory tract infections may also lead to dysfunction of epithelial protective mechanisms (4, 5). Hypersecretion of seromucous glands of nasal mucosa leads to runny nose, whereas hyposcretion results in nasal dryness. These two clinical findings are commonly seen in daily otolaryngological practice.

Runny nose and nasal dryness are usually graded by symptom scoring scales (6). Despite the fact that there are objective tests used in the diagnosis of diseases which lead to nasal dysfunction, there is a lack of evidence of objective methods for evaluating the complaints of runny nose and dryness. Nasal schirmer test which is a modified schirmer test used in evaluating lacrimation in ophthalmology practice can be used in evaluating the amount of nasal secretion. It is easily applicable, cheap and rapid test (7, 8). We used nasal schirmer test to measure the radioactive iodine effects on the nasal secretion in our previous study. However, we did not know the normalized values of nasal schirmer test, so we compared our results before and after treatment in that study (9). A study concerning the normal range values of nasal schirmer test of Turkish population has not been reported, yet. Therefore, in our study, we aimed to investigate the validity and normal range values of nasal schirmer test of Turkish population in order to maintain an objective method for follow up process and scientific research.

Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence/

Yazışma Adresi:

Ela Araz Server

E-mail: serverela@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 24.10.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 13.01.2018

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

## Methods

Ethics committee approval was obtained from Istanbul Training and Research Hospital Clinical Researches Ethic Committee. Study group included patients who were admitted between 2015-2016. Patients were between 18-45 years of age and all had undergone nasal endoscopic examination. Exclusion criteria were comprised of subjects with nasal complaints, smoking, allergy history, rhinitis, history of systemic or topical nasal drug use, history of nasal surgery, history of exposure to inhalant agents, septal deviation, turbinate hypertrophy and any other nasal pathology. All patients were given written informed consents. Included subjects were requested to irrigate their noses with tap water. They waited approximately 1 hour under 22.5 °C room temperature with 33.8 % humidity before the procedure.

Standardschirmer test filter papers with 35 mm length and 5 mm width were used for all subjects (Dr. Mann Pharma, Berlin, Germany). By using a nasal speculum and a bayonette forceps, filter papers were located parallel to the nasal dorsum, immediately adjacent to anterior nasal septum. Strip was carefully located adjacent to seromucinous glands of anterior septum, protruding from nostril anteriorly (Figure 1). Lateral nasal wall was carefully preserved in order to avoid irritation. Strip was removed by a forceps after 10 minutes of insertion. Moistened area on the strip was measured by millimeters.

**Table 1. Demographic features, distribution according to age, schirmer results of right/left nasal cavities**

|        | Min-Max | Median | Mean.±s.s./n-% |
|--------|---------|--------|----------------|
| Age    | 9-59    | 34     | 37.0±12.2      |
|        | 18-25   | 11     | 5.5%           |
|        | 25-30   | 69     | 34.5%          |
|        | 31-35   | 49     | 24.5%          |
|        | 36-40   | 32     | 16.0%          |
|        | 41-45   | 39     | 19.5%          |
| Gender | Female  |        | 105 52.5%      |
|        | Male    |        | 95 47.5%       |
| Right  | 5-35    | 20.0   | 19.8±6.9       |
| Left   | 4-35    | 19.0   | 19.5±7.0       |

**Table 2. Comparison of Schirmer results in terms of nasal cavity side, gender and age**

|        |        | Schirmer |        |            | p                  |
|--------|--------|----------|--------|------------|--------------------|
|        |        | Min-Max  | Median | Mean.±s.s. |                    |
| Side   | Right  | 5-35     | 20     | 19.8±6.9   | 0.148 <sup>w</sup> |
|        | Left   | 4-35     | 19     | 19.5±7.0   |                    |
| Gender | Female | 5-33     | 20     | 19.1±6.6   | 0.061 <sup>m</sup> |
|        | Male   | 4-35     | 20     | 20.3±7.2   |                    |
| Age    | 18-25  | 5-32     | 21     | 20.0±6.7   | 0.095 <sup>k</sup> |
|        | 25-30  | 4-35     | 21     | 21.0±7.6   |                    |
|        | 31-35  | 7-32     | 19     | 19.1±6.5   |                    |
|        | 36-40  | 5-34     | 19     | 19.5±7.3   |                    |
|        | 41-45  | 5-28     | 18     | 17.9±5.8   |                    |

m: Mann-whitney u test; k: Kruskal-wallis; w: Wilcoxon test

The procedure was applied to each of the nasal cavity at the same time. None of the subjects needed any local anesthetic agent.

## Statistical Analysis

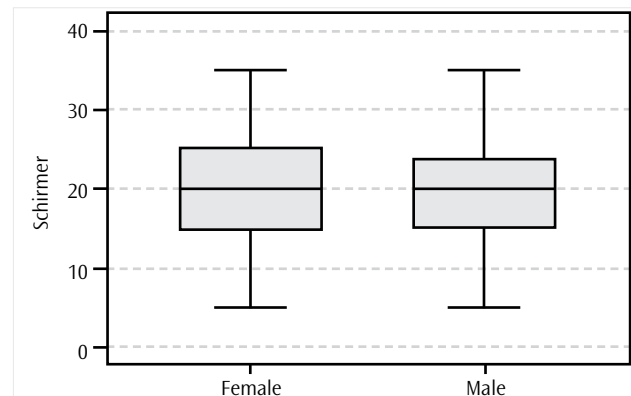
Mean, standard deviation, median lowest, highest, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov-smirnov test. Kruskal-wallis, mann-whitney u test was used in the analysis of quantitative independent data. In the analysis of the dependent data, the test was used. Spearman correlation analysis was used for correlation analysis. Statistical Package for Social Sciences 22.0 program was used in the analyzes (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA).

## Results

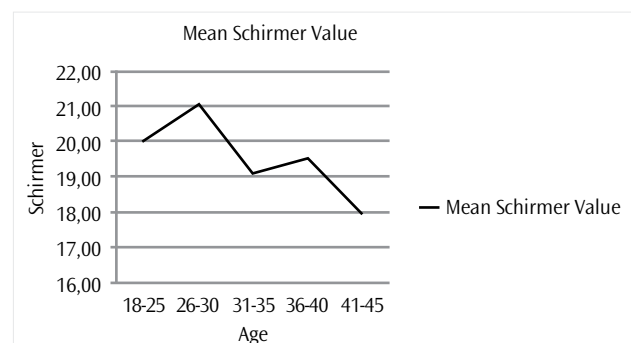
Out of 200 subjects between 18-25 years of age, 105 (52.5%) were female, 95 (47.5%) were male and mean age was 32.0±7.2. Among all subjects, mean schirmer value of nasal cavity was 20.0 (19.8±6.9) on the right side where as it was 19.0 (19.5±7.0) on the left side (Table 1).

There was no significant difference between right and left schirmer values ( $p>0.05$ ). There was a significant correlation between right and left schirmer values ( $p=0.000/r=0.892$ ) (Table-2). Mean schirmer value of females was 19.1±6.6 whereas it was 20.3±7.2 for males. No significance was detected in terms of gender ( $p=0.061$ ) (Figure 1). Mean schirmer value of all voluntary was 19±7.

In terms of age range of whole subject group, schirmer results reflected a decrease by increasing age but it was not found to be statistically significant ( $p>0.05$ ) (Figure 2).



**Figure 1. Schirmer results with respect to gender**



**Figure 2. Schirmer results with respect to age**

## Discussion

Inspired air firstly contacts with the mucosa of the nasal cavity. It is humidified, warmed and cleaned by secretion of seromucinous glands. Nasal secretion affected by alterations of climate, humidity and temperature much more than other secretions because nasal cavity is the first contact point of inspired air (10). Not only the quality of inspired air but also local and systemic diseases, radiotherapy and medications may also affect the amount and content of nasal secretions (9, 10). The incidence of these factors affecting nasal secretion is also increasing. Incidence of hyposcretion and leading nasal dryness has recently been reported to increase with respect to climate changes and life style (11). The prevalence of rhinitis has also increased in recent decades (12). Despite the increased prevalence of nasal secretion changes, the objective test used in follow-up is limited. Runny nose and dryness are subjective findings and are usually evaluated by symptom scores and visual analogue scale (VAS) (13).

First study concerning objective evaluation of amount of nasal secretion had been reported by Saunte et al. (7) They investigated the effects of parasympathomimetic drugs on lacrimation, saliva and nasal secretions by objective tests and used modified Schirmer test for evaluating nasal secretion. Schirmer test can easily be applied by ophthalmologists in case of diminished lacrimation and dry eye. Modified version of this test is not limited with nasal cavity. Dry mouth and hypersalivation are also subjective symptoms and findings such as nasal dryness and runny nose, so, can not be easily evaluated by objective tests. Intraoral Schirmer test, a modified version, has been suggested to be an alternative method for these symptoms (14, 15).

In order to maintain a reliable objective test Lindemann et al. (8) investigated nasal Schirmer test on 159 non-smoker and 30 smoker subjects. They identified normal range as 6-18 mm on healthy subjects and signified that no value had been reported in the literature before. Test result of smokers were reported to be significantly lower than of non-smokers. In our study, for the purpose of identifying the normal range in Turkish population, we excluded the subjects who were smokers or had exposed to any inhalants and subjects who would be affected by any factor that may alter the parameters. We identified normal mean range as 19-20mm for normal population.

In order to measure the amount of lacrimation, ophthalmologists may use topical anesthetics to prevent irritative lacrimation while applying Schirmer test (16). In our study, we did not observe any finding of irritation, in concordance with the study of Lindemann et al. (8). We didn't use any medication. Avoiding any contact between lateral wall of the nasal cavity and the strip could prevent irritation while septal mucosa remarkably tolerates strip contact.

Nasal secretion can easily be affected by age, gender and hormonal alterations in healthy subjects. Reduction in the number of goblet cells of nasal mucosa results in hyposcretion (17). We preferred to exclude subjects over 45 years of age in order to prevent the statistical effect of geriatric rhinitis. Lindemann et al. (8) reported in a larger series of subjects that Schirmer test results were not effected by age. Postmenopausal women mainly suffer from nasal hypofunction due to atrophy of nasal mucosa which is not

only affected by age but also by hormonal alterations. Studies reported that nasal or systemic estrogen would improve these complaints (18). Besides, nasal congestion could be seen partly during menstrual cycle or pregnancy (19). In our study, we didn't find any significant difference between male and female test results. On the contrary, we should mention that we did not concern whether female subjects were in postmenopausal period or not and we also didn't consider the menstrual cycle of subjects. Further studies in larger groups of female subjects, which concern the menstrual cycle, could provide normal range of Schirmer test values.

## Conclusion

Modified Schirmer test is a rapid, cheap and practical objective test for the evaluation of the amount of nasal secretion. Our paper reports the first study which concerns the objective evaluation of the amount of nasal secretion of Turkish population. Nasal dryness and runny nose, which are commonly seen symptoms of many diseases, could be investigated by Schirmer test and identified values could be useful in further studies on Turkish population.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Training and Research Hospital Clinical Researches Ethic Committee.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Design - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Supervision - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Resource - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Materials - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Data Collection and/or Processing - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Analysis and/or Interpretation - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Literature Search - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Writing - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Critical Reviews - E.A.S., Ö.Ö.Ç., Ö.Y.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Tasarım - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Denetleme - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Kaynaklar - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Malzemeler - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Analiz ve/veya Yorum - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Literatür taraması - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Yazıyı Yazan - E.A.S., Ö.Ö.Ç., E.S.L., Ö.Y.; Eleştirel inceleme - E.A.S., Ö.Ö.Ç., Ö.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

## References

1. Courtiss EH, Gargan TJ, and Courtiss GB. Nasal Physiology. *Ann Plast Surg* 1984; 13: 214-23. [\[CrossRef\]](#)
2. Rouadi P, Baroody FM, Abbott D, Naureckas E, Solway J, Naclerio RM. A technique to measure the ability of the human nose to warm and humidify air. *J Appl Physiol* 1999; 87: 400-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Ballenger JJ. Symposium: the nose versus the environment. *Laryngoscope* 1983; 93: 56-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Keck T, Lindemann J. Numerical simulation and nasal air-conditioning. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2010; 9: Doc08.
5. Keck T, Rozsasi A, Gruen PM. Nasal-airconditioning. *HNO* 2011; 59: 40-4.
6. Pallanch FJ, McCaffret TV, Kern EB. Assessment of Nasal Function. In: Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko J, Robbins K, Thomas JR, et al. *Cummings Otolaryngology*. Canada: Saunders; 2014.p.644-57.e4.
7. Saunte C. Quantification of salivation, nasal secretion and tearing in man. *Cephalalgia* 1983; 3: 159-73. [\[CrossRef\]](#)
8. Lindemann J, Tsakiropoulou E, Rettinger G, Gutter C, Scheithauer MO, Picavet V et al. The intranasal Schirmer test: a preliminary study to quantify nasal secretion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2963-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Server EA, Kirgezen T, Celebi OO, Yildiz M, Yigit O, Cermik TF. How does radioactive iodine affect the nose? *Laryngoscope* 2017; 127: 2698-702. [\[CrossRef\]](#)
10. Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 17-26. [\[CrossRef\]](#)
11. Elad D, Wolf M, Keck T. Air-conditioning in the human nasal cavity. *Respir Physiol Neurobiol* 163: 121-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and the effect on allergic diseases. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 341-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multi attribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998; 7: 693-702. [\[CrossRef\]](#)
14. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med* 35: 244-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health* 2012; 12: 29. [\[CrossRef\]](#)
16. Savini G, Prabhawasi P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 31-55. [\[CrossRef\]](#)
17. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *Laryngorhinootologie* 2010; 89: 15-34. [\[CrossRef\]](#)
18. Nappi C, Di Spiezo Sardo A, Guerra G, Di Carlo C, Bifulco G, Acunzo G, et al. Comparison of intranasal and transdermal estradiol on nasal mucosa in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 447-55. [\[CrossRef\]](#)
19. Paulsson B, Gredmark T, Burian P, Bende M. Nasal mucosal congestion during the menstrual cycle. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 337-9. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Server EA, Çelebi ÖÖ, Longur ES, Yiğit Ö. Applicability Of Nasal Schirmer Test On Turkish Population And Identifying Its Normal Range Values. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 231-4.



# Is Donor Age an Important Factor in Cadaveric Organ Donation?

## Kadaverik Organ Bağışında Donör Yaşı Önemli Bir Faktör Müdür?

Halit Ziya Dünder<sup>1</sup>, Rafet Oflaz<sup>1</sup>, Yavuz Selim Çınar<sup>1</sup>, Pınar Sarkut<sup>1</sup>, Ömer Faruk Özkan<sup>2</sup>, Ekrem Kaya<sup>1</sup>

**Introduction:** Our liver transplantation center has determined that the organ donation rate is low in young donors. The goal of study was to investigate whether this observation was valid and the causes for rejecting organ donation among family members of young donors.

**Methods:** The brain death declaration and organ donation rates were analyzed during the study period. The relationship between the organ donation and donor's age was investigated, and factors related to refusing organ donation were also analyzed. A questionnaire including 10 questions was prepared for family members of brain-dead patients, who rejected organ donation. The study was conducted by phone, and conversations were recorded.

**Results:** Including the years between 2011 and 2015, there was a total of 750 brain death declarations, and 508 of the patients did not approve organ donation. The donor rate under 30 years was lower as compared to the elderly patients (23.8% vs. 32.9%,  $p=0.026$ ). The most common reasons for refusing organ donation were religious in nature and the anxiety about the corruption of bodily integrity. Sixty-two percent of family members who refused organ donation declared that they would have accepted organ donation if the donor declared accepting organ donation when he or she was alive.

**Conclusion:** For family members of patients who deceased at young ages emotional attitudes are very important about the decision of organ donation. The testament of person about organ donation is the most important factor affecting the decision of family members.

**Keywords:** Organ donation, organ transplantation, age

**Amaç:** Kadaverik organ bağışının ülke geneline göre nispeten yüksek olduğu bölgemizde daha çok yaşlı beyin ölümü olgularının organlarının bağışlandığı dikkat çekmiştir. Bu çalışmanın amacı bu gözlemi doğrulamak ve nedenini araştırmaktır.

**Yöntemler:** 2011-2015 yılları arasında Bursa bölgemizde organ bağış kayıtları incelenmiş, organ bağışının donör yaşı ile ilişkisi araştırılmıştır. Organ bağışı yapılmayan donörlerin yakınlarına yönelik anket formu hazırlanmış ve cevaplar alınmıştır. Bağış alınamayanlar için hazırlanan 10 soruluk anket telefon görüşmesi ile uygulanmıştır.

**Bulgular:** 2011-2015 yılları arasında Güney Marmara bölgesindeki (Bursa Bölgesi) hastanelerden toplam 750 beyin ölümü bildirilmiştir. Tüm olgularda organ bağışı oranı %32,3 (247 bağış) olup bu oran 30 yaş altı beyin ölümü olgularında anlamlı derecede düşük olup %23,82 dir ( $p: 0,026$ ). Red gerekçeleri olarak, en sık dini nedenler ve vücut bütünlüğünün bozulmasının istenmemesi belirtilmiştir. Ulaşılabilen olgularda en çarpıcı cevap olarak "donörün sağlığında organ bağışı vasiyetinde bulunmaması" gerekçe olarak ileri sürülmüştür. Vasiyet durumunda ise olumsuz düşünen ailelerin %62'si organ bağışını kabul edebileceğini bildirmiştir.

**Sonuç:** Kişilerin sağlığında vermiş olduğu beyanın, ailelerin organ bağışında bulunma kararlarını olumlu yönde etkileyebilecek en önemli faktörlerden biri olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Organ bağışı, organ nakli, yaş

This study was presented as a poster in Organ Donation Congress, September 2017, Geneva, Switzerland.

ORCID IDs of the authors: H.Z.D. 0000-0002-7346-7440; R.O. 0000-0001-7718-191X; Y.S.Ç. 0000-0003-0464-0198; P.S. 0000-0002-2378-0666; O.F.O. 0000-0002-6644-2413; E.K. 0000-0002-9562-4195.

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Uludağ University School of Medicine, Bursa, Turkey  
<sup>2</sup>Department of General Surgery, Ümraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence

Yazışma Adresi:  
Ömer Faruk Özkan  
E-mail: ozkanfomer@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 04.12.2017  
Accepted/Kabul Tarihi: 23.01.2018

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

## Introduction

The most important problem of transplantation programs is the inadequacy of cadaveric donors. Current cadaveric donor ratio in Turkey is around 6 per million population (pmp) (1). However, in Spain, which has the highest ratio for cadaveric donors in Europe, that ratio is 40.2 pmp (2). In spite of this, the annual transplantation numbers in our country and Spain are similar. The reason is that the frequency of living donor liver transplantation is 71.6% in Turkey, whereas it is only 2.58% in Spain (1, 2). While the donor ratio in our region (Bursa region) was nearly 1.8 pmp in the past, it increased nearly tenfold and reached the ratio of 10.3 pmp in 2014. In 2016, the highest ratio, which was 20 pmp, was attained (1).

The difficulty in finding cadaveric donors, as the number of patients increased on waiting lists, has multiplied the efforts exerted on the amplification of donor pool. But, these are still not enough. According to our study, to increase the number of cadaveric donors, it is important to inform people, relieve the anxiety about religious issues, and provide some measures encouraging cadaveric organ donation.

In our region, the organ transplantation ratio is relatively higher than in the rest of the country. To the best of our knowledge, the rate of cadaveric organ donation has relatively decreased in young donors as compared to the older ones. Thus, the goal of this study is to verify this observation and also analyze the reasons of organ donation refusal among the family members of young donors.

## Methods

“Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” by the World Medical Association Declaration of Helsinki was the cornerstone for our study, which was conducted in accordance to its principles. The records of organ donation in the Bursa and around the city between 2011 and 2015 were examined and relation between the donor age and organ donation was evaluated. A questionnaire, consisting of 10 questions was given to relatives of braindead patients, who judged and refused the organ donation. After the informed consent was obtained from each study participant by phone prior to applying questionnaire, a survey was conducted by phone, and a form was created and recorded for all answers.

Descriptive statistical analyses were given as the frequency and percentage for categorical variables and as median (minimum-maximum) for continuous variables. Pearson’s chi-squared test was applied for comparison of categorical variables between the groups. A  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant. The Sta-

tistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis.

## Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) software package was used to covert raw data obtained from the Each questionnaires into a spreadsheet and to perform statistical analysis. When the data were analyzed, descriptive statistics were compared using frequency, percentage, arithmetic mean.

## Results

Between 2011 and 2015 from hospitals in the South Marmara region (Bursa region), a total of 750 brain deaths were reported. Among all the brain death cases, the ratio of organ donation was 32.3% ( $n=242$ ). The 23.8% of the brain deaths were individuals  $\leq 30$  years of age ( $n:30$ ,  $p=0.026$ ) (Table 1). The mean age was 59 (31-90), and the most common etiology of brain deaths among patients  $>30$  years of age was pathologies such as cerebrovascular diseases and intracranial bleeding with a frequency of 72%. The second most common etiology was trauma in 14.1% of patients. On the other hand, among patients aged  $\leq 30$ , the mean age was 18 (2-30), and the most common etiology was reported to be trauma (traffic accidents and falls from height) with a frequency of 43%, and it was followed by cranial and cardiac pathologies constituting 28% of the cases. Among other reasons for brain death in patients younger than 30 years of age are gunshot injuries, suicides, drownings, carbon monoxide intoxication, perinatal asphyxia, and intracranial tumors.

An approval of 76% (96 of 126) of brain death cases younger than 30 years old could not be obtained for organ donation. We reached family members of 30 subjects among 96 patients. Three of them did not accept the interview. We asked the remaining 27 families why they did not accept organ donation. The most common reason was reported as the religious belief, and the second reason was the violation of physical integrity (29.6% and 18.5%, respectively). The reasons are summerized in Table 2. The other causes clarified by the family members and relatives were that they had doubts about patients’ transplantation of donated organs. Although, 40.7% of families reported that they had refused organ donation since their patients was too young, only 18.5% of them told that they would accept organ donation if their patients were older. Among those who rejected organ donation 18.5% expressed that

**Table 1. The relationship between age and the organ donation acceptance**

| Donation                                                                                                 | n   | Accepted    | Refused     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|
| Age $\leq 30$                                                                                            | 126 | 30 (23.8%)  | 96 (76.2%)  |
| Age $> 31$                                                                                               | 624 | 212 (34%)   | 412 (66%)   |
| n: Total                                                                                                 | 750 | 242 (32.3%) | 508 (67.7%) |
| $p=0.026$                                                                                                |     |             |             |
| Pearson’s chi-squared test was used to calculate the p. statistical significance was set at $p < 0.05$ . |     |             |             |

**Table 2. Reasons for refusal**

| REASONS FOR REFUSAL                                   | %    |
|-------------------------------------------------------|------|
| Religious reasons (sin, destiny, will of god)         | 29.6 |
| Disagreement among the family members                 | 20   |
| Bodily corruption                                     | 18.4 |
| Sudden death                                          | 17   |
| Attitudes of health professionals                     | 8    |
| Concerns about the appropriate distribution of organs | 7    |

**Table 3. Questionnaire**

| THE QUESTIONS                                                                                                             | YES (%) | NO (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 1. What was the importance of the deceased person in your life?                                                           |         |        |
| 2. Was his/her death a sudden bereavement for your family?                                                                | 85.1    | 14.9   |
| 3. How did his/her death affect you?                                                                                      |         |        |
| 4. Did he/she talk about organ donation when he/she was alive?                                                            | 0       | 100    |
| 5. If your answers is no, would you accept organ donation if he/she declared that he/she wanted to donate his/her organs? | 62.9    | 37.1   |
| 6. What was the reason for not accepting organ donation?                                                                  |         |        |
| 7. Did you refuse organ donation since your patient was too young?                                                        | 40.7    | 59.3   |
| 8. Would you accept organ donation if he/she were older?                                                                  | 18.5    | 81.5   |
| 9. Do you regret not accepting organ donation?                                                                            | 18.5    | 81.5   |
| 10. If asked today, would you accept organ donation?                                                                      | 25.9    | 74.1   |

they were regretful about their decision and 25.9% stated that they might accept organ donation though it is asked today. The most striking answer to question why they rejected organ donation was that deceased people did not register their intent to donate their organs when they were healthy or alive. It was declared by the 62.9% of family members who rejected organ donation that they would have accepted donation if there was testament (Table 3).

## Discussion

Declaration of brain death and cadaveric organ donation must be the main targets of organ transplantation programs. While the living donor organ transplantation rate is very low in Western countries, in our country, it is very high. In Spain, 2.58% of all liver transplantations are from living donors (2). This ratio is 4.82% in the United States and 71.6% in Turkey (1, 2). There were a total of 1890 patients on the liver transplantation waiting list in 2015. The number of patients who died while on the waiting list was 523 (27.6%) (1). There were 791 patients on the liver transplantation waiting list in Spain, and 99 (12.5%) of them died while on the waiting list (2). The aforementioned ratios emphasize the importance of amplification of cadaveric donor pool instead of encouraging living donor transplantation, which is accompanied by several medico-legal issues.

By April 2016, the number of patients in Turkey on the waiting list for kidney transplantation was 22575, for heart 676, liver 2252, lung 49, pancreas 271, and cornea 2647. While 3500-4000 new patients are being added to this list annually, 2000 patients die while still on the waiting list (1). The most important problem in our country is the organ shortage, which is mainly the consequence of insufficient cadaveric organ donation. While the number of cadaveric donors pmp in European countries was reported to range between 15 and 25 in 2012, in our country, it was only 4.9 (1, 2). Although this ratio reached 5.4 in 2013, 5.7 in 2014, and 6 in 2015, it is still not high enough. Cadaveric organ donation in Turkey is the highest in our region, and it was reported to be almost 20 pmp in 2016 (1). However, among the young brain death cases, organ donation is not as high as it is expected to be. The underlying reason for this situation may be that deaths occurring at the young age usually cause much more emotional turmoil in the families of deceased people.

There are two approaches: the opt-out and opt-in system for cadaveric organ donation. The opt-in system requires individual's registration for organ donation prior to death. In contrast, the opt-out system accepts each individual as a potential donor for organ transplantation unless he or she chose not to donate his or her organs (3) The opt-out system was reported to provide a remarkable increase in cadaveric organ donation in several European countries such as Spain, Italy, Austria, and Belgium (4). On the other hand, in our country, the consent for organ donation is taken from family members of deceased individuals regardless of his or her registration for organ donation, even if he or she had a donor card. In this case, it was observed that the decision of family members about organ donation was likely to be affected by religious, legal, and cultural factors. In contrast to the study by Bilgel et al. (5), we found that religious issues were the most important underlying reason for refusal of cadaveric organ donation. However, this finding may be controversial because of a limited number of study participants. In our study, we observed that the

only factor affecting the decision by the family was determined to be individual's testament about organ donation.

By the end of 2016, the total number of patients on the waiting list was 28470 in Turkey (1). The goal should be to increase the number of voluntary organ donations by improving social awareness and sensitivity about the subject. In this study, we found that one of the most common reasons for refusing organ donation was religious in nature. For that reason, it is important to tell people that organ donation represents a unique opportunity to help other people. Also, it should be reminded that "whoever saves one, it is as if he had saved mankind entirely," as it is stated in Qur'an (6).

Another point that should be considered in order to increase organ donation is that family members should be convinced that their patient is adequately and effectively treated until that time, and if they do accept organ donation, donated organs should be distributed fairly. The main goal is to increase the donor pool, and for that purpose, decreasing families' refusal and increasing the brain death diagnosis are crucial. Determining local, moral, cultural, and religious obstacles that prevent an increasing the rate of organ donation and the construction of optimal policies about these issues are mandatory.

## Conclusion

One of the most important factors affecting the decision of families in a positive way is the declaration of individuals about organ donation prior to death. Therefore, providing social awareness and sensitivity about the subject is crucial. In addition, shifting to opt-out system as a legal strategy, which means that a deceased person is a potential donor in the absence of his or her obvious declaration of being against organ donation, will render family decision unnecessary and consequently increase the rate of cadaveric organ donation. Since religious issues are reported to be the most common reason for the refusal of organ donation, professional theologists who would encourage people to donate organs and inform them about the holiness of saving one's life in all divine religions are required. In this context, it should be highlighted that organ donation is a unique and unrequited expression of our humanity.

**Ethics Committee Approval:** Detailed information about the study was provided to the participants and a written informed consent was obtained from each one. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Ethical committee approval was not obtained because our study was performed only on phone survey.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept- H.Z.D., E.K.; Design- H.Z.D., P.S., R.P.; Supervision- H.Z.D., E.K., Ö.F.Ö.; Resources- P.S., R.O., E.K.; Data Collection and/or Processing- H.Z.D., Y.S.Ç., E.K.; Analysis and/or Interpretation- H.Z.D., Y.S.Ç., P.S.; Literature Search- Ö.F.Ö., Y.S.Ç., P.S.; Writing Manuscript- H.Z.D., Ö.F.Ö., E.K.; Critical Review- H.Z.D., Y.S.Ç., Ö.F.Ö., E.K.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank to Ozgen Isik for the English revision of the text.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

**Etik Komite Onayı:** Katılımcılara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verilmiştir ve yazılı onamları alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Etik Komite Onayı alınmamasının sebebi, çalışmanın telefon anketi yoluyla yapılmış olmasıdır.

**Hasta Onamı:** Sözlü ve yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.Z.D., E.K.; Tasarım - H.Z.D., P.S., R.P.; Denetleme - H.Z.D., E.K., Ö.F.Ö. ; Kaynaklar - P.S., R.O., E.K.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - H.Z.D., Y.S.Ç., E.K. ; Analiz ve/ veya Yorum - H.Z.D., Y.S.Ç., P.S.; Literatür taraması - Ö.F.Ö., Y.S.Ç., P.S.; Yazıyı Yazan - H.Z.D., Ö.F.Ö., E.K.; Eleştirel İnceleme - H.Z.D., Y.S.Ç., Ö.F.Ö., E.K.

**Teşekkür:** Yazarlar çalışmanın İngilizce değerlendirmesindeki katkıları için Ozgen Isika teşekkür ederler.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

## References

1. Ministry of Health, TODBS data 2016.
2. Rafael Matesanz, editor. Newsletter Transplant: International figures on donation and transplantation 2014. Strasbourg: EDQM; 2016.
3. Smith, HJ. The ethical implications and religious significance of organ transplantation payment systems. Med Health Care Philos 2016; 19: 33-44. [\[CrossRef\]](#)
4. Caplan A. Organ Transplantation. In: Crowley M. From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns. Garrison, NY: The Hastings Center; 2008.p.129-32.
5. Bilgel, H., Sadikoglu, G., Goktas, O., Bilgel, N. A survey of the public attitudes towards organ donation in a Turkish community and of the changes that have taken place in the last 12 years. Transpl Int 2004; 17: 126-30. [\[CrossRef\]](#)
6. Holly Qur'an, Sura 5, verse 32.

**Cite this article as:** Dünder HZ, Ofaz R, Çınar YS, Sarkut P, Özkan ÖF, Kaya E. Is Donor Age an Important Factor in Cadaveric Organ Donation? İstanbul Med J 2018; 19 (3): 235-8.



# Kardiyak Hastalığı Olan Gebelerde Sezaryen Anestezisi: Literatür Taraması Eşliğinde 63 Olgunun Analizi

## Anaesthesia for Caesarean Section in Pregnancies with Cardiac Disease: An Analysis of 63 Cases Review by Literaturure

Mahmut Alp Karahan , Evren Büyükfırat , Orhan Binici , Nuray Altay

### Öz / Abstract

**Amaç:** Gebeliğin kardiyovasküler sistem üzerine olan değişiklikleri, önceden var olan kalp rahatsızlığına sahip hastalarda peripartum morbidite ve mortaliteyi artırarak ek stres yaratabilir. Çalışmamızda 2015-2017 yılları arasında kalp hastalığı olan ve sezaryen ameliyatı geçiren gebelerde uygulanan anestezi yöntemlerinin anne ve yenidoğan üzerine olan etkilerinin geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Etik komitesinden onay aldıktan sonra, 2015 ve 2017 yılları arasında 3 yıllık sürede yapılan sezaryen operasyonları ile kalp rahatsızlığı olan 63 gebelikten alınan anestezi, fetal ve maternal veriler retrospektif olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi medikal kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

**Bulgular:** Gebelerin 34'üne (%53,97) genel anestezi, 29'ına (%46,03) rejyonel anestezi (25'i spinal, 4'ü epidural anestezi) uygulandığı saptandı ( $p>0,05$ ). New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre derece arttıkça genel anestezi oranlarının arttığı saptandı ( $p=0,030$ ). Kalp hastaları içinde kapak hastalığı olan gebe sayısı daha yüksekti (%63,5). En sık ikinci kardiyak hastalık ise ritim bozukluğu yer almaktaydı. Bu hasta grubunda 8 ini rejyonel anestezi, 2 sine ise genel anestezi uygulaması yapılmıştır. Sezaryen operasyonu geçiren 32 hastanın analizinde geçirilmiş sezaryen sayısı 3 ve üzerinde olan hastalarda hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu bulundu ( $p=0,009$ ). Sürekli Değişkenlerin Arasındaki Korelasyon ilişkisi yönünden incelediğimizde, Ejeksiyon Fraksiyonu değeri arttıkça ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru azalmaktaydı ( $r=-311$ ,  $p=0,013$ ). Gebelik haftası arttıkça postoperatif yoğun bakım süresi kısaltılmaktaydı. ( $r=-599$ ,  $p=0,002$ ).

**Sonuç:** Araştırmamız sonucunda kardiyak hastalığa sahip gebelerde uygulanan rejyonel ve genel anestezi oranları benzer bulunurken, NYHA fonksiyonel sınıfı yüksek olan gebelerde genel anestezinin daha fazla tercih edildiği saptandı. Bu hastalarda multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, sezaryen, anestezi, kalp hastalığı

**Introduction:** The cardiovascular changes of pregnancy may place additional stress upon women with preexisting heart diseases, thus increasing peripartum morbidity and mortality. In this study, the effects of anesthetic technique on mothers and newborns were investigated in a retrospective analysis of parturients with cardiac diseases undergoing cesarean section between 2015 and 2017.

**Methods:** After obtaining approval from the ethics committee, anesthetic, fetal, and maternal data from 63 pregnancies with cardiac disease in whom cesarean operations performed over a 3-year period between 2015 and 2017 were retrospectively obtained from Hospital of Medical School of Harran University medical records.

**Results:** Thirty four (53.97%) pregnant women received general anesthesia, and Twenty nine (46.03%) received regional anesthesia (25 spinal and 4 epidural anesthesia;  $p=0.05$ ). We determined that parturients with higher New York Heart Association (NYHA) classifications had higher general anesthesia rates. ( $p=0.030$ ). Among cardiac parturients, valvular lesion rates were relatively higher (63.5%). The most frequent second cardiac disease was rhythm disturbance. Eight patients in this group received regional anesthesia and 2 patients received general anesthesia. The number of hospitalizations was significantly longer in patients with past cesarean section number 3 and above ( $p=0.009$ ). When we examined correlation relation between continuous variables, the American Society of Anesthesiologists score decreased as the ejection fraction value increased ( $r=-311$ ;  $p=0.013$ ). As gestational week increased, the duration of postoperative intensive care was shortened. ( $r=-599$ ;  $p=0.002$ ).

**Conclusion:** We determined that general and epidural anesthesia rates in parturients with cardiac diseases were similar; general anesthesia was preferred for parturients who had higher NYHA classifications. However, a multidisciplinary approach is needed.

**Keywords:** Pregnancy, cesarean section, anesthesia, cardiac diseases

ORCID IDs of the authors: M.A.K. 0000-0002-7210-9481; E.B. 0000-0002-6396-0426; O.B. 0000-0002-3158-8252; N.A. 0000-0002-7111-7893.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Yazışma Adresi/

Address for Correspondence:

Mahmut Alp Karahan

E-mail: mahmutalp\_k@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 09.11.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2018

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedjournal.org

### Giriş

Gebelikte meydana gelen hormonal ve hemodinamik değişiklikler birçok kardiyovasküler değişikliğe neden olur. Gebelik süresince sistemik vasküler direnç azalır bununla beraber intravasküler sıvı hacim ile kardiyak atım hacmi artar, dolaylı olarak sol ventriküler diastol sonu basınç yaklaşık %50 lik artış gösterir. Bu kardiyovasküler değişiklikler sonucu tüm gebeliklerin %0,2-0,4'ü kardiyak hastalıklar nedeniyle komplike bir seyir göstermektedir. Türkiye'de bu oran %2,17 olarak kabul edilmektedir. Ölüm nadir olsa da, kardiyovasküler hastalık, maternal ölümlerin dolaylı en büyük sebebidir ve her 100.000'de iki ölümlle ilişkilendirilmektedir Her geçen yıl kardiyak hastalığa bağlı ölüm riski giderek artmaktadır. Ülkemizde ise mortalite oranı %0,15 olarak kendini göstermektedir (1, 2). Gebelikte görülen en sık kardiyak patolojiler sırasıyla kalıtsal kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları ve romatizmal kalp hastalıklarıdır (3).

Gelişmiş tıbbi anne bakımı ve infertilite tedavileri ile konjenital ve edinilmiş bir kalp hastalığı olan kadınlar giderek artan sayıda gebe kalmaya başlamıştır. Obstetrik ve kardiyoloji alanındaki hızlı ve

yeni gelişmeler, kalp hastalığına sahip gebelerin izlemlerinde ve tedavisinde başarılı sonuçlara neden olmaktadır. Günümüzde birçok kalp hastası gebe bu süreci sorunsuz geçirmekte ve olumlu sonuçlanmaktadır. Tüm bunların sonucunda anestezi pratiğinde kalp hastalığı olan gebe hastalar ile sıklıkla karşılaşmaya başlanmıştır (4).

Yüksek riskli kardiyak hastalığı olan gebelerin anestezi yönetimi hastanın kardiyak hastalığının ve patofizyolojisini anlamayı gerektirir. Hem rejyonel hem de genel anestezi uygulamaları kardiyak hastalığına sahip gebelerde tanımlanmıştır. Herhangi bir tekniği tam olarak destekleyecek yeterli kanıt olmamasına rağmen, anestezi açısından ana hedef hemodinamik stabilite ve etektivitedir (5).

Bu çalışmada, hastanemizde 2015-2017 yılları arasında kalp hastalığına sahip ve sezaryen uygulanan gebelerde kullanılan anestezi yöntemleri ile bu yöntemlerin anne ve yenidoğan üzerine olan etkilerinin retrospektif incelenmesi ve literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 13.07.2017 tarih ve 16no.lu etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2015-2017 ta-

rihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama hastanesi medikal sistemine kayıtlı sezaryen operasyonu olmuş toplam 2060 hastanın dosyaları tarandı.

Kalp hastalığına sahip ve sezaryen uygulanan toplam 63 hastanın obstetrik, anestezi ve yenidoğan kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy), gebelik haftası, parite, kalp hastalığı, yandaş hastalıklar, sezaryenin acil ya da elektif olması, yenidoğan APGAR Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration skoru 1. ve 5. dk (8-10; bebek iyi durumda, 4-7; bebek tehlikede, 0-4; bebeğin durumu çok ağır), yenidoğan kilosunu ve boyunu, ASA (American Society of Anesthesiologists) risk grubu, monitörizasyon şekli, uygulanan anestezi yöntemi, postoperatif komplikasyonlar, NYHA (New York Heart Association) fonksiyonel sınıflaması, kalp hastalığı için uygulanan medikal veya cerrahi tedavileri, yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süreleri kaydedildi. NYHA fonksiyonel sınıflamasında; NYHA Sınıf 1: Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları, NYHA Sınıf 2: Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları, NYHA Sınıf 3: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması, NYHA Sınıf 4: İstirahatte bile nefes darlığı olması olarak kabul edildi.

## İstatiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences for Windows 23.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler sayı ve yüzdelik değer ile ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin olduğu grup karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki korelasyon ilişkisi Spearman Rho Korelasyonu ile hesaplandı,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya kardiyak hastalığı olan 63 hasta dâhil edildi. Demografik ve obstetrik veriler, hastanede yatış ve taburculuk süreleri incelendiğinde genel anestezi ve rejyonel anestezi arasında sonuçlar benzerdi. (Tablo 1)

Kalp hastalığı olan ve sezaryen uygulanan 63 hastanın anestezi yöntemleri incelendiğinde, hastaların 29 una (%46,03) rejyonel anestezi, 34 üne (%53,97) genel anestezi uygulandığı belirlendi ( $p > 0,05$ ).

Acil sezaryene alınan hasta sayısı 32 (%50,8) idi. Aciliyet durumuna göre anestezi yöntemleri incelendiğinde; Elektif operasyonların 19'u (%61,30) genel, 12'si (%38,70) rejyonel anestezi; Acil operasyonların ise 15'ine (%46,87) genel ve 17'sine (%53,13) rejyonel anestezi uygulandığı görüldü ( $p > 0,05$ ).

Rejyonel anestezi uygulanan gebelerin ise 25'ine (%86,20) spinal anestezi, 4'üne (%13,80) epidural anestezi uygulandığı belirlendi. Bu hastaların 17'sine acil şartlar altında, 12'sine ise elektif şartlar altında rejyonel anestezi yapıldığı tespit edildi.

Mevcut Kalp hastalığına ek olarak yandaş hastalığına sahip (epilepsi, diyabet, astım, tiroid, hipertansiyon) 12 hastanın (%19,04) 7'sine genel, 5'ine ise rejyonel anestezi uygulandığı belirlendi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1. Demografik ve obstetrik veriler, hastanede yatış ve taburculuk süreleri**

|                                                                                                                                                                                                  | Genel Anestezi (n:34) | Rejyonel Anestezi (n:29) | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------|
| Yaş (yıl); ortalama±ss                                                                                                                                                                           | 30,9±7,7              | 31,7±7,8                 | 0,735 |
| Gebelik haftası (ay); ortalama(min-max)                                                                                                                                                          | 36 (21-40)            | 36 (28-40)               | 0,111 |
| Parite; ortalama(min-max)                                                                                                                                                                        | 3 (1-14)              | 5 (1-11)                 | 0,082 |
| Eski Sezaryen oranları; n (%)                                                                                                                                                                    | 15 (%44,1)            | 17 (%58,6)               | 0,251 |
| Acil/Elektif hasta sayısı; n/n                                                                                                                                                                   | 15 / 19               | 17 / 12                  | 0,251 |
| Ko-morbid hastalık olan hastalar; n (%)                                                                                                                                                          | 7 (%20,6)             | 5 (%17,2)                | 0,736 |
| Ameliyat süresi (dk); ortalama±ss                                                                                                                                                                | 49,4±7,7              | 49,3±7,1                 | 0,967 |
| Postoperatif Yoğun bakım süresi (gün); ortalama±ss                                                                                                                                               | 3 (1-6)               | 2 (1-5)                  | 0,276 |
| ASA skoru; ortalama(min-max)                                                                                                                                                                     | 2 (2-4)               | 2 (2-3)                  | 0,071 |
| Ejeksiyonfraksiyonu (%); ortalama±ss                                                                                                                                                             | 51,18±8,08            | 53,1±5,58                | 0,427 |
| ASA: Amerikan Anestezistler Derneği<br>Değerler ortalama±standart sapma, ortalama (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı (n) olarak verildi.<br>Mann-Whitney U, t-test ve ki-kare testi kullanıldı. |                       |                          |       |

**Tablo 2. Anestezi yöntemi ve NYHA fonksiyonel sınıflaması ilişkisi**

|                                                                                                                            | NYHA Fonksiyonel |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                            | Sınıf 1 (n=25)   | Sınıf 2 (n=27) | Sınıf 3 (n=11) |
| Genel anestezi; n(%)                                                                                                       | 9 (%36,0)        | 16 (%59,3)     | 9 (%81,8)      |
| Regional anestezi; n(%)                                                                                                    | 16 (%64,0)       | 11 (%40,7)     | 2 (%18,2)      |
| Değerler hasta sayısı (n, %) olarak verildi. İstatistiksel olarak ki-kare testi kullanıldı.<br>NYHA: New York Kalp Derneği |                  |                |                |

Çalışmaya dahil edilen kalp hastalığı olan 63 gebenin kalp hastalıkları ve bunların NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre dağılımı ve uygulanan anestezi yöntemleri karşılaştırıldığında NYHA fonksiyonel sınıfı arttıkça genel anestezi sıklığı artmakta, rejyonel anestezi uygulaması azalmaktaydı ( $p=0,030$ ) (Tablo 2).

Rejyonel ve genel anestezi uygulamalarında yenidoğanın kilo, boy ve APGAR 1. Ve 5.dk skoru açısından her iki anestezi uygulamasında benzer sonuçlar elde edilmiş, anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 3. Rejyonel ve genel anesteziye yenidoğan kilosunu, boyu ve APGAR skoru**

|                                                                                                                                                          | Bebek Doğum Ağırlığı (gr)<br>Ortanca (min-max) | Bebek Doğum Boyu (cm)<br>Ortanca | APGAR skoru;<br>ortanca (min-max) |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|
|                                                                                                                                                          |                                                |                                  | 1.Dakika                          | 5.dakika |
| Genel Anestezi                                                                                                                                           | 2775<br>(700-3660)                             | 46,3±9,5                         | 6 (0-8)                           | 8 (0-10) |
| Rejyonel Anestezi                                                                                                                                        | 2750<br>(1100-3760)                            | 49,1±3,2                         | 6 (3-8)                           | 8 (4-10) |
| p Değeri                                                                                                                                                 | 0,544                                          | 0,529                            | 0,518                             | 0,533    |
| Değerler ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı (n) olarak verildi.<br>Mann-Whitney U, t-test ve ki-kare testi kullanıldı. |                                                |                                  |                                   |          |

Hastaların mevcut kalp hastalıkları incelendiğinde ilk sırada 40 hasta (%63,5) ile kapak hastalıkları vardı. Kapak hastalıklarının 29'unda (%72,5) Mitral yetmezlik (MY), 6'sında (%15) kapak replasmanı sonucu mekanik kapağa sahip hastalar, 2'sinde (%5) Mitral Darlık (MD), 2'sinde (%5) Triküspit Yetmezliği (TY), 1'inde (%2,5) Aort Yetmezliği (AY) gözlemlendi. NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre en fazla 19 hasta (%47,5) ile tip 2 yer almaktadır. Ayrıca bu hastaların 21(%52,5) ine genel anestezi 19'una (%47,5) rejyonel anestezi uygulanmıştır. İkinci sırada ise 10 hasta ile kalp ritim bozukluğu yer almaktadır. Ritim bozukluklarının 4 (%40) ünde kronik atrial fibrilasyon (AF), 3 (%30) ünde tam Atriyoventriküler (AV) blok (Pacemakerli hastalar), 2 (%20) sinde sol dal bloğu, 1(%10)'inde ise QT uzaması vardı. Bu hasta grubunda 8 ini rejyonel anestezi, 2 sine ise genel anestezi uygulaması yapılmıştır. NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre 6 hasta ile en çok sınıf 1 hasta grubu yer almaktadır (Tablo 4).

Hastaların 44'ü (%69,84) kalp hastalığına yönelik herhangi bir tedavi almazken, 19 unda (%31,16) medikal tedavi almaktaydı. Toplamda 6 hastaya kapak replasmanı yapıldığından geçirilmiş kalp cerrahisi öyküleri vardı. Bu gruptaki tüm hastalara genel anestezi uygulandığı görüldü.

ASA'nın önerdiği standart monitorizasyonun yanında, genel anestezi uygulanan 4 hastaya santral venöz kateterizasyonu (SVK) ve arter kanülasyonu yapılarak invazif kan basıncı monitorizasyonu uygulandığı belirlendi. Bu hastaların 2'sinde pulmoner hipertansiyon ve 2'sinde de pacemaker vardı.

**Tablo 4. Kalp hastalıklarında uygulanan anestezi yöntemleri ve NYHA fonksiyonel sınıflaması dağılımı**

|                            | Anestezi şekli |                |                   | NYHA fonksiyonel |         |         |
|----------------------------|----------------|----------------|-------------------|------------------|---------|---------|
|                            | Total          | Genel anestezi | Rejyonel anestezi | Sınıf 1          | Sınıf 2 | sınıf 3 |
| Kapak hastalığı            | 40 (%63,5)     | 21             | 19                | 15               | 19      | 6       |
| Kalp ritim bozukluğu       | 10 (%15,9)     | 2              | 8                 | 6                | 4       | -       |
| Romatizmal kapak hastalığı | 6 (%9,5)       | 5              | 1                 | 2                | 3       | 1       |
| Koroner arter hastalığı    | 4 (%6,3)       | 3              | 1                 | 1                | -       | 3       |
| Pulmoner Hipertansiyon     | 3 (%4,8)       | 3              | -                 | 1                | 1       | 1       |

**Tablo 5. Eski sezaryen sayısının diğer parametreler üzerine etkisi**

|                                                                        | Eski Sezaryen sayısı |                  |                  |                 |                  | p      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|--------|
|                                                                        | 0 n=31 (%49,2)       | 1 n=10 (%15,9)   | 2 n=13 (%20,6)   | 3 n=7 (%11,1)   | 4 n=2 (%3,2)     |        |
| Gebelik haftası                                                        | 36 (30-40)           | 36 (28-37)       | 36 (29-39)       | 35 (21-39)      | 30,5 (30-31)     | 0,304  |
| Parite                                                                 | 3 (1-11)             | 4 (1-8)          | 4 (2-9)          | 5 (4-11)        | 11 (8-14)        | 0,161  |
| Ameliyat süresi (dk)                                                   | 49 (35-63)           | 51 (41-61)       | 49 (42-63)       | 55 (40-65)      | 42 (39-45)       | 0,128  |
| Hastanede yatış süresi (gün)                                           | 5 (2-8)              | 3 (2-5)          | 4 (3-8)          | 10 (3-14)       | 7 (6-8)          | 0,009* |
| Postoperatif Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (gün)                 | 3 (1-5)              | 1 (1-1)          | 2,5 (1-3)        | 4 (4-4)         | 5,5 (5-6)        | 0,087  |
| Bebek doğum ağırlığı (gr)                                              | 2530 (1250-3600)     | 2925 (2400-3760) | 2880 (1100-3600) | 2750 (700-3660) | 1595 (1440-1750) | 0,145  |
| Bebeğin doğumda boy uzunluğu (cm)                                      | 50 (30-55)           | 50 (45-55)       | 50 (44-55)       | 50 (5-55)       | 52,5 (50-55)     | 0,155  |
| 1.dakika APGAR skoru                                                   | 6 (0-8)              | 7 (5-8)          | 6 (3-8)          | 7 (1-8)         | 7 (6-8)          | 0,739  |
| 5.dakika APGAR skoru                                                   | 8 (0-10)             | 9 (7-10)         | 8 (4-10)         | 9 (1-10)        | 9 (8-10)         | 0,725  |
| ASA skoru                                                              | 2 (2-4)              | 2 (2-2)          | 2 (2-2)          | 2 (2-3)         | 2 (2-2)          | 0,055  |
| Ejeksiyon fraksiyonu                                                   | 50 (35-65)           | 55 (40-60)       | 55 (45-60)       | 50 (40-60)      | 57,5 (55-60)     | 0,552  |
| Değerler ortanca (en küçük-enbüyük) şeklinde ifade edilmiştir. *p<0.05 |                      |                  |                  |                 |                  |        |

**Tablo 6. Sürekli değişkenlerin arasındaki korelasyon ilişkisi**

| Spearman's rho Correlations                            |   | Postop YB süresi (gün) (n=25) | Bebek doğum ağırlığı (gr) | Bebek doğumda boy uzunluğu | 1.dakika APGAR skoru | 5.dakika APGAR skoru | ASA skoru | Ejeksiyon fraksiyonu |
|--------------------------------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------|----------------------|
| Gebelik haftası                                        | r | -0,59*                        | 0,604                     | 0,332                      | 0,390                | 0,397                | -0,269    | -0,047               |
|                                                        | p | 0,002                         | <0,001                    | 0,008                      | 0,002                | 0,001                | 0,033     | 0,715                |
| Hastanede yatış süresi (gün)                           | r | 0,476*                        | -,436                     | -0,392                     | -0,282               | -0,267               | 0,427     | -0,139               |
|                                                        | p | 0,016                         | <0,001                    | 0,001                      | 0,025                | 0,035                | <0,001    | 0,276                |
| Postoperatif yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (gün) | r |                               | -0,54*                    | 0,001                      | -0,228               | -0,128               | 0,316     | -0,064               |
|                                                        | p |                               | 0,005                     | 0,995                      | 0,272                | 0,542                | 0,123     | 0,762                |
| Bebek doğum ağırlığı (gr)                              | r |                               |                           | 0,608                      | 0,572                | 0,555                | -0,33*    | 0,036                |
|                                                        | p |                               |                           | <0,001                     | <0,001               | <0,001               | 0,007     | 0,781                |
| Bebek doğumda boy uzunluğu                             | r |                               |                           |                            | 0,583                | 0,524                | -0,38*    | -0,019               |
|                                                        | p |                               |                           |                            | <0,001               | <0,001               | 0,002     | 0,884                |
| 1.dakika APGAR skoru                                   | r |                               |                           |                            |                      | 0,977                | -0,41*    | 0,144                |
|                                                        | p |                               |                           |                            |                      | <0,001               | 0,001     | 0,260                |
| 5.dakika APGAR skoru                                   | r |                               |                           |                            |                      |                      | -0,364    | 0,142                |
|                                                        | p |                               |                           |                            |                      |                      | 0,003     | 0,268                |
| ASA skoru                                              | r |                               |                           |                            |                      |                      |           | -0,311*              |
|                                                        | p |                               |                           |                            |                      |                      |           | 0,013                |

**Tablo 7. Kardiyak patolojiye sahip gebelerde uygulanan sezaryen anestezisi ile ilgili retrospektif çalışmaların ve yaptığımız çalışmanın karşılaştırılması**

|                             | Boyle 2003 | Goldszmidt ve ark 2010 | Hidano ve ark 2011 | Yıldırım ve ark 2014 | Warrick ve ark 2015 | Bizim Çalışmamız |
|-----------------------------|------------|------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Süre (yıl)                  | 5 yıl      | 19 yıl                 | 7 yıl              | 6 yıl                | 6 yıl               | 3                |
| Toplam Vaka Sayısı          | 22         | 192                    | 67                 | 107                  | 33                  | 63               |
| Kapak hastalıkları          |            | 165                    |                    | 81                   |                     | 40               |
| Konjenital                  | 22         | 20                     | 67                 | 10                   | 33                  |                  |
| Romatizmal kapak            |            |                        |                    | 3                    |                     | 6                |
| Pulmoner hipertansiyon      |            | 2                      |                    | 3                    |                     | 3                |
| Ritm bozukluğu              |            |                        |                    | 1                    |                     | 10               |
| Diğerleri                   |            | 5                      |                    | 9                    |                     | 4                |
| Ortalama Yaş                | 27,6       | 29,5                   | 24,95              | 30,5                 | 27                  | 31,3             |
| Ortalama Gebelik            | 38,7       | 38                     | 37,97              | 38,5                 | Bilinmiyor          | 36               |
| Genel                       | 7          | 38                     | 51                 | 53                   | 5                   | 34               |
| Anestezi Seçimi             |            |                        |                    |                      |                     |                  |
| Rejyonel                    |            | 154                    | 16                 | 54                   | 22                  | 29               |
| Spinal                      | 1          | 27                     | Bilinmiyor         | 34                   | Bilinmiyor          | 25               |
| Epidural                    | 14         | 127                    | Bilinmiyor         | 19                   | Bilinmiyor          | 4                |
| Kombine                     | Yok        |                        | Bilinmiyor         | 1                    | Bilinmiyor          | yok              |
| NYHA Sınıflaması            |            |                        |                    |                      |                     |                  |
| Tip 1-2                     | 10         | 175                    | 67                 | 99                   | 29                  | 52               |
| Tip 3-4                     | 12         | 17                     | Yok                | 8                    | 4                   | 11               |
| Maternal exitus             | yok        | var (1)                | yok                | yok                  | var (1)             | yok              |
| NYHA: New York Kalp Derneği |            |                        |                    |                      |                     |                  |

Çalışmaya dahil edilen kalp hastalığı olan 63 gebenin 32'sinde (%50,8) önceden sezaryen operasyonu geçirdiği öğrenildi. Sezaryen operasyonu geçiren 32 hastanın analizinde geçirilmiş sezaryen sayısı 3 ve üzerinde olan hastalarda hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu bulundu ( $p=0.009$ ). (Tablo 5)

Sürekli Değişkenlerin Arasındaki Korelasyon ilişkisi yönünden incelediğimizde Ejeksiyon fraksiyonu arttıkça ASA skoru azalmaktaydı ( $r=-.311$ ,  $p=0.013$ ). Gebelik haftası ile postoperatif yoğun bakım süresi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon vardı, yani gebelik haftası arttıkça postoperatif yoğun bakım süresi kısaltılmaktaydı ( $r=-.599$ ,  $p=0.002$ ). Bir diğer değişken ilişkisi ise ASA skoru ve yenidoğan üzerine olan negatif yöndeki orta düzeydeki ilişkidir. ASA skoru arttıkça yenidoğan kilo ( $r=-.336$ ,  $p=0.007$ ), boy ( $r=-.388$ ,  $p=0.002$ ), APGAR 1.dk ( $r=-.410$ ,  $p=0.001$ ) ve APGAR 5.dk ( $r=-.364$ ,  $p=0.003$ ) azalmaktaydı (Tablo 6).

## Tartışma

Çalışmamızda, 2015 ile 2017 yılları arasında 2060 sezaryen vakası içerisinde, kalp hastalığı bulunan ve sezaryen operasyonu olan 63 kadının retrospektif olarak anestezi yönetimini inceledik. Yaptığımız çalışmada; vakaların %50,8'inin acil olduğu, %53,97'sinde genel anestezi tercih edildiği, NHYA fonksiyonel sınıfına göre %42,85 oranı ile en fazla sınıf II nin olduğu, hastalıklar arasında %63,5 ile kapak hastalıklarının en fazla görüldüğü, rejyonel anestezi uygulanan hastaların %86,20'sinde spinal anestezi uygulandığı ve anne mortalitesinin görülmediği tespit edilmiştir.

Kalp hastalığına sahip gebe hastalar hem kadın doğum uzmanı hem de anestezi uzmanı için özgün ve benzersiz bir sorundur. Özellikle son 20 yılda, gebelikte meydana gelen fizyolojik yükün artması ve bu grup hastadaki kardiyovasküler sistemdeki tehlikeli artışların farkındalığı, hamilelik konusunda erken bir danışmanlığa yol açmış ve bazı hastalarda gebe kalmaları önlenmiştir. Bu nedenle kalp hastalığı olan gebe prevalansı son on yılda nispeten sabit kalmıştır (6).

Sistemik vasküler direncin azalmasına neden olan periferik vazodilatasyonun, gebelikle ilişkili ilk kardiyovasküler değişikliktir. Buna bağlı olarak kardiyak atım hacmi gebeliğin 8. haftasında %20, gebeliğin 20-28. haftasında ise %40-50'ye kadar artar (7, 8). Gebelik süresince bu değişim anne tarafından tolere edilir ancak maternal kalp hastalıklarından %1'den azı klinik olarak önemli olup mevcut olduklarında ise maternal, fetal ve neonatal kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (9).

Hem doğuştan hem de edinilmiş kalp kapağı hastalıkları anne ve fetüsteki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Romatizmal kalp hastalığı ise gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kapak hastalığına sahip gebeler, gebelik öncesi herhangi bir klinik bulguları olmasa da gebelikle beraber klinik belirtileri ağırlaşabilir ve gebeliğin sonlandırılması zorunlu hale gelebilir. Yine bu hastalarda gebeliğin varlığı yapılacak tedaviyi de etkilemektedir. Gebelerde daralmış kapak hastalıkları, regürjitan lezyonlara göre daha fazla risk taşımaktadır. Sol kalp kapak hastalıkları ise sağ kalp kapak hastalıkları ile karşılaştırıldığında daha yüksek komplikasyon oranına sahiptir. Mekanik kapak protezleri olan kadınlarda başlıca antikoagülasyon tedavisi ilgili özellikle sorunlar mevcuttur (10, 11).

Mitral Darlık (MD) gelişmekte olan ülkelere özellikle gebelikte en sık rastlanan kapak lezyonlarından birisidir (12). Gebelik, MD olan hastada kardiyak fonksiyon için zararlı etkilere neden olur. MD sahip gebelerde görülen fizyolojik taşikardi, sol ventrikül doluş süresini kısaltır, sol atriyal basıncın yükselmesine, pulmoner ödeme yol açabilir. Kardiyak atım hacminin azalmasının sonucu olarak hipotansiyon, yorgunluk ve senkop görülebilir (13). Genç kadınlarda aort darlığının (AD) en sık nedeni konjenitaldir. AD nadiren gebelikte komplike olur. Bu lezyon romatizmal kalp hastalığına sekonder olarakta oluşabilir ve şiddetli semptomların görülmesi için 3-4 dekat geçmesi gerekmektedir (14). Ciddi AD gebelikte güçlükle tolere edilen bir kapak hastalığıdır. Gebe kadında ilk trimesterde AD na bağlı semptomlar geliyorsa gebeliğin sonlandırılması tavsiye edilir (15, 16). MY, azalmış periferik vasküler direnç, aort yetmezliğinde ise azalmış sistemik vasküler direnç nedeniyle gebelikte rahat tolere edilebilen patolojilerdir (17, 18). Yaptığımız çalışmada kapak hastalıkları toplam kalp hastalıklarının %63,5 ini oluşturmaktaydı. Kapak hastalıklarının 29 unda (%72,5) MY, 6'sında (%15) kapak replasmanı sonucu mekanik kapağa sahip hastalar, 2'sinde (%5) MD, 2'sinde (%5) TY, 1'inde (%2,5) AY gözlemlendi.

Kardiyak hastalığına sahip sezaryen olan gebe hastalarla ilgili vaka takdimleri çoğunlukta mevcut olmakla beraber retrospektif olarak inceleyen yayınlar sık değildir (3, 19-22) (Tablo 7).

Retrospektif incelediğimiz yayınlarda ülkemizde yapılan bir çalışma ile yaptığımız çalışmada gebelik yaş ortalaması ile ortalama gebelik haftaları daha yüksek olarak görülmektedir (3). Aynı şekilde süre göz önünde tutularak vaka sayılarının toplamına bakıldığında ülkemizde yapılan çalışmalarda bu ortalamaların daha fazla olduğu görüldü. Kalp hastalığının sınıflandırılmasına bakıldığında ise Boyle (19), Warrick ve ark. (20) ve Hidano ve ark. (21) çalışmalarında tamamının konjenital kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Goldszmidt ve ark. (22) ve Yıldırım ve ark. (3) çalışmalarında ise sırasıyla vakaların %85,9 ve %75,7'si kalp kapak hastalığı olarak yer almakta. Bizim çalışmamızda ise bu oran %63,5 tir. %15,9 oranı ile iletim problemleri çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla öne çıkmaktadır.

New York Heart Association sınıflandırmasına göre yayınları incelediğimizde ise Hidano ve ark. (21) çalışmasının tamamının NHYA I ve II sınıfında olduğu görülmüştür. NHYA III ve IV sınıfı açısından değerlendirildiğinde %54,5 oranında Boyle'nin (19) çalışmasında görülmektedir. Bu orana en yakın değer ise %17,4 oranı ile bizim çalışmamızdır.

Çalışmaların anestezi yönetimi incelendiğinde, hastanın kardiyak hastalığı ile NHYA fonksiyonel sınıflamasına göre yapıldığı gözlemlenmiştir. Yıldırım ve ark. (3) çalışmasında NHYA sınıflama skoru yüksek, kalp hastalığı için cerrahi girişim geçirmiş veya tıbbi tedavi alan gebelerde genel anestezi oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir. Goldszmidt ve ark. (22) yapmış oldukları çalışmada, bu tür hastalarda çoğunlukla rejyonel anesteziyi tercih ettikleri özellikle NYHA III-IV sınıfındaki gebe hastalarda spinal anestezi uygulamadıkları, bu hastalarda blok seviyesinin daha kontrollü olması ve kardiyovasküler stabiliteden dolayı epidural anestezi uyguladıklarını belirtmişlerdir. Warrick ve ark. (20) çalışması diğerlerine paralellik göstermektedir. Özellikle NYHA III-IV sınıfındaki hastalar başta olmak üzere tüm kardiyak hastalığına sahip gebelere nöroaksiyal anestezi yaptıklarını belirtmişlerdir. Boyle'nin çalışmasında (19) sezaryen operasyonu için tercih edilen anestezi yönetimi %31,81 ile genel anestezi (%42,85 NHYA

I, %42,85 NYHA III,) %72,73 ile reyonel anestezi. Reyonel anestezi tercihleri ise ağırlıklı olarak epidural anesteziydi (%50 NYHA I, %50 NYHA III-IV). Hidano ve ark. (21) çalışmasında ise NYHA III ve IV sınıfı bulunmamakta ancak diğer sınıflarda %76,1 reyonel anestezi uygulanmış. Bizim çalışmamız da Yıldırım'ın çalışmasına benzer sonuçlara sahip olup diğer çalışmalara göre genel anestezi sıklığı daha ön plana çıkmaktadır. NYHA Sınıf I ve II olan hastalarda genel anestezi oranı ile reyonel anestezi oranı sırasıyla %48,07 ve %51,63 olup benzerdi. Ancak NYHA sınıf II olan hastalarda %81,81 oranında genel anestezi uygulanmıştır. Çalışmamızdaki genel anestezi oranını yüksek olmasının nedeni, reyonel anestezinin hasta tarafından reddedilmesi hemodinamik dengesizlik, tedaviye dirençli kalp yetmezliği ya da supin pozisyonunu tolere edemeyen hastalar ve kalp kapak darlıklarının mevcudiyetidir. Bu gruptaki genel anestezi sıklığının fazla olmasının diğer bir neden ise gebeliği tolere edemeyip erken dönemde hemodinamisi bozularak acil ameliyata alınan hasta sayısının fazla olmasıdır. Hiçbir hastaya preoperatif dönemde sedatiflerle premedikasyon yapılmamıştır.

Kliniğimizde kalp hastalığı olan gebe hastalara yaklaşımımız preoperatif anestezi hazırlığı ile başlamaktadır. Kadın hastalıkları ve doğum bölümü ve kardiyoloji bölümü ile beraber hasta değerlendirilir. Ameliyat öncesi hastanın hemodinamisi ile fetüsün sağlığı değerlendirilip maternal güvenliğini sağlayacak, fetüsü İntrauterin fetal asfiksiden koruyup uteroplental perfüzyonun idame ettirmesini sağlayan en uygun anestezi yönetimine karar verilir. Hastanın kalp dışı ek hastalıklarında ilgili bölümlerden konsültasyon istenir. Hastanın en uygun iyilik hali ile operasyona alınması sağlanır. Çalışmamızda tüm bu uygulamalar eşliğinde kliniğimizdeki bu tür hastalara yaklaşımımız bulgularımıza paralel olarak kendini göstermektedir.

Çalışmamızda kardiyak problem olarak iki faktör diğer çalışmalara göre ön plana çıkmaktadır. Bunlardan biri mekanik kapak protezi olan hastalar diğeri ise ritim bozukluğu olan hastalardır. Ritim bozukluğu çalışmamızda ikinci en sık hastalık grubu olmuştur. Ritim bozukluklarının 4 (%40) ünde kronik AF, 3 (%30) ünde tam AV blok (Pacemakerlı hastalar), 2 (%20) sinde sol dal bloğu, 1(%10)'ünde ise QT uzaması vardı. Vaka takdimi olarak incelediğimizde özellikle pacemakerlı hastalarda hemodinamik instabilite nedeniyle anestezi yaklaşım olarak genel anestezinin tercih edildiği görülmektedir. Hemodinamik stabilitesi normal olan hastalarda spinal anestezi tercih edilmektedir (23, 24). Aynı şekilde AF ve QT sendromlu gebe hastalarda reyonel anestezinin güvenli bir şekilde kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur (25, 26). Çalışmamızda hemodinamik stabilitesi kötü olan iki hastada genel anestezi tercih edilirken diğer ritim bozukluğu olan hastalarda spinal anestezi tercih edilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarımızın 6'sında mekanik kapak replasmanı vardı. Kapak replasmanı olan hastalar antikoagülasyon ilaçları kullandıkları için hastalara genel anestezi uygulanmıştır.

Goldszmitdh ve ark. (22) hastaların %32 sinde arter monitorizasyonu yapıldığını, %10 nunda SVK, %2 sinde ise pulmoner arter kateteri takıldığını; son 10 yılda ise SVK ve pulmoner arter kateteri takılma oranının sırasıyla %8 ve %4 den %5 ve %0,4'e gerilediğini belirtmektedirler. Yıldırım ve ark. (3) çalışmasında ise invazif arter kateteri ve SVK takılma oranı %2,8 olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise bu oran %6,34 olarak bulundu. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında invazif monitorizasyon konusunda merkezimizde farklı bir uygulama yapılmadığını saptadık.

Genel anestezi uygulanan hastalarda hastanede kalış süresi en fazla 12 gün iken reyonel anestezi yaptığımız hastalarda bu süre 12 gündür. Aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak sezaryen geçiren 32 hastanın analizinde geçirilmiş sezaryen sayısı 3 ve üzerinde olan hastalarda hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu ( $p=0.009$ ). Boyle'nin (19) yaptığı çalışmada ise NYHA III-IV sınıfı gebe hastalarda hastanede yatış süresi diğer hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu bunun kalp hastalığı tipiyle, parite, anne yaşı ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Yıldırım ve ark. (3) yaptığı çalışmada ise genel anestezi uygulanan hastalarda yatış süresinin 35 güne kadar çıktığı bunun nedenin ise ameliyat öncesi yakın gözlem ve hazırlık aşamalarından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

## Sonuç

Çalışmamızın sonucunda kardiyak hastalığa sahip gebelerde uygulanan reyonel ve genel anestezi oranları benzer bulunurken; elektif vakalarda genel anestezinin, acil vakalarda ise reyonel anestezinin daha fazla uygulandığı görüldü. NYHA fonksiyonel sınıfı yükseldikçe gebelerde genel anestezinin daha fazla tercih edildiği saptandı. Reyonel tekniklerin uygulanmadığı, fazla kan kaybı ve hemodinamik dengesizlik beklenen hastalarda, genel anestezi ön plana çıkmaktadır. Ritim bozukluğuna sahip gebelerde ise reyonel anestezinin daha fazla tercih edildiği belirlendi. Reyonel anestezinin avantajı, hasta çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi herhangi bir semptom hissederse bunu bildirebilir ve böylece zaman kaybetmeden bu olumsuzluklar düzeltilebilir.

Kardiyak hastalığı olan gebelerde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Kardiyolog, doğum uzmanı ve anesteziyolog kardiyak problemi birlikte analiz etmeli, tartışmalı ve bunun sonucunda uygun bir anestezi yönetimi belirlenebilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (Karar Tarihi: 13.07.2017; Karar No.: 16).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.A.K., E.B; Tasarım - M.A.K., N.A ; Denetleme - M.A.K., O.B; Kaynaklar - M.A.K., E.B., O.B; Malzemeler - M.A.K., E.B; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - M.A.K., N.A.; Analiz ve/veya Yorum - M.A.K., O.B; Literatür Taraması - M.A.K., E.B., N.A; Yazıyı Yazan - M.A.K., E.B.; Eleştirel İnceleme - N.A; Diğer - O.B., N.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**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 Harran University School of Medicine (Approval Date: 13.07.2017, Approval No.:16)

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - M.A.K., E.B; Design - M.A.K., N.A ; Supervision - M.A.K., O.B; Resources - M.A.K., E.B., O.B; Materials - M.A.K., E.B;

Data Collection and/or Processing - M.A.K., N.A.; Analysis and/or Interpretation - M.A.K., O.B.; Literature Search - M.A.K., E.B., N.A.; Writing Manuscript - M.A.K., E.B.; Critical Review - N.A.; Other - O.B., N.A.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

- Ashrafi R, Curtis SL. Heart Disease and Pregnancy. *Cardiol Ther* 2017; 6: 157-73. [\[CrossRef\]](#)
- Durukan T, Güven S, Güven ESG, Önderoğlu LS, Deren Ö. The Factors That Affect Maternal And Perinatal Mortality In Cardiac Diseases In Pregnant Population. *J Gynecol Obst* 2003; 13: 425-30.
- Yıldırım Öİ, Günüşen İ, Sargın A, Fırat V, Karaman S. The Evaluation of Applied Anaesthetic Techniques for Caesarean in Parturients with Cardiac Diseases: Retrospective Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2014; 42: 326-31. [\[CrossRef\]](#)
- Köşüş A, Köşüş N, Açıkgöz N, Çapar M. Kalp hastalığı olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal sonuçlar açısından bir fark var mı? *Genel Tıp Derg* 2008; 18: 55-60.
- European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147. [\[CrossRef\]](#)
- Chohan U, Afshan G, Mone A. Anaesthesia for caesarean section in patients with cardiac disease. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 32-8.
- Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Taylor&Francis; 2002.
- Burt CC, Durbridge J. Management of cardiac disease in pregnancy. *BJA Educ* 2009; 9: 44-7.
- Parlakgümüüş HA, Bağış T, Haydardedeoğlu B. Valvular Diseases in Pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol* 2011; 2: 83-92. [\[CrossRef\]](#)
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515-21. [\[CrossRef\]](#)
- Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2124-32. [\[CrossRef\]](#)
- Kuczhowski KM. Labour analgesia for parturient with cardiac disease: what does an obstetrician need to know? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 223-33. [\[CrossRef\]](#)
- Klein LL, Galan HL. Cardiac diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol N Am* 2004; 31: 429-59. [\[CrossRef\]](#)
- Raymond R, Underwood DA, Moodie DS. Cardiovascular problems in pregnancy. *Cleveland Clin J Med* 1987; 54: 95-104. [\[CrossRef\]](#)
- Sullivan HJ. Valvular heart surgery during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 59-75. [\[CrossRef\]](#)
- Iosco AM, Goldszmidt E, Fadeev AV, Grisaru-Granovsky S, Halpern SH. Peripartum anesthetic management of patients with aortic valve stenosis: a retrospective study and literature review. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 379-86. [\[CrossRef\]](#)
- Mishra M, Chambers JB, Jakson G. Murmurs in pregnancy: an audit of echocardiography. *BMJ* 1992; 304: 1413-4. [\[CrossRef\]](#)
- Polley LS, Tsen LC, Wong CA, Chestnut DH. Cardiovascular disease. In: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. Pennsylvania: Mosby; 2009; 881-912.
- Boyle RK. Anaesthesia in parturients with heart disease: a five year review in an Australian tertiary hospital. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 173-7. [\[CrossRef\]](#)
- Warrick CM, Hart JE, Lynch AM, Hawkins JA, Bucklin BA. Prevalence and descriptive analysis of congenital heart disease in parturients: obstetric, neonatal, and anesthetic outcomes. *J Clin Anesth* 2015; 27: 492-8. [\[CrossRef\]](#)
- Hidano G, Uezono S, Terui K. A retrospective survey of adverse maternal and neonatal outcomes for parturients with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 229-35. [\[CrossRef\]](#)
- Goldszmidt E, Macarthur A, Silversides C, Colman J, Sermer M, Siu S. Anesthetic management of a consecutive cohort of women with heart disease for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 266-72. [\[CrossRef\]](#)
- Jindal P, Kapoor R, Khurana G, Agarwal N. Safety profile in a parturient with permanent pacemaker who underwent successive lower segment cesarean section under spinal anesthesia. *J Obstet Anaesth Crit Care* 2013; 3: 94-6. [\[CrossRef\]](#)
- Kumar AU, Sriprya R, Parthasarathy S, Ganesh BA, Ravishankar M. Congenital complete heart block and spinal anaesthesia for caesarean section. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 72-4. [\[CrossRef\]](#)
- Hodgkinson P, McAtamney D. Combined spinal-epidural anaesthesia for caesarean section in a patient with long QT syndrome. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 78-80. [\[CrossRef\]](#)
- Gupta M, Subramanian S, Adlakha P. Anaesthetic Management of Parturient with Acute Atrial Fibrillation for Emergency Caesarean Section. *Case Rep Anesthesiol* 2013; 2013: 807624. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Karahan MA, Büyükfırat E, Binici O, Altay N. Anaesthesia for Caesarean Section in pregnancies with Cardiac Disease: an analysis of 63 cases review by literature. *Istanbul Med J* 2018; 19 (3): 239-45.



# Association of Benign Breast Disorders with Hypothyroidism

## Benign Meme Bozukluklarının Hipotiroidizmle İlişkisi

Sadaf Alipour<sup>1,2,3</sup>, Nooshin Shirzad<sup>4,5</sup>, Azin Saberi<sup>1</sup>, Akram Seifollahi<sup>6</sup>, Hadith Rastad<sup>7</sup>, Ladan Hosseini<sup>7</sup>

### Abstract/Öz

**Introduction:** More than half of women complaining of breast symptoms are affected by benign breast disorders (BBD). Thyroid dysfunction has been implicated as the etiology. Therefore, we conducted a study to assess the association between BBD and hypothyroidism.

**Methods:** In this case-control study, 226 women with BBD without a history of thyroid disorders were recruited consecutively as the case group. Controls included 206 healthy women without breast disease. Blood samples were taken, and the levels of free thyroxine, tri-iodothyronine, thyroid stimulating hormone, prolactin, and anti-thyroid peroxidase antibody were measured.

**Results:** Hypothyroidism was insignificantly more frequent in the case (5.8%) than in the control group (5.3%), as well as in cases of fibrocystic changes (7.9%) in comparison with mastalgia (1.4%) and nipple discharge (2.6%) in the BBD subgroups ( $p=0.85$  and  $0.09$ , respectively). On contrary, Hashimoto's disease was slightly more frequent in controls, but the difference was not significant ( $p=0.70$ ).

**Conclusion:** The present study demonstrates no significant association between hypothyroidism and BBD.

**Keywords:** Breast, benign, thyroid, hashimoto, autoimmunity

**Amaç:** Meme semptomlarından şikayet eden kadınların yarısından çoğu benign meme hastalıklarından etkilenmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu etyoloji olarak ilişkilendirilmiştir; Bu nedenle benign meme hastalıklarının (BBD) hipotiroidi ile ilişkisini değerlendirmek için bir çalışma yaptık.

**Yöntemler:** Kesitsel tipteki bu çalışmada, tiroid bozukluğu öyküsü olmayan BBD'li 226 kadın, ardışık olarak vaka grubu olarak çalışmaya alındı. Kontroller arasında 206 sağlıklı kadın vardı. Tüm katılımcılardan kan örnekleri alındı ve her örnekte serbest tiroksin, tri-iyodotironin, tiroid uyarıcı hormon, prolaktin ve anti-tiroid peroksidaz antikorları düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Hipotiroidi kontrol grubunda (%5,3) de mastalji ile karşılaştırıldığında fibrokistik changes (%7,9) durumlarda olduğu gibi (%2,6) alt grupları (%1,4) ve meme deşarj daha önemli ölçüde olmayan durumda (% 5,8) daha sık sık ( $p=0,85$  ve  $0,09$ , sırasıyla). Tersine, Hashimoto hastalığı denetimlerde biraz daha sık, ama fark önemli değildi ( $p=0,70$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, hipotiroidi ve benign meme hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme, benign, tiroid, hashimoto, otoimmünite

ORCID IDs of the authors: S.A. 0000-0002-7451-4077; N.S. 0000-0003-0731-9586; A.S. 0000-0002-2761-2045; Akram S. 0000-0002-2761-2045; H.S. 0000-0003-4356-1038; L.H. 0000-0003-4982-4070.

<sup>1</sup>Department of Surgery, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Vali-e-Asr Reproduction Health Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Breast Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Endocrine Research Center, Valiasr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup>Department of Pathology, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>7</sup>Research Development Center, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Address for Correspondence/

Yazışma Adresi:

Nooshin Shirzad

E-mail: nshirzad11@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 31.05.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 20.07.2018

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

## Introduction

Breast-related complaints comprise a significant portion of health problems in women. Studies have shown that approximately half of women attending clinics complaining of breast symptoms are affected by benign breast disorders (BBD) (1), including fibrocystic disease, nipple discharge, or mastalgia. The etiology of BBD is unknown, but various factors have been accounted for them, and endocrine disorders, including thyroid-related factors, is one of them (2-4). Although the relation between thyroid hormones and BBD is yet controversial, decreased thyroid function is considered as a probable cause of BBD, and thyroid hormone replacement therapy has positive effects on the BBD clinical outcome (2, 5-12).

The aim of this study was to investigate the association between BBD and hypothyroidism.

## Methods

### Participants

This case control study was conducted in the breast clinic of Arash Women's Hospital, a university hospital in Tehran, Iran, between 2013 and 2014, and 226 women diagnosed with BBD based on the eligibility criteria were consecutively selected and included in the case group. Inclusion criteria were the following: women with BBD consisted of breast pain, fibrocystic changes (FCC), or nipple discharge. Patients with a solid or large cystic mass in the breast discovered on examination or imaging or with any indication for breast surgery, breast cancer, bloody discharge, ductal or lobule hyperplasia, pregnancy, hyperprolactinemia, consumption of oral contraceptives, and recent treatment of hypo- or hyperthyroidism were excluded from the study.

For documenting of breast pain, cases of mild, moderate, or severe mastalgia, described respectively as tolerable or disabling pain by the patients, were included. Nipple discharge was defined as spontaneous or nonspontaneous nonbloody, nonwatery, and non-serous uni- or bilateral discharge from one or more ducts, which was recognized by the patient as bothersome. FCC was diagnosed according to either breast clinical features, identified as cyclic bilateral breast nodularity and tenderness without true mass, or the ultrasonographic or histological detection of FCC.

The control group consisting of 206 healthy women was selected among women who had attended the clinic for breast cancer screening without any breast symptoms, who were not receiving treatment for thyroid disease, and who had normal breast clinical exam and breast ultrasonography as well as normal mammography if above 39 years of age. Exclusion criteria consisted of detection of a solid or large cystic mass on the breast exam or imaging or any indication for breast surgery, breast cancer, pregnancy, hyperprolactinemia, consumption of oral contraceptives, and recent treatment of hypo- or hyperthyroidism.

The study was approved by the Institutional Review Board of Tehran University of Medical Sciences by the number of 18090-39-04-91 in Feb 2013, and written informed consent was obtained from all participants.

In all participants, breast and thyroid exam were performed by two surgeons experienced in breast disease. Demographic characteristics of all participants and any nonspecific symptoms related to hyper- or hypothyroidism were recorded. Blood samples were

collected from all participants, and sera were stored at -40 °C until assay. Thyroid laboratory blood tests including free thyroxine (FT4), tri-iodothyronine, thyroid stimulating hormone (TSH), prolactin (PRL), and thyroid peroxidase antibody (TPO Ab) were performed by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method, using Roche diagnostics kits and a Roche/Hitachi Cobas e-411 analyzer (GmbH, Mannheim, Germany).

The diagnosis of thyroid disease was performed according to hormonal parameters. The TSH level  $\geq 5$  micro-international unit per milliliters ( $\mu\text{IU/mL}$ ) as well as TPO Ab levels above 40 international units per milliliters (IU/mL) were considered abnormal. Normal ranges of TSH and T4 (total thyroxine) in adults are 0.2-4.2 IU/mL and 4.8-14.1  $\mu\text{g/dL}$ , respectively. The patients with TSH  $\geq 5$  and a normal T4 concentration were considered to have subclinical hypothyroidism, and those with a T4 concentration below the normal range were categorized as having overt hypothyroidism. Detection of serum TPO Ab was diagnosed as autoimmune or Hashimoto's thyroiditis.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences software version 16.00 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are presented as mean  $\pm$  SD or numbers and percentages. An analysis by  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was performed to evaluate qualitative variables. For continuous variables, Student's t-test was used. A logistic regression model was used to adjust the association between BBD and thyroid function tests for confounding factors including age, body mass index (BMI), and family history of BBD, and to estimate the strength of this association.

A  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant. In addition to TSH, other variables including age, BMI, and a family history of BBD were separately entered into the model of multinomial logistic regression (univariable model), and the crude odds ratio (OR) of each was obtained. The variables with  $p < 0.02$  were entered into the model. The  $p$ -value  $< 0.05$  was considered to be statistically significant. In addition, another multinomial logistic regression model was used for association between the TPO Ab level and BBD, and the same confounding variables were considered.

### Results

Overall, a total of 432 women including 226 women with BBD and 206 healthy controls without BBD were included in the study. The mean age of patients and controls was  $40 \pm 8.8$  years (20 to 63 years) and  $46 \pm 9.8$  years (23 to 71 years), respectively.

In the patients group, mastalgia with 62% (cumulative rate) was the most common benign breast disorder, followed by FCC (52.65%) and nipple discharge (16.80%). The frequency of various types of BBD is shown in Table 1.

When comparing the case and control groups, no significant difference was found in the hypothyroidism and thyroid autoimmunity rate between the two groups ( $p = 0.85$  and  $0.70$ , respectively) (Table 2).

The rate of hypothyroidism and high TPO Ab between the BBD subgroups (FCC, mastalgia, and nipple discharge) were not significantly different ( $p = 0.09$  and  $0.8$ , respectively). The frequency of

**Table 1. Frequency of BBD subtypes**

| Type of BBD      | Number (%) |
|------------------|------------|
| FCC              | 53 (23.5%) |
| Mastalgia        | 74 (32.7%) |
| ND               | 30 (13.3%) |
| FCC+Mastalgia    | 61 (27%)   |
| FCC+ND           | 3 (1.3%)   |
| Mastalgia+ND     | 3 (1.3%)   |
| Mastalgia+FCC+ND | 2 (0.9%)   |
| Total            | 226 (100%) |

BBD: benign breast disorders; FCC: fibrocystic change; ND: nipple discharge

**Table 2. Comparison of serum TSH and TPO Ab between the two groups**

|                                       | Cases<br>n (%) | Controls<br>n (%) | Crude OR*<br>(95% CI) | p    |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------|------|
| Serum TSH level ( $\mu\text{IU/mL}$ ) |                |                   |                       |      |
| $< 5^{**}$                            | 213 (94.2)     | 195 (94.7)        | 1.08 (0.47-2.4)       | 0.85 |
| $\geq 5$                              | 13 (5.8)       | 11 (5.3)          |                       |      |
| TPO Ab level                          |                |                   |                       |      |
| $\leq 40^{**}$                        | 176 (77.9)     | 158 (76.6)        | 0.9 (0.59-1.48)       | 0.70 |
| $> 40$                                | 50 (22.1)      | 48 (23.3)         |                       |      |

\* OR: odds ratio; \*\* reference category

**Table 3. TSH and TPO Ab in BBD subgroups**

| Type of disorder                                                                                                                       | TSH Level (μIU/mL) |         | p    | TPO Antibody |           | p    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|------|--------------|-----------|------|
|                                                                                                                                        | n (%)              |         |      | n (%)        |           |      |
|                                                                                                                                        | <5                 | ≥5      |      | ≤40          | >40       |      |
| FCC                                                                                                                                    | 105 (92.1)         | 9 (7.9) | 0.09 | 87 (76.3)    | 27 (23.7) | 0.84 |
| Mastalgia                                                                                                                              | 73 (98.6)          | 1 (1.4) |      | 59 (79.7)    | 15 (20.3) |      |
| ND                                                                                                                                     | 37 (97.4)          | 1 (2.6) |      | 30 (78.9)    | 8 (21.1)  |      |
| BBBD: benign breast disorder; FCC: fibrocystic change; ND: nipple discharge; TSH: thyroid stimulating hormone; TPO: thyroid peroxidase |                    |         |      |              |           |      |

**Table 4. TSH and TPO Ab in patients with different levels of pain**

| Breast Pain Intensity                                     | Serum TSH (μIU/mL) |          | p    | TPO Antibody |           | p    |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|----------|------|--------------|-----------|------|
|                                                           | n (%)              |          |      | n (%)        |           |      |
|                                                           | <5                 | ≥5       |      | ≤40          | >40       |      |
| No                                                        | 28 (90.3)          | 3 (9.7)  | 0.15 | 23 (74.2)    | 8 (25.8)  | 0.39 |
| Mild                                                      | 56 (98.2)          | 1 (1.8)  |      | 51 (89.4)    | 6 (10.5)  |      |
| Moderate                                                  | 60 (93.8)          | 4 (6.2)  |      | 50 (78.1)    | 14 (21.9) |      |
| Severe                                                    | 9 (81.8)           | 2 (18.2) |      | 9 (81.80)    | 2 (18.2)  |      |
| TSH: thyroid stimulating hormone; TPO: thyroid peroxidase |                    |          |      |              |           |      |

these thyroid abnormalities in different BBD subgroups is shown in Table 3 in detail. In the same group, an abnormal TPO antibody level was detected in 27 (23.7%) women with FCC, 15 (20.3%) with mastalgia, and 8 (21.1%) with nipple discharge.

The frequencies of hypothyroidism and thyroid autoimmunity at different levels of breast pain are demonstrated in Table 4.

In the unadjusted analysis, serum TSH (OR: 0.98, 95% confidence interval [CI]: 0.9-1.02) and TPO Ab levels (OR: 0.9, 95% CI: 0.99-1) had no impact on BBD.

These results did not change after an adjustment for age, BMI, and a family history of benign breast disorders, and the association between BBD and serum TSH (OR: 0.98, 95% CI: 0.9-1.04) and TPO Ab levels (OR: 1, 95% CI: 0.99-1) was not shown.

## Discussion

Benign breast disorders are a heterogeneous group of disorders that, although not dangerous, can affect the quality of life and have multiple adverse effects. Concerns of patients about breast symptoms, disability, and sometimes disturbed partnership due to severe breast pain or discharge are some common examples. BBD is very widespread among women, especially in women of young and reproductive age.

In our study, hypothyroidism was insignificantly more common in women with BBD in comparison with the control group. Thyroid autoimmunity was slightly more frequent in the case group, but the difference was not significant. In the BBD subtypes, the abnormal levels of TSH (≥5 μIU/mL) were detected more frequently in the FCC group. Nevertheless, these higher levels were not statistically significant in the final analysis. In addition, among women in the mastalgia subgroup, hypothyroidism was more common in patients with moderate breast pain than in the severe and mild cases, but this also was not statistically significant.

The association of breast diseases with thyroid disorders have been widely studied (2-5, 13-16). Bhargav et al. (5) evaluated data on 201 patients with BBD to determine the prevalence of hypothyroidism in these patients in 2009. They assessed the serum levels of T<sub>4</sub>, TSH, and PRL in cases of BBD (plus TPO Ab when hypothyroidism or goiter was detected). The overall prevalence of hypothyroidism was 23.2% (nipple discharge 37%, mastalgia 23%, lump/lumpiness 17.4%). In this study, the highest rate of hypothyroidism was seen in the nipple discharge group, while in the present study, the FCC group had the highest rate of hypothyroidism, which was not statistically significant (5).

In a study by Anil et al. (2) including patients with nodular thyroid disease and Hashimoto's thyroiditis, a significant association was found between BBD and thyroid disorders. The rate of hypothyroidism in the BBD group was higher than in the control group (31.4% vs. 21.1%), although insignificantly. Also, the prevalence of BBD in patients with nodular thyroid disease was significantly higher than in other groups. In addition, the TSH level in the BBD group was higher than in the control group, but the difference was not significant (2). Such association was also confirmed by Hardfeldt et al.'s (3) study.

Ditsch et al. (7) evaluated the thyroid status in 143 women with different benign and malignant breast disorders and identified a significant association between the thyroid hormones level and BBD. They showed higher levels of FT3 and FT4 in patients with BBD than in the control group. Also, their study found a higher rate of hypothyroidism in patients with BBD compared to controls (18.5% vs. 7.9%), without significant difference (7).

Giustarini et al. (4) evaluated thyroid function of 61 women with nodular breast disease who were selected for breast surgery and compared them with 100 healthy age-matched women. They showed the strong association between breast cancer and thyroid autoimmunity. The mean TSH concentration was not different be-

tween breast cancer, BBD, and control groups. In this study, the prevalence of TPO Ab was significantly higher in patients with BBD than in the control group, whereas this difference was not demonstrated in our study.

Mardaleishvili et al. (16) screened a group of 90 women for thyroid and breast disease and showed an indirect association between the thyroid function and FCC.

In addition, in 2011, Muller et al. (8) showed a higher prevalence of breast cancer in women affected by benign thyroid diseases, and Hajtmanova et al. (9) demonstrated a positive association between these disorders and Grade I breast carcinoma in 2012. The studies by Hardefeldt et al. (10) and Tosovic et al. (11) in 2012 also confirmed a probable association between breast cancer and autoimmune thyroid disease. Schonfeld et al. (17) in their study showed another association and found a significant association between BBD and thyroid cancer, while others did not find such association (18).

In addition to BBD, the association between breast cancer and thyroid disease has been studied as well (7, 13, 14, 19, 20). Brandt et al. (19) in their study on 766 patients with breast cancer found a significant positive association between increased FT4 levels and reduced breast cancer mortality and increased survival. However, Chan et al. (20) did not find any association between thyroid hormones and breast cancer. In a study by Angelousi et al. (13), a proliferative effect of thyroid hormones on breast cells was identified. In that study, the TSH level was not significantly different between the study groups, but the FT4 level was significantly higher in the BBD and breast cancer group compared to the control group, and the prevalence of goiter in the BBD group was higher than in the breast cancer and control group as well. Also, thyroid autoimmunity in the BBD group was higher than in the breast cancer and control groups. In that study, an improved prognosis of breast cancer in patients with hypothyroidism was confirmed with a lower incidence of lymph node metastasis (13). In another study by Brandt et al. (21), a significant association between FT4 and TPO Ab with breast cancer risk was detected. They found a higher risk of breast cancer associated with increased FT4 and reduced TPO Ab and identified protective role of TPO Ab against breast cancer risk, while others reported opposite results (22).

In comparison with previous studies (2-6, 13-17), the present one has a case-control design, compares the study group with normal controls, and includes an adequate sample size, while the rate of hypothyroidism in the control group is as expected for the general population. According to these results, it appears that there is no association between the thyroid function and breast pain, fibrocystic disease of the breast, and nonbloody/nonserous nipple discharge.

## Conclusion

In reviews of previous studies and in our study, an important question arises: Is screening for thyroid dysfunction among patients with BBD justified? According to our results, there is no association between hypothyroidism and BBD. However, to answer this question, we suggest double-blind RCT in women with BBD and subclinical hypothyroidism with levothyroxin treatment for evaluating long-term outcomes.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Tehran University of Medical Sciences (Approval Date: Feb 2013; Approval No.: 18090-39-04-91)

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - N.S., S.A.; Design - N.S.; Supervision - N.S.; Resources - N.S.; Materials - N.S., S.A.; Data Collection and/or Processing - A.S., Akram S., H.R., L.H.; Analysis and/or Interpretation - N.S.; Literature Search - N.S., S.A.; Writing Manuscript - N.S., A.S.; Critical Review - N.S.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank the laboratory staff of Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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 Tahrn Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır (Karar Tarihi: February 2013; Karar No.: 18090-39-04-91)

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmada katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - N.S., S.A.; Tasarım - N.S.; Denetleme - N.S.; Kaynaklar - N.S.; Malzemeler - N.S., S.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - A.S., Akram S., H.R., L.H.; Analiz ve/veya Yorum - N.S.; Literatür Taraması - N.S., S.A.; Yazıyı Yazan - N.S., A.S.; Eleştirel İnceleme - N.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

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

## References

1. Dawson C, Armstrong MW, Michaels J, Faber RG. Breast disease and the general surgeon. II. Effect of audit on the referral of patients with breast problems. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1993; 75: 83-6.
2. Anil C, Guney T, Gursoy A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 971-5. [\[CrossRef\]](#)
3. Hardefeldt PJ, Edirrimanne S, Eslick GD. Goitre is Associated with Benign Breast Disease: A Meta-Analysis 2013. *Breast J* 2013;19: 346-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoni C, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 645-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. *World J Surg* 2009; 33: 2087-93. [\[CrossRef\]](#)
6. Nio Y, Iguchi C, Itakura M, Toga T, Hashimoto K, Koike M, et al. High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders. *Anticancer Res* 2009; 29: 1607-10.
7. Ditsch N, Liebhart S, Von Koch F, Lenhard M, Vogeser M, Spitzweg C, et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30: 1713-7.

8. Muller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini E, et al. High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 349-52. [\[CrossRef\]](#)
9. Hajtmanova E, Murin P, Kinclova I, Hajtman A, Pec M, Kostkova L, et al. Thyroid disorders in women with breast cancer. *Klin Onkol* 2012; 25: 124-9.
10. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 1169-77. [\[CrossRef\]](#)
11. Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J, et al. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer* 2012; 131: 2126-33. [\[CrossRef\]](#)
12. Bazyka DA, Lytvynenko O, Bugaistov S. Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dys hormonal breast disorders and tumors. *Probl Radiac Med Radiobiol* 2013: 156-68.
13. Angelousi A, Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Nonni A, Ktenas E, Mantzou A, et al. Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 54-61 [\[CrossRef\]](#)
14. Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, De Vito C, Tuccilli C, Catania A, et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144: 683-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US. *Radiologic Technologists Study. Am J Epidemiol* 2010; 171: 242–52. [\[CrossRef\]](#)
16. Mardaleishvili KG, Nemsadze GG, Metreveli DS, Roinishvili TL. About correlation of dysfunction of the thyroid gland with fibrocystic diseases in women. *Georgian Med News* 2006:30-2.
17. Schonfeld SJ, Ron E, Kitahara CM, Brenner A, Park Y, Sigurdson AJ, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: e85–90. [\[CrossRef\]](#)
18. Braganza MZ, de González AB, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 418-25. [\[CrossRef\]](#)
19. Brandt J, Borgquist S, Almquist M, Manjer J. Thyroid function and survival following breast cancer. *Br J Surg* 2016; 103: 1649-57. [\[CrossRef\]](#)
20. Chan YX, Knuiman MW, Divitini ML, Brown SJ, Walsh J, Yeap BB. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 297-308. [\[CrossRef\]](#)
21. Brandt J, Borgquist S, Manjer J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Causes Control* 2015; 26:1093-104. [\[CrossRef\]](#)
22. Shi XZ, Jin X, Xu P, Shen HM. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6643-7. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Alipour S, Shirzad N, Saberi A, Seifollahi A, Rastad H, Hosseini L. Association of Benign Breast Disorders with Hypothyroidism. *Istanbul Med J* 2018; 19 (3): 246-50.



## Ehrlich Asit Tümörleri Üzerine Borik Asidin Etkisi

### Effects of Boric Acid on Ehrlich Ascites Tumor

Ufuk Oğuz İdiz<sup>1</sup> , Yurdakul Deniz Fırat<sup>2</sup> , Coşkun Çakır<sup>1</sup> , Emrah Yücesan<sup>3</sup> , Erhan Ayşan<sup>4</sup>

**Amaç:** Kanser en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bor'un sitotoksik etkinliği biliniyor olmasına rağmen kanser gelişimi üzerindeki etkinliğine dair yeterli veri yoktur. Bu çalışmada borik asidin Ehrlich asit tümör modelinde kanser gelişimi üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Yöntemler:** Çalışmaya alınan 21 adet Balb/c fare (ortalama ağırlıkları 27,5 gr; ortalama yaşı 4 ay) üç eşit gruba ayırıldı. Her gruba intraperitoneal olarak 1000 adet Ehrlich tümör hücresi ekildi. İlk gruba Ehrlich tümör ekiminden iki gün önce, ikinci gruba tümör ekimi ile aynı zamanda 1mg/gün NaH3BO3 çözeltisi intraperitoneal uygulanmasına başlandı. Üçüncü gruba Ehrlich tümör ekimi ile aynı anda 1ml/gün %0,9 NaCl uygulanmasına başlandı. Tüm uygulamalar denekler ölünceye kadar hergün devam etti.

**Bulgular:** Farelerin hiçbirine sakrifikasyon uygulanmadı ve devam eden ağırlık artışı tümör başlangıç zamanının olarak kabul edildi. Tümör başlangıç zamanları ve yaşam süreleri değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Histopatolojik incelemede tümör odak sayısı ve tümör çapları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Ehrlich tümör modelinde intraperitoneal borik asit uygulaması kanser gelişimi üzerinde etki göstermemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ehrlich tümörü, borik asit, hayvan çalışması, periton

**Introduction:** Cancer is one of the most important healthcare problems in the world. Boric acid has cytotoxic activity, but there is insufficient data on its effectiveness for cancer development. In this study, we investigated the effect of boric acid on cancer development was investigated in the mouse model for Ehrlich tumor.

**Methods:** In total, 21 female BALB/c mice (mean weight, 27.5 g; mean age, 4 months) were divided into three equal groups. In each group, 1000 Ehrlich tumor cells were implanted intraperitoneally. The first group was intraperitoneally administered 1 mg/day NaH3BO3 solution before Ehrlich tumor implantation. The second group was intraperitoneally administered 1 mg/day NaH3BO3 solution simultaneously with Ehrlich tumor implantation. The third group was intraperitoneally administered 1 ml/day 0.9% NaCl simultaneously with Ehrlich tumor implantation. All administrations continued until the subjects died.

**Results:** None of the rats were sacrificed, and the weight increase time was considered as the starting point of the tumor. There was no significant difference between all groups with respect to tumor initiation times and survival times. Histopathological examinations revealed no significant differences between tumor foci and tumor diameters.

**Conclusion:** The intraperitoneal administration of boric acid in the Ehrlich tumor model showed no effect on cancer development.

**Keywords:** Ehrlich tumor, boric acid, animal study, peritoneum

ORCID IDS of the authors: U.O.İ. 0000-0002-8462-7809; Y.D.F. 0000-0002-1854-4765; C.Ç. 0000-0002-0173-9259; E.Y. 0000-0003-4512-8764; E.A. 0000-0002-9563-3761.

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Bilim ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/  
Address for Correspondence:  
Ufuk Oğuz İdiz  
E-mail: oguzidiz@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2017

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

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

### Giriş

Kanser insan hayatını tehdit eden en ciddi hastalık grubudur. Günümüze kadar birçok anti kanser madde üretilmiş ve denenmiş olup kullanılan antikanser ilaçlarının %70 i doğal kaynaklardan elde edilmektedir (1-4). Bor, silisyumdan sonra doğada en çok bulunan elementlerden biridir. Bor doğada elemental olarak bulunmaz, sıklıkla borik asit ya da boronax formunda bulunur (5, 6). Ayrıca, periyodik tabloda karbon elementinin yanında yer alır. Çünkü fiziksel ve kimyasal özellikleri karbon elementine çok benzer (7). Bu nedenle sağlık alanında geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bor ayrıca, endüstri, tarım, gıda, kozmetik gibi birçok alanda da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (8). Borun hayvanlardaki ve insanlardaki metabolik etkisi tam olarak anlaşılabilmemiş değildir (9-12). Bor'un en sık bulunduğu form olan borik asit küçük moleküler yapısı nedeniyle gastrointestinal sistemden hızla emilir ve pasif difüzyonla dokulara hızla yayılır (8).

Borun "nötron capture" terapisi uzun yıllardır uygulanan bor temelli güvenilir bir anti kanser tedavi modalitesidir (13-15). Birçok bor ürün ve bileşiklerinin (trimethylamine carboxyboranes, amid ve esterleri, boronun thymidine deriveleri, boron nükleosidlerinin ribonisodileri ve arabinosidleri fare ve insanlar üzerinde sitotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bor'un kanser hücreleri üzerindeki toksik ve sitodestruktif etki yolları hakkında çok az şey bilinmektedir (1, 2, 6-18). Nitekim bor'un karsinogenik etkisi olmadığına veya tam tersi kanser gelişimini hızlandırdığına dair çeşitli yayınlar da bulunmaktadır (3, 19). Asit tipi Ehrlich tümörü oldukça agresif bir kanser türüdür. Biz bu çalışmada Ehrlich asit tümör modelinde intraperitoneal borik asit uygulamasının kanser gelişimi üzerindeki etkisini araştırdık.

## Yöntemler

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretimi ve Araştırma Laboratuvarında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Yerel hayvan etik kurul onamı alınmasının ardından gerçekleştirilmiştir.

Yapılan power analizde (0,05 doğruluk ve 0,95 güçte) her gruba yedi fare yerleştirildi. Çalışmaya alınan 21 adet Balb/c fare (ortalama ağırlıkları 27,5 gr; ortalama yaş 4 ay) üç eşit gruba ayrıldı. Tüm fareler, fare ve sıçanlar üretilen tabanları ve kenarları plastikten, üst kısımları tellerle kaplı standart kafeslerde yaşatılmıştır. Fareler, küçük deneysel hayvanlar için özel üretilen pellet yemlerle beslenmiş olup, hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta tutulmuşlardır.

Bu çalışmada bor elementi borik asit halinde kullanılmıştır (Bor Atac DF®, 14% Boric acid, Atac Tarım, Tekirdag, Turkey). Borik asitin formülü  $H_3BO_3$  tür. Toplam mol kütlesi 62 gr'dır. Borik asit oral olarak alındığında mideye, intravenöz uygulamada ise damarlara asidik özelliğinden dolayı zarar vereceğinden, sodyum hidroksit kullanılarak tuz formuna getirilmiştir. Borik asit 100 ml suda çözünmüştür. pH metre ile kontrol edilerek %10'luk sodyum hidroksit azar azar ilave edilmiş ve pH, 7,4'e gelinceye kadar bu işleme devam edilmiştir. Yeni oluşturulan içerikte 1 ml içerisinde 1 mg bor oluşturacak şekilde  $NaH_3BO_3$  tuz çözeltisi hazırlanmıştır.

Tüm deneklerin peritoneal kavimleri içine 1ml serum fizyolojik içinde 1000 adet canlı Ehrlich tümör hücresi ekildi.

**Grup-1 (profilaksi grubu):** Ehrlich tümör hücre ekiminden 48 saat önce periton içerisine 1mg/gün  $NaH_3BO_3$  çözeltisi enjekte edildi.

**Grup-2 (çalışma grubu):** Ehrlich tümör hücresi ekimini takiben peritonea içine 1mg/gün  $NaH_3BO_3$  çözeltisi enjekte edildi.

**Grup-3 (kontrol grubu):** Ehrlich tümör hücresi ekimini takiben peritonea içine 1ml/gün 0.9% NaCl enjekte edildi.

Bu enjeksiyonlar intraperitoneal olarak tüm deneklere, öldükleri güne kadar hergün aynı saatte ve aynı dozda devam edildi.

Denekler her gün intraperitoneal enjeksiyon öncesinde aynı saatte tartıldılar. Belirgin ağırlık artışı (>5mg/gün) başladığı gün tümör başlangıç zamanı olarak kabul edildi. Tüm denekler ölüncüye kadar günlük ağırlık artışları takip edildi ve ölüm tarihleri kaydedildi.

Bu 21 denekten ayrı olarak bir adet deneye Ehrlich tümörü ekilmesini takiben intraperitoneal olarak 1 ml/gün %0,9 NaCl, diğer deneye ise intraperitoneal Ehrlich tümörü ekilmesini takiben yine intraperitoneal olarak 1ml/gün  $NaH_3BO_3$  çözeltisi enjekte edildi. Günlük olarak takip edilen deneklerin ex olmasını takiben laparotomi yapıldı. Peritoneal kavitede yedi ayrı bölgeden 1 cm<sup>2</sup>'lik periton biyopsileri alınarak histopatolojik incelemeye gönderildi. Biyopsiler aynı patolog tarafından ışık mikroskopunda incelendi ve mm<sup>3</sup>'deki tümör odak sayısı ve tümörlü alanların çapı karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences)-versiyon 21.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı (ortalama ve standart sapma) istatistiklere ek olarak gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Student t testi ve Oneway Anova testi kullanılmıştır. Sonuçlar p<0,05 anlamlılık derecesinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Tümör başlangıç zamanı ve deneklerin yaşam süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,530 and p:0,582 respectively, Tablo 1).

Histopatolojik değerlendirmede de birim alandaki tümör odak sayısı (p:0,103) ve tümör alanı çapı (p: 0,506) açısından gruplar arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

## Tartışma

Borun yumuşak doku, idrar ve kandaki normal değer aralığı 0.05 ile 10 ppm arasında değişmektedir. Ku ve arkadaşları erişkin ratlara yedi gün süresince 9000 ppm borik asit vermiş ve testis, epididimis, aksesuar sex organs, hipotalamus ve beyinde bor seviyelerinin kararlı seviyeye ulaştığını fakat diğer dokularda plazma seviyesinin üstüne çıkmadığını bildirmişlerdir (20). Moseman ve arkadaşları ise deneklerin 9000 ppm borik asit ile beslenmesi sonrasında beyinde borik asit miktarının 2000 ppm'e yükseldiğini ve borik asidin kesilmesinden sonra birkaç gün içinde beyindeki borik asit seviyesinin 15 ppm'e gerilediğini gözlemlemişlerdir (21).

Borun karbon atomuna olan fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından benzerliği nedeniyle biyo uyumunun yüksek olması ve küçük atom çapı nedeniyle hücre porlarından rahatça geçerek hücre içine girme özelliği nedeniyle anti kanser tedavide ilaç taşıyıcı olarak yaygın yer bulmuştur (13-15). Bunun en bilinen ve en eski örneği boron neutron capture therapy'dir ve bu tedavi 50 yıldan fazla bir süredir uygulanmaktadır (13, 22-24).

**Tablo 1. Grupların tümör başlangıç zamanları ve yaşam sürelerinin karşılaştırılması**

|                                                       | Grup 1    | Grup 2    | Grup 3     | p     |
|-------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|-------|
| Yaşam Süresi Ortalama± Standart Sapma (gün)           | 18,57±2,7 | 19±1,63   | 17,57±3,21 | 0,582 |
| Tümör başlangıç zamanı Ortalama± Standart Sapma (gün) | 8,57±2,3  | 9,57±1,62 | 9,29±0,76  | 0,530 |

**Tablo 2. Tümör ekiminden sonra Bor ve NaCl kullanılan farelerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

|                                                                 | Grup 2    | Grup 3    | p     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Tümör odak sayısı/ Ortalama± Standart Sapma (mm <sup>3</sup> )  | 1,00±0,0  | 1,57±0,79 | 0,103 |
| Tümör alanının çapı Ortalama± Standart Sapma (mm <sup>2</sup> ) | 0,43±0,28 | 0,80±1,42 | 0,506 |

Borun lipozomlar ve diğer dağıtıcı moleküller ile tümöre özgü dağılımı, borun tümör içindeki konsantrasyonunu arttırmaktadır (22). Nötron yakalama tedavisinin gelişim sürecinde yüksek sıcaklıktaki nötronlar nötron yakalama reaksiyonu sonucunda yüksek lineer enerji transferi gerçekleştirirler. Yüksek penetrasyondaki γ-ışınları üretimine sebep olan bor nötron yakalama reaksiyonu, bor içeren kanser hücrelerinin ölümü ile sonuçlanmaktadır (13, 23). Ayrıca borun parçaları ve türevleri kendi başların fare ve insan tümörleri ve farklı hücre çeşitleri için sitotoksik aktiviteye sahiptirler (1, 2, 16-18).

Benderdour ve ark. (25) borun tümör büyümesi ve metastazına sebep olan transforme edici büyüme faktörü betanın öncü ajanları proteoglikan ve kollojen salınımına neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kollojen matriksi ve epidermal büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin tümörlerin gelişimini ve hücre proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (26-28). Fakat Sprague- Dawley ratları üzerinde yapılan bir çalışmada ve ayrıca B6C3F1 farelerinde yapılan başka bir çalışmada borik asitin karsinogenik etkisinin bulunmadığını göstermektedir (29, 30).

Qureshi ve ark. (19), herbiri 25 fare içeren 6 grup fare yaptıkları bir çalışmada borik asit ve kemoterapatik bir ajan olan siklofosfamidin Ehrlich asit tümörleri üzerine etkisini araştırmışlardır. İlk grupta tümör ekimi olmayıp, sadece intraperitoneal steril su uygulaması yapılmıştır. İkinci grupta önce intraperitoneal olarak Ehrlich asit tümörü ardından steril su uygulanmıştır. Üçüncü grupta yine grup 2'deki gibi tümör ekilmiş ardından cyclophosphamide uygulanmıştır. Grup 4-6 için grup 2'deki gibi tümör ekimi yapılmış ve sonrasında borik asit (sırasıyla 62,5, 125 ve 250 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Her grupta 5 hayvan tedavi bitiminden 24 saat sonra sakrifiye edilerek periton sıvı örnekleri toplanmış, hücre sayısı, canlılıkları, lipid peroksidaz, protein olmayan sulfhidril nükleik asitler ve proteinler değerlendirilmiştir. Her gruptan 15 fare ise vcut ağırlıkları ve survivalleri değerlendirmek amacıyla takibe alınmıştır. Kilo alım takibinde grup 2'deki farelerde negatif kontrol grubu olan grup 1'e göre anlamlı oranda fazla kilo artışı olmuştur. Fakat 62,5 ve 125 mg borik asit uygulanan 4 ve 5. gruplarda negatif kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. 250 mg borik asit uygulanması ile pozitif kontrol grubu (grup 2) arasında kilo alımı açısından değerlendirilme yapılmış ve 10. ve 20. gün iki grup arasında anlamlı oranda borik asit grubunda fazla kilo alımı saptanmış. Sadece siklofosfamid grubu grup 2'yle kıyaslandığında anlamlı oranda kilo kaybı saptanmıştır. Qureshi ve arkadaşları bu çalışma ile borik asitin lipid peroksidasyonu ile hücre proliferasyonuna ve buna bağlı olarak tümör progresyonuna sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda borik asitin Ehrlich tümörü dışında diğer tümörler üzerine etkisi, borik asitin farklı dozlardaki ve kemoterapatik ajanlarla birlikte etkinliğinin değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

## Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda ise gerek profilaksi, gerekse tümör ekiminden sonra tedavi amacıyla intraperitoneal borik asit uygulanması Ehrlich fare tümör modelinde kanserin ortaya çıkış süresini ve yaşam sürelerini etkilememiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç borik asidin karsinogen bir etkisi olmadığı yönündeki bilgileri destekler nitelikte olmakla birlikte başta boron nötron yakala-

lama tedavisin olmak üzere borun biyolojik yapılara karşı intakt güvenilir bir taşıyıcı molekül olduğunu da desteklemektedir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 113, Karar Tarihi: 2013)

**Hasta Onamı:** Uygulanabilir değil.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - U.O.İ.; Tasarım - U.O.İ.; Denetleme - E.A.; Kaynaklar - U.O.İ., E.A.; Malzemeler - E.A., C.Ç.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - Y.D.F., E.Y.; Analiz ve/veya Yorum - Y.D.F., C.Ç.; Literatür Taraması - E.Y., Y.D.F.; Yazıyı Yazan - E.Y., U.O.İ., C.Ç.; Eleştirel İnceleme - Y.D.F., E.A.

**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 Bezmialem Vakıf University Laboratory Animals Local Ethics Committee (Approval Date: 2013/Approval No.:113).

**Informed Consent:** N/A

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - U.O.İ.; Design - U.O.İ.; Supervision - E.A.; Resources - U.O.İ., E.A.; Materials - E.A., C.Ç.; Data Collection and/or Processing - Y.D.F., E.Y.; Analysis and/or Interpretation - Y.D.F., C.Ç.; Literature Search - E.Y., Y.D.F.; Writing Manuscript - E.Y., U.O.İ., C.Ç.; Critical Review - Y.D.F., E.A.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

- Hall IH, Spielvogel BF, Sood A. The antineoplastic activity of trimethylamine carboxyboranes and related esters and amides in murine and human tumor cell lines. *Anticancer Drugs* 1990; 1: 133-41. [CrossRef]
- Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Miller MC 3rd, Hall IH. The cytotoxicity of 3'-aminocyanoborane-2', 3' dideoxypyrimidines in murine and human tissuecultured cell lines. *Anticancer Res* 1995; 15: 951-8.
- Dieter MP. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1mice. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 93-7. [CrossRef]
- Karikas GA. Anticancer and chemopreventing natural products: some biochemical and therapeutic aspects. *J BUON* 2010; 15: 627-38.
- Duydu Y, Başaran N, Bolt HM. Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26: 161-4. [CrossRef]
- Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 93-101. [CrossRef]
- Aysan E, Sahin F, Telci D, Erdem M, Muslumanoglu M, Yardımcı E, et al. Mechanism of body weight reducing effect of oral boric Acid intake. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 914651. [CrossRef]
- Murray, FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 331-41. [CrossRef]

9. Aysan E, Sahin F, Telci D, Yalvac ME, Emre SH, Karaca C, et al. Body weight reducing effect of oral boric acid intake. *Int J Med Sci* 2011; 8: 653-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S. The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicol Ind Health* 2015; 31: 255-60. [\[CrossRef\]](#)
11. Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by longterm boron supplementation in gilts. *J Anim Sci* 2001; 79: 1549-56. [\[CrossRef\]](#)
12. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J* 1987; 1: 394-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Martin RF, D'Cunha G, Pardee M, Allen BJ. Induction of DNA double-strand breaks by <sup>157</sup>Gd neutron capture. *Pigment Cell Res* 1989; 2: 330-2. [\[CrossRef\]](#)
14. Gregoire V, Begg AC, Huiskamp R, Verrijk R, Bartelink H. Selectivity of boron carriers for boron neutron capture therapy: pharmacological studies with borocaptate sodium, L-bronophenylalanine and boric acid in murine tumors. *Radiother Oncol* 1993; 27: 46-54. [\[CrossRef\]](#)
15. Primus FJ, Pak RH, Richard-Dickson KJ, Szalai G, Bolen JL Jr, Kane RR, et al. Bispecific antibody mediated targeting of nido-carboranes to human colon carcinoma cells. *Bioconjug Chem* 1996; 7: 532-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Hall IH, Elkins A, Sood A, Tomasz J, Spielvogel BF. Boron substituted deoxyribonucleosides as cytotoxic agents. *Anticancer Res* 1996; 16: 3709-14.
17. Sood A, Spielvogel BF, Powell WJ, Bastow KF, Miller MC 3rd, Hall IH. Cytotoxicity of ribo- and arabinoside boron nucleosides in tissue culture cells. *Anticancer Res* 1994; 14: 1483-8.
18. Hudecz F. Design of synthetic branched-chain polypeptides as carriers for bioactive molecules. *Anticancer Drugs* 1995; 6: 171-93. [\[CrossRef\]](#)
19. Qureshi S, Al-Shabanah OA, Al-Harbi MM, Al-Bekairi AM, Raza M. Boric acid enhances in vivo Ehrlich ascites carcinoma cell proliferation in Swiss albino mice. *Toxicology* 2001; 165: 1-11. [\[CrossRef\]](#)
20. Ku WW, Chapin RE, Moseman RF, Brink RE, Pierce KD, Adams KY. Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 11: 145-51. [\[CrossRef\]](#)
21. Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 113-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Hawthorne MF, Shelly K. Liposomes and drug delivery vehicles for boron agents. *J Neurooncol* 1997; 33: 53-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Dorn RV III. Boron neutron capture therapy (BNCT): a radiation oncology perspective. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1994; 28: 1189-201. [\[CrossRef\]](#)
24. Farr LE, Sweet WH, Locksley HB, Robertson JS. Neutron capture therapy of gliomas using boron. *Trans Am Neurol Assoc* 1954; 13: 110-3.
25. Benderdour M, Hess K, Gadet MD, Dousset B, Nabet P, Belleville F. Effect of boric acid solution on cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 263-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Laduca JR, Sinha DK. In vitro carcinogenesis of mammary epithelial cells by N-nitroso-N-methylurea using a collagen gel matrix culture. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1993; 29A: 789-94. [\[CrossRef\]](#)
27. Yuspa SH, Wang Q, Weinberg WC, Goodman L, Ledbetter S, Dooley T, et al. Regulation of hair follicle development: an in vitro model for hair follicle invasion of dermis and associated connective tissue remodeling. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 275-325. [\[CrossRef\]](#)
28. Reinbach D, McGregor JR, Dahill SW, Docherty JG, O'Dwyer PJ. Collagen promotes perianastomotic tumour growth in an experimental animal model. *J Surg Oncol* 1995; 60: 112-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Weir R Jr, Fisher R. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 23: 351-64. [\[CrossRef\]](#)
30. Dieter MP. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 93-7. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** İdiz UO, Fırat YD, Çakır C, Yücesan E, Aysan E. Effects of Boric Acid on Ascites Type Ehrlich Tumour. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 251-4.



# Survey of HLA Distribution in Patients with End Stage Renal Disease Secondary to Reflux Nephropathy

## Reflü Nefropatisine Bağlı Son Dönem Böbrek Hastalığı Gelişen Hastalarda HLA Dağılımının İncelenmesi

Rahşan Özcan<sup>1</sup>, Elif Altınay Kırılı<sup>1</sup>, Elif Kortan<sup>1</sup>, Salih Pekmezci<sup>2</sup>, Nurhan Seyahi<sup>3</sup>, Erkan Yılmaz<sup>4</sup>, Nur Canpolat<sup>5</sup>, Mehmet Rıza Altıparmak<sup>3</sup>, Mehmet Eliçevik<sup>1</sup>

### Abstract/Öz

**Introduction:** To evaluate the human leukocyte antigen (HLA) types of patients with vesicoureteral reflux (VUR) who underwent renal transplantation for end-stage renal disease (ESRD) to investigate for any significant association.

**Methods:** This retrospective study comprised 26 patients (male, 15; female, 11) with ESRD secondary to VUR (ESRD/VUR group) who underwent renal transplantation, and 38 healthy donors (female, 24; male, 14) were randomized in the control group. The Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (low resolution) method was performed for HLA typing. The statistical analyses included chi-square test and calculation of odds ratio (OR).

**Results:** The median age was 25.2 years (R, 10-41) in the ESRD/VUR group and 43.9 (R, 20-76) in the control group. A statistically significant difference between HLA A and B types was not observed. The HLA DRB1\*01 was significantly higher in the ESRD/VUR group than in the control group ( $p=0.024$ ). The OR for the HLA DRB1\*01 was 2.727. The risk of developing ESRD secondary to VUR was 2.727 times higher in the presence of the HLA DRB1\*01.

**Conclusion:** An association between HLA DRB1\*01 and ESRD secondary to VUR was established. The HLA DRB1\*01 antigen could be interpreted as a poor prognostic factor of reflux nephropathy. This finding should be supported by further studies.

**Keywords:** Vesicoureteral reflux, HLA, renal nephropathy

**Amaç:** Vezikoureteral reflü (VUR) kronik böbrek hastalığı nedenlerinden biridir. Bu çalışmada amaç, reflü nefropatisine bağlı son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tedavisinde, böbrek nakli yapılan hastalarda HLA doku antijen tiplerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntemler:** Reflü nefropatisi nedeni ile böbrek nakli yapılan 26 olgunun (15 erkek, 11 kadın) HLA doku antijenleri geriye dönük olarak incelendi. Kontrol grubunu; rastlantısal olarak seçilen 38 (24 kadın, 14 erkek) sağlıklı verici oluşturdu. İstatistiksel analiz ki-kare testi ile yapıldı. Her bir HLA doku antijen tipi için tahmini rölatif risk (Odds ratio-OR) hesaplandı.

**Bulgular:** VUR grubunun yaş ortalaması 25,2 yıl (10-41 yaş), kontrol grubunun yaş ortalaması 43,9 yıl (20-76 yaş) idi. Gruplara göre HLA doku antijen dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. HLA A ve B doku tiplerinde çalışma ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı. DRB1\*01 doku tipi kontrol grubuna göre çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.024$ ). Bu antijene ait karşılaştırmada OR 2,727 idi. Bu sonuca göre DRB1\*01 doku tipinin varlığında reflü nefropatisine bağlı SDBH gelişme oranı 2,727 kat yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızda reflü nefropatisine bağlı son dönem böbrek hastalığı ile DRB1\*01 HLA doku antijeni birlikteliği saptanmıştır. Bu veri DRB1\*01 HLA doku antijenine sahip VUR'lu olgularda tedavi ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Vezikoureteral reflü, HLA, renal

This study was presented in 34<sup>th</sup> National Pediatric Surgery Congress/7<sup>th</sup> Pediatric Urology Congress, October 26-30 2016, GİRNE, Turkey.

ORCID IDs of the authors: R.Ö. 0000-0002-8873-2841; A.K. 0000-0003-1010-1529; E.K. 0000-0001-6817-4574; S.P. 0000-0002-6262-392X; N.S. 0000-0001-7427-618X; E.Y. 0000-0002-5133-4532; N.C. 0000-0002-3420-9756; M.R.A. 0000-0002-3579-1100; M.E. 0000-0001-7948-7605.

<sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, Division of Pediatric Urology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup>Blood Bank Tissue Typing Laboratory, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence/  
Yazışma Adresi:  
Rahşan Özcan  
E-mail: rozcan1@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 07.10.2017  
Accepted/Kabul Tarihi: 20.01.2018

© Copyright 2018 by Available online at  
istanbulmedicaljournal.org

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

## Introduction

Reflux nephropathy (RN) is one of the causes for chronic kidney disease, and end-stage renal disease (ESRD) may develop in 5% of pediatric patients and 10% of adult patients (1). The factors affecting the development of ESRD secondary to vesicoureteral refluxes (VUR) are renal dysplasia/hypoplasia, urinary tract obstruction, VUR grade, scars, recurrent urinary tract infections, bladder dysfunction, and mismanaged treatment modalities (2). Urinary tract infection associated with VUR, the immunologic response of the patient, and the subsequent cascade of inflammation in the renal parenchyma deteriorates the renal function (3, 4).

Human leukocyte antigen (HLA) tissue antigens are well-defined examples of the diversity of immune system response (4). The donor and recipient's tissue antigens and their compatibility are evaluated before kidney transplantation. HLA compatibility is related to graft vitality and lower immunosuppressant dose requirement after renal transplantation. The relation between HLA-tissue compatibility antigen and ESRD secondary to RN was reported previously in the literature (5-9).

In this present study, we aim to determine the distribution of HLA tissue antigen in patients who underwent renal transplantation secondary to ESRD secondary to VUR.

## Methods

Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine (Approval number: 83045809-604.01.02/06.09.2016). Because the study was retrospective, patient consent was not obtained, and only file data were evaluated. A total of 26 patients (15 male, 11 female) underwent renal

**Table 1. Properties and statistical analysis of the two groups**

|                                                                                           | *ESRD/VUR Group<br>n:26 | Control Group<br>n:38 | p      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Mean Age (year)                                                                           | 25.2(10-41)             | 43.9(20-76)           | -      |
| Male/Female (n)                                                                           | 15/11                   | 14/24                 | -      |
| **HLA DRB1*01 (n)                                                                         | 4(15.4%)                | -                     | p<0.05 |
| ESRD: end-stage renal disease; VUR: Vesicoureteral reflux; **HLA: Human leukocyte antigen |                         |                       |        |

**Table 2. Distribution of HLA A and B tissue antigens**

| *HLA TYPE                                      | ESRD/VUR<br>GROUP | CONTROL<br>GROUP | p     | **OR  |
|------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------|-------|
|                                                | n (%)             | n (%)            |       |       |
| A03                                            | 5(19.2)           | 8(21.1)          | 0.859 | 0.893 |
| A11                                            | 5(19.2)           | 9(23.7)          | 0.672 | 0.767 |
| A23                                            | 2(7.7)            | 3(7.9)           | 1.000 | 0.972 |
| A24                                            | 6(23.1)           | 9(23.7)          | 0.955 | 0.967 |
| A26                                            | 4(15.4)           | 5(13.2)          | 1.000 | 1.200 |
| A30                                            | 1(3.8)            | 2(5.3)           | 1.000 | 0.720 |
| A33                                            | 2(7.7)            | 1(2.6)           | 0.561 | 3.083 |
| A40                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| A68                                            | 2(7.7)            | 1(2.6)           | 0.561 | 3.083 |
| B05                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| B07                                            | 1(3.8)            | 3(7.9)           | 0.640 | 0.467 |
| B08                                            | 1(3.8)            | 1(2.6)           | 1.000 | 1.480 |
| B13                                            | 1(3.8)            | 1(2.6)           | 1.000 | 1.480 |
| B15                                            | 1(3.8)            | 1(2.6)           | 1.000 | 1.480 |
| B18                                            | 3(11.5)           | 5(13.2)          | 1.000 | 0.861 |
| B27                                            | 3(11.5)           | 1(2.6)           | 0.295 | 4.826 |
| B35                                            | 11(42.3)          | 10(26.3)         | 0.181 | 2.053 |
| B38                                            | 5(19.2)           | 3(7.9)           | 0.253 | 2.778 |
| B40                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| B44                                            | 7(26.9)           | 5(13.2)          | 0.202 | 2.432 |
| B49                                            | 1(3.8)            | 6(15.8)          | 0.225 | 0.213 |
| B50                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| B51                                            | 9(34.6)           | 13(34.2)         | 0.973 | 1.018 |
| B52                                            | 2(7.7)            | 2(5.3)           | 1.000 | 1.500 |
| B55                                            | 1(3.8)            | 3(7.9)           | 0.640 | 0.467 |
| C02                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| C15                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DQ2                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DQ4                                            | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| *HLA: human leukocyte antigen; **OR: odd ratio |                   |                  |       |       |

**Table 3. Distributions of HLA - DRB1 tissue antigens**

| *HLA TYPE                                    | ESRD/VUR<br>GROUP | CONTROL<br>GROUP | p     | **OR  |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------|-------|-------|
|                                              | n (%)             | n (%)            |       |       |
| DRB1*01                                      | 4(15.4)           | 0(0)             | 0.024 | 2.727 |
| DRB1*03                                      | 3(11.5)           | 6(15.8)          | 0.728 | 0.696 |
| DRB1*04                                      | 10(38.5)          | 9(23.7)          | 0.204 | 2.014 |
| DRB1*05                                      | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DRB1*08                                      | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DRB1*09                                      | 1(3.8)            | 1(2.6)           | 1.000 | 1.480 |
| DRB1*10                                      | 2(7.7)            | 2(5.3)           | 1.000 | 1.500 |
| DRB1*11                                      | 8(30.8)           | 16(42.1)         | 0.358 | 0.611 |
| DRB1*11(5)                                   | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DRB1*12                                      | 3(11.5)           | 1(2.6)           | 0.295 | 4.826 |
| DRB1*13                                      | 5(19.2)           | 9(23.7)          | 0.672 | 0.767 |
| DRB1*15                                      | 4(15.4)           | 6(15.8)          | 1.000 | 0.970 |
| DRB1*15(2)                                   | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DRB1*16-A                                    | 1(3.8)            | 0(0)             | 0.406 | 2.520 |
| DRB1*16                                      | 3(11.5)           | 0(0)             | 0.062 | 2.652 |
| *HLA: human leukocyte antigen; OR: odd ratio |                   |                  |       |       |

data comprised age, gender and HLA; A, B, C, DR, and DQ antigens were abstracted from the medical records. The distribution of HLA antigens in both groups was compared. The chi-square test was used for statistical analysis and values of  $p<0.05$  were accepted as statistically significant. The relative risk (odds ratio [OR]) was calculated for each HLA tissue antigen type.

The ratios of the categorical variables among the groups were tested by chi-square analysis. A statistical significance level of alpha was accepted as  $p<0.05$ . Data analysis was conducted using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA).

## Results

The mean age of patients in the ESRD/VUR group and control group was 25.2 years (10-41 years) and 43.9 years (20-76 years), respectively (Table 1). The distribution of HLA A, B, DR, and DQ tissue antigens are presented in Tables 2 and 3.

The analysis in terms of HLA A and B distribution revealed no statistical significance between the groups ( $p>0.05$ ). HLA DRB1\*01 tissue antigen type had statistical significance between the ESRD/VUR and control groups ( $p=0.024$ ). OR was calculated as 2.727 for HLA DRB1\*01. The presence of the HLA DRB1\*01 tissue type was associated with a 2.727 increase in odds of ESRD secondary to VUR.

## Discussion

The diagnosis and treatment of VUR are important for the prevention of RN and ESRD. The mechanism of familial inheritance in patients with VUR has not yet been well defined in the literature. Nevertheless, HLA tissue antigen subgroups can be used as a guide to other familial diseases, and it could be effective for predicting the

transplantation for ESRD secondary to VUR between 2005 and 2016, and they were included as the ESRD/VUR group. Thirty-eight healthy donors (14 male, 24 female) were randomly selected as the control group. The single specific primer-polymerase chain reaction method was performed to identify HLA antigens (10). The

clinical outcomes for VUR. Previous descriptive studies on prognostic markers for VUR focused on genetic factors and HLA tissue antigens (5, 8). HLA class 1 antigens were the first line study groups. Bailey and Walles (7) reported that HLA B12 was high in RN patients. Sengar et al. (11) reported the association between HLA AW32 antigen and urinary anomalies and reflux nephropathy. Torres claimed a possible association between renal failure secondary to RN and HLA B12 in females, HLA B8 and 9 in males, and HLA BW 15 in both genders (8). Our study did not evaluate HLA tissue antigen based on gender distribution, and there were no significant differences between class 1 HLA antigens and ESRD secondary to VUR. This inference can be attributed to the fact that the study was designed with a small group of patients.

The associations between VUR and HLA class 2 antigen were investigated in previous studies. Albarus and colleagues investigated VUR and HLA DQ subgroup associations and found statistical significance (9). Kawauchi et al. (3) reported that HLA DRB1\*1101 and 1502 alleles are significantly higher in reflux patients. HLA DRB1\*1101 allele levels were low in patients with renal scarring. This finding was explained with inadequate immune response to infectious agents. In contrast to the above finding, we found that HLA DRB1\*01 tissue antigen type was higher in patients with ESRD secondary to VUR, and this difference was statistically significant. The presence of HLA DRB1\*01 tissue type increases the odds of the risk of ESRD secondary to VUR by 2.727. The HLA DRB1\*01 antigen could be interpreted as a poor prognostic factor for the development of ESRD secondary to VUR.

Previous reports reported that the HLA DRB1 allele and its subgroups are associated with familial diseases. The mechanism of antigen action varies according to the binding site and diversity of the synthesized amino acids. The diversity of synthesized amino acids may racially differ even in the same tissue type. The various effects of HLA antigens in Kawauchi et al. (3) and our study can be explained by HLA-DRB1 allele polymorphism, differences in amino acid expression, and racial differences.

## Conclusion

This retrospective study assessed only the HLA antigen types and did not investigate other factors affecting the development ESRD secondary to VUR. An association between HLA DRB1\*01 tissue antigen and ESRD secondary to VUR was established. The HLA DRB1\*01 tissue antigen could be used to predict the treatment and clinical outcomes in RN. This finding should be supported by further studies with larger series.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Cerrahpaşa School of Medicine. (Approval Date: 06.09.2016; Approval No: 83045809-604.01.02)

**Informed Consent:** Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - M.E., R.Ö., E.A.K., ; Design - R.Ö., E.Y., N.S.; Supervision - M.E., S.P., M.R.A., N.C.; Resources - E.A.K., R.Ö., E.K., M.E.; Materials - N.S., M.R.A., S.P.; Data Collection and/or Processing - M.E., N.C., E.K., N.S., S.P.; Analysis and/or Interpretation - R.Ö., E.A.K., M.E.; Literature Search - R.Ö., E.A.K., E.K.; Writing Manuscript - R.Ö., E.A.K., E.K., M.E.; Critical Review - M.E., S.P., N.C., R.Ö.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır (Karar Tarihi: 06.09.2016; Karar No.: 83045809-604.01.02)

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımıdan dolayı hasta onamı alınamamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.E., R.Ö., E.A.K., ; Tasarım - R.Ö., E.Y., N.S.; Denetleme - M.E., S.P., M.R.A., N.C.; Kaynaklar - E.A.K., R.Ö., E.K., M.E.; Malzemeler - N.S., M.R.A., S.P.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - M.E., N.C., E.K., N.S., S.P.; Analiz ve/veya Yorum - R.Ö., E.A.K., M.E.; Literatür Taraması - R.Ö., E.A.K., E.K.; Yazıyı Yazan - R.Ö., E.A.K., E.K., M.E.; Eleştirel İnceleme - M.E., S.P., N.C., R.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir

## References

1. Yazıcı H, Çalışkan Y, Ozturk S, Ozkan O, Turkmen A, Sever MS. Outcome of kidney transplantation following end-stage renal disease due to reflux nephropathy. *Transplantation Proc* 2011; 43: 1566-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Snodgrass W, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 856-63. [\[CrossRef\]](#)
3. Kawauchi A, Takahara S, Sada M, Goto R, Nakatani T, Miki T. Susceptibility to vesicoureteral reflux in Japanese is linked to HLA-DR antigen. *Urology* 2001; 58: 1036-39. [\[CrossRef\]](#)
4. Hunziker M, Puri P. Familial Vesicoureteral Reflux and Reflux Related Morbidity in Relatives of Index Patients with High Grade Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2012; 188: 1463-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Kashyap M, Farooq U, Jaiswol V. Homology modelling of frequent HLA class-II alleles: A perspective to improve prediction of HLA binding peptide and understand the HLA associated disease susceptibility. *Infect Genet Evol* 2016; 44: 234-44. [\[CrossRef\]](#)
6. Cecka JM, Rajalingam R, Zhang J, Reed EF. Histocompatibility testing, crossmatching and immune monitoring. In: Danovitch G ed. *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009.p.36-60.
7. Bailey M, Wallace M. HLA-B12 as a genetic marker for vesicoureteric reflux? *Br Med J* 1978;1: 48-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Torres VE, Moore SB, Kurtz SB, Offord KP, Kelalis PP. In search of a marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1980; 14: 217-22.
9. Albarus MH, Salzano FM, Goldraich NP. Genetic markers and acute febrile urinary tract infection in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 691-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Adib M, Yaran M, Rezaie A, Solgi G. HLA-DR Typing by Polymerase Chain Reaction with Sequence- Specific Primers Compared to Serological typing. *J Res Med Sci* 2004; 6: 255-9.
11. Sengar DP, Rashid A, Wolfish NM. Histocompatibility antigens and urinary tract abnormalities. *Br Med J* 1978; 1: 1146. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Özcan R, Kırılı EA, Kortan E, Pekmezci S, Seyahi N, Yılmaz E, et al. Survey of HLA Distribution in Patients with End Stage Renal Disease Secondary to Reflux Nephropathy. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 255-7.



# Ovarian Torsion: 10 Years' Experience of a Tertiary Medical Center

## Over Torsiyonu: Tersiyer Merkezin 10 Yıllık Deneyimi

Besim Haluk Bacanakgil , Işık Kaban , Mustafa Deveci , Mushvige Hasanova

**Introduction:** This study aimed to draw attention to the clinical, sonographic, intraoperative, and pathological signs and symptoms of histopathologically confirmed ovarian torsion cases and their relationship with each other.

**Methods:** The medical data of histopathologically confirmed ovarian torsion cases, which were diagnosed and operated in the 10-year period, were retrospectively analyzed. Data were analyzed according to demographical, clinicopathological, and sonographic findings.

**Results:** Mean age was  $33.6 \pm 13.8$  years. Abdominal or pelvic pain was the main symptom in all patients with ovarian torsion in our study. The main sonographic findings were diffused ovarian hyperechogenicity, increased ovarian size, and free fluid (periovarian or in cul-de-sac). In Doppler sonography, 2/3 of the patients showed abnormal findings. 75% of patients had been urgent intervention. The mean intervention time was 49 hours. The number of ovarian pedicles twisting was approximately 3. The twisting count of pedicle was higher in cases with abnormal Doppler sonographic findings. In the 75% cases, torsioned ovaries were black. Statistically, the twisting number of black ovaries was higher and intervention time was shorter. Adnexectomy was the main surgical procedure.

**Conclusion:** To maximize the chance of right diagnosis of ovarian torsion, we should carefully investigate acute abdominopelvic pain and combine the sonographic and Doppler findings with clinical features. Early diagnosis and early surgical intervention allow continuation of ovarian viability and preservation of fertility.

**Keywords:** Ovary, sonography, torsion

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, özellikle reproduktif çağda görülen ve kolay tanı konulamayan over torsiyonunun önemine dikkat çekmektir.

**Yöntemler:** Son 10 yılda cerrahi müdahale edilen ve cerrahi olarak over torsiyonu tanısı almış olan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Ortalama yaş 33,6 olarak saptandı. Tüm hastaların başvuru şikayeti ağrı idi. En belirgin sonografik bulgu, solid ve boyutları artmış overin diffüz heterojenitesi ve periovarian serbest sıvı görülmesi idi. Doppler incelemede, vakaların 2/3'ünde anormal bulguya rastlandı. Vakaların %75'ine acil müdahalede bulunuldu. Ortalama müdahale zamanı 49 saat olarak tespit edildi. Ortalama ovarian pedikül dönüş sayısı yaklaşık 3 idi. Doppler bulgusu olan vakalarda torsiyon dönüş sayısı daha fazla idi. Vakaların %75 inde torsiyone overin rengi siyah idi. İstatistiksel olarak, siyah izlenen overlerin dönüş sayısı daha fazlaydı ve müdahale zamanı daha kısa olarak izlendi. Vakaların %89'unda cerrahi prosedür salpingo-ooferektomi idi.

**Sonuç:** Vakalarımızda doğru tanı koyma şansımızı artırmak için, akut abdominopelvik ağrıyı dikkatle incelemeli, sonografik ve doppler bulguları ile kombine bir değerlendirme yapmalıyız. Erken tanı ve cerrahi müdahale, over rezervi ve fertilite kapasitesini koruduğu için özellikle reproduktif çağdaki kadınlarda erken ve doğru tanı özellikle önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Over, sonografi, torsiyon

This study was presented as a poster in the 6<sup>th</sup> TAJEV Congress, 2016, Antalya, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** B.H.B. 0000-0002-7971-6620; I.K. 0000-0001-5134-0513; M.D. 0000-0003-4061-8414; M.H. 0000-0002-0406-9385.

Gynecology and Obstetrics Clinic, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

**Address for Correspondence/ Yazışma Adresi:**  
Mustafa Deveci  
E-mail: mustafa.deveci@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 29.06.2017  
Accepted/Kabul Tarihi: 17.12.2017

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

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

## Introduction

The rate of ovarian torsion is 3% in patients that admit to the emergency room with acute abdominal pain (1-4). It ranks fifth in the gynecological emergencies (1-4). It is challenging to make a correct diagnosis (1-4). Ovarian torsion is mostly seen in reproductive age periods, but it can be seen in all ages, including intrauterine period (1-5). Almost 20% of patients are pregnant and the majority are in the first or second trimester (1-5).

The etiology of ovarian torsion is unclear; however, an ovarian cyst and neoplasia are predisposing factors (1-7). The pathophysiologies of ovarian torsion are the same in all age groups (1-7). Torsion of ovarian pedicle induce the blockage of venous drainage and arterial blood flow, and these events result in edema, inflammatory reaction, ischemia, and eventually necrosis.

The clinical signs of ovarian torsion are non-specific (1-7). Patient's first complaint is sudden abdominal pain, which can be accompanied by nausea, vomiting, peritoneal irritation findings, and leukocytosis. In these patients, Doppler and grayscale sonography are the first and base imaging methods to be performed (1-12). In ovarian torsion diagnosis, the diagnostic accuracy of sonography is 74.6%, but this is largely dependent on the talent and experience of the sonographer (range, 60%-100%) (11). In the treatment of the disease, conservative or radical laparoscopy and laparotomy are the applied surgical approaches (1-15).

The aim of this study was to draw attention to the clinical, sonographic, intraoperative, and pathological signs and symptoms of histopathologically confirmed ovarian torsion cases and their relationship with each other.

## Methods

This is a retrospective descriptive case study covering the years 2005-2015. The study was performed only with histopathologically confirmed ovarian torsion cases. Thirty-six cases who definitely diagnosed as ovarian torsion were included in the study. Laparoscopic or laparotomic detorsion cases were not included in this study. The medical records of these patients were examined. Data were analyzed according to demographic, clinicopathological, and sonographic findings. Patients' existing sonograms were re-evaluated according to sonographic torsion findings in the literature (ovarian size, hyperechogenicity, pearl sign, ring sign, whirlpool sign, and free fluid). Intervention time was defined as the time between admitting time for our emergency service and starting time of the surgery.

SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. Descriptive statistics were calculated; number and percentage

for categorical variables; mean, median and standard deviation for numerical variables. The Student's t-test was used when the numerical variables were compared with the normal distribution condition in the independent groups, and the Mann-Whitney U test was used when the data were not provided. Comparisons of ratios of independent groups were tested by Chi-Square analysis. Monte Carlo simulation was applied when the conditions were not met. A statistical significance level of alpha was accepted as  $p < 0.05$ .

Our study is suitable for World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" principles.

## Results

Mean age was  $33.6 \pm 13.8$  (Table 1). Five patients were adolescents. In our patient group, there were 5 patients in the age group of 11-18 (median age, 16). Mean gravida was  $2.4 \pm 2.7$  and mean parity was  $1.6 \pm 1.9$ . Ten patients (28%) had previously undergone abdominal surgery. Three patients were pregnant in the first trimester. The pain was the main symptom (61% abdominal and 39% pelvic). The most common finding concomitant to pain was abdomi-

**Table 1. Demographic and clinical features of cases**

|                    |                    | n                  | Mean±SD/(min-max)  |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Demographic data   | Age                |                    | 33.6±13.8/11-69    |
|                    | Gravidity          |                    | 2.4±2.7/0-12       |
|                    | Parity             |                    | 1.6±1.9/0-8        |
|                    |                    |                    | n (%)              |
|                    | Pregnant           |                    | 3 (8)              |
|                    | Menopausal status  | Premenopause       | 30 (83)            |
|                    |                    | Postmenopause      | 6 (17)             |
|                    | History of surgery | None               | 26 (72)            |
|                    |                    | *C/S               | 5 (14)             |
|                    |                    | Appendectomy       | 1                  |
|                    |                    | Cholecystectomy    | 1                  |
|                    |                    | *L/S               | 1                  |
|                    |                    | Gastric surgery    | 1                  |
|                    |                    | *TAH+USO           | 1                  |
|                    |                    |                    |                    |
| Signs and symptoms | Pain               | Abdominal          | 22 (61)            |
|                    |                    | Pelvic             | 14 (39)            |
|                    | Nausea             | 11                 | 10 (91)            |
|                    | Vomiting           | 11                 | 7 (64)             |
|                    | Tenderness         | 33                 | 33 (100)           |
|                    | Defense            | 28                 | 7 (25)             |
|                    | Rebaund            | 28                 | 6 (21)             |
|                    |                    |                    |                    |
|                    | Laboratory         | Leucocyte (x109/L) | 11.0±3.3/4.4-16.9  |
|                    |                    | Hb (g/dL)          | 11.1±1.7/6.9-13.6  |
|                    |                    | Hct (%)            | 33.5±4.8/22.2-40.5 |

\*C/S: Cesarean section; L/S: Laparoscopy; TAH+USO: total abdominal hysterectomy with unilateral salpingo-oophorectomy; N: Number

**Table 2. Sonographic findings of torsioned ovaries**

|                               |                   | n                         | n (%)                    |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|
| Sonography                    | Method            | Transvaginal              | 26 (72)                  |
|                               |                   | Abdominal                 | 10 (28)                  |
|                               |                   |                           | <b>Mean±SD/(min-max)</b> |
| Maximum ovarian distance (mm) |                   |                           | 92.3±37.4/29-200         |
|                               |                   |                           | <b>n (%)</b>             |
|                               | Appearance        | Solid                     | 18 (50)                  |
|                               |                   | Cystic                    | 13 (36)                  |
|                               |                   | Mixed                     | 5 (14)                   |
|                               | Hyperechogenicity | Diffuse                   | 18 (78)                  |
|                               |                   | Partial                   | 4 (22)                   |
|                               | Displacement      | Cul-de-sac (Douglas)      | 11 (73)                  |
|                               |                   | Antero-superior to uterus | 3 (27)                   |
|                               | Pearl sign        | 26                        | 3 (11.5)                 |
|                               | Ring sign         | 27                        | 9 (33)                   |
|                               | Whirlpool sign    | 3                         | 2 (67)                   |
|                               | Free fluid        | 36                        | 27 (75)                  |
| Doppler                       | Normal            | 18                        | 7 (39)                   |
|                               | No flow           |                           | 6 (33)                   |
|                               | Decreased flow    |                           | 5 (28)                   |

**Table 3. Surgical and pathological features of the cases**

|                         |                     |                        | Mean±SD/(min-max) |
|-------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| Intervention            | Time (hour)         |                        | 48.7±64.4/3-240   |
|                         |                     |                        | n (%)             |
| Surgery                 | Type                | Urgent                 | 27 (75)           |
|                         |                     | Elective               | 9 (25)            |
|                         | Method              | *L/T                   | 33 (92)           |
|                         |                     | *L/S                   | 3 (8)             |
|                         |                     | *USO                   | 29 (81)           |
|                         |                     | *TAH+ BSO              | 4 (11)            |
|                         |                     | Oophorectomy           | 3 (8)             |
| Intraoperative findings | Side                | Right                  | 24 (67)           |
|                         |                     | Left                   | 12 (33)           |
|                         | Color               | Black                  | 27 (75)           |
|                         |                     | Dark brown             | 9 (25)            |
|                         |                     |                        | Mean±SD/(min-max) |
| Twisting number         |                     |                        | 2.7±1.5/1-6       |
|                         |                     |                        | n (%)             |
| Pathology               |                     |                        |                   |
|                         | Hemorrhagic infarct |                        | 35 (97)           |
|                         | Necrosis            |                        | 13 (36)           |
|                         | Concomitant mass    | Mature cystic teratoma | 4 (11)            |
|                         |                     | Mucinous cystadenoma   | 3 (8)             |
|                         |                     | Serous cystadenoma     | 3 (8)             |
|                         |                     | Endometrioma           | 1                 |
|                         |                     | Fibroepithelial tumor  | 1                 |

\*USO: unilateral salpingo-oophorectomy, TAH+BSO: total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy; L/T: laparotomy; L/S: laparoscopy

nal tenderness. 58% of patients had leukocytosis (our laboratory normal range,  $4.23-10.2 \times 10^9/L$ ). Sonography had been applied to all of the patients (Table 2). In addition, 18 patients had Doppler sonography. Findings after a re-examination of existing sonographic images were ovarian enlargement, solid mass, diffuse hyperechogenic appearance, whirlpool sign, ring sign, pearl sign, abnormal ovarian localization, and free fluid. In Doppler sonography, 39% of cases revealed normal and 61% revealed abnormal (no flow/decreased flow) findings.

Emergency surgery was performed in 75% of the patients (Table 3). The mean surgical intervention time was 49 hours. The type of surgery was 92% laparotomy (L/T) and 8% laparoscopy (L/S). The surgical procedure was adnexectomy (salpingo-oophorectomy or oophorectomy) in 89% of patients. Ovarian torsion had been detected during the operation with the indication of leiomyoma in 11% of the patients. The torsion had been formed in 67% right ovary and 33% left. The average number of twisting of the ovarian pedicle was approximately 3. The color of the torsioned ovary was 75% black and 25% dark brown. One-third of the cases had cysts or tumoral masses in their ovaries; teratoma was the most common of these. The most common histopathological finding in the torsioned ovaries was hemorrhagic infarct.

Statistically, the twisting number of ovarian pedicle was significantly higher in cases with abnormal Doppler findings (mean, 3.5) than normal ones (mean, 2;  $p < 0.026$ ). The intervention time in the dark-brown ovaries was significantly longer than black ovaries ( $p < 0.042$ ). The mean intervention time of elective surgery cases (mean, 124 hours) was significantly longer than urgent cases (mean, 12 hours) ( $p < 0.001$ ). In urgently operated patients, twisted ovaries were black ( $p < 0.026$ ). The twisting number of black ovaries (mean, 3) was significantly higher than dark-brown ovaries (mean, 1.6) ( $p < 0.009$ ). In urgently operated patients, the twisting number mean, 3) was significantly higher than elective cases (mean, 1.8) ( $p < 0.038$ ). Apart from these, other parameters showed no statistically significant result.

## Discussion

Ovarian torsion is mostly seen in reproductive ages but it can also be seen in all age groups. Overall, 15% of patients are in the adolescent group, and the mean age is 14 (6). Approximately 14% of our patients were adolescents (mean age, 16), and 8% of our cases were pregnant and were in their first trimester. Ovarian torsion is challenging to diagnose and can be skipped. The main symptom is acute-onset abdominal or pelvic pain (1-7). Pain can also be intermittent. Along with pain, 49%-85% nausea/vomiting (1-7) and 16%-52% peritoneal irritation findings (1, 3, 5) can be observed. Leukocytosis is seen in 16%-63% of the cases (1, 3, 5-7). However, these clinical signs and symptoms are non-specific. Ectopic pregnancy, pelvic inflammatory disease, acute appendicitis, diverticulitis, ovarian cyst rupture, and renal colic should be considered in the differential diagnosis. The predisposing factors of ovarian torsion are cysts or tumors, ovarian enlargement, prolonged pedicle, and hypermobility (1-3, 5, 6). The most seen neoplasia is teratoma (10%-22%) (1-3, 5, 6). In our series, the ratio of teratoma was 11%.

Because clinical signs are non-specific, it is important to diagnose Doppler and sonographic findings. The sonographic findings of ovarian torsion were ovarian enlargement ( $>5\text{cm}$ ) and increased

echogenicity as a result of venous congestion, edema (especially dense ground-glass appearance), pearl sign, ring sign, whirlpool sign, displacement of an ovary (anterior-superior to the uterus or cul-de-sac), free fluid (periovarian and/or in cul-de-sac) (1-12). The classical Doppler findings of ovarian torsion is the absence of arterial blood flow (2, 6, 8-11). It should be considered that Doppler sonography can be normal in almost 60% of the cases (2, 6, 7, 10). Especially, whirlpool sign and the absence of arterial flow are significant for preoperative ovarian viability because the presence of those findings indicate hemorrhagic infarct or necrosis (2, 8-10). Our sonographic and Doppler findings are consistent with those reported in the literature.

Early diagnosis results in early intervention. Intervention time is very important for the preservation of ovarian function. The mean time between the onset of symptoms or admitting to the emergency room and to surgery is 8-54 hours (1, 3, 5, 6, 13, 14). A long intervention time of up to 150-210 days has also been reported (1). The reason for late intervention are diagnostic difficulties, intermittent torsion, and coexisting adnexal pathology. In our cases, mean intervention time was approximately 49 hours; in urgent cases, 16 hours. Our longest intervention time was 240 hours. Traditionally, intraoperative blue-black or black appearance of the ovary (signs of nonviability), the risk of thromboembolism after detorsion, and possibility of malignancy were the main reasons for adnexectomy (6, 15). However, macroscopic appearance of the torsioned ovary does not completely indicate the degree of ischemia/necrosis (4, 6, 14-16). In our cases, only 37% of intraoperative black ovaries had necrosis. The risk of thromboembolism due to ovarian detorsion was 0-0.2% (13-15). Malignancy risks of torsioned ovaries were 1%-1.8% (6, 15). For these reasons, if the conditions are appropriate (technical competence, experience, and the ability of the surgeon), laparoscopic detorsion should be preferred rather than a radical approach, especially in young patients (2, 4, 6, 13-16). Conversely, laparotomic interventions in the majority of our cases was because of surgeons and teams with different experiences and skills.

## Conclusion

To maximize the chance of right diagnosis, a carefully investigation of acute abdominopelvic pain and combination of sonographic and Doppler findings with clinical features is required. An early surgical intervention will preserve ovarian viability and fertility capacity. Factors that limited our work were retrospectivity, working with an isolated group of an uncommon disease, and different approaches of different surgeons.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - B.H.B., I.K.; Design - M.H.; Supervision - B.H.B., I.K.; Resources - M.D., M.H.; Data Collection and/or Processing - B.H.B., M.D.; Analysis and/or Interpretation - I.K., M.H.; Literature Search - B.H.B.; Writing Manuscript - M.D.; Critical Review - B.H.B.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

**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:** Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardan onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.H.B., I.K.; Tasarım - M.H.; Denetleme - B.H.B., I.K.; Kaynaklar - M.D., M.H.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.H.B., M.D.; Analiz ve/veya Yorum - I.K., M.H.; Literatür Taraması - B.H.B.; Yazıyı Yazan - M.D.; Eleştirel İnceleme - B.H.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

## References

1. Houry D, Abbot JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 156-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics* 2008; 28: 1355-68. [\[CrossRef\]](#)
3. Melcer Y, Sarig-Meth T, Maymon R, Pansky M, Vaknin Z, Smorgick N. Similar But Different: A Comparison of Adnexal Torsion in Pediatric, Adolescent, and Pregnant and Reproductive-Age Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25: 391-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Krissi H, Hirsch L, Aviram A, Ashwal E, Goldschmit C, Peled Y. Factors Affecting Adnexal Torsion Direction: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81: 405-10. [\[CrossRef\]](#)
5. Nair S, Joy S, Nayar J. Five year retrospective case series of adnexal torsion. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 9-13. [\[CrossRef\]](#)
6. Spinelli C, Buti I, Pucci V, Liserre J, Alberti E, Nencini L, et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach - our experience and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 54-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Shadinger LL, Andreotti RF, Kurian RL. Preoperative sonographic and clinical characteristics as predictors of ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 7-13. [\[CrossRef\]](#)
8. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, Suh JH, Fleischer AC. Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 83-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Vijayaraghavan SB. Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1643-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Auslender R, Shen O, Kaufman Y, Goldberg Y, Bardicef M, Lissak A, et al. Doppler and gray-scale sonographic classification of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 208-11. [\[CrossRef\]](#)
11. Mashiach R, Melamed N, Gilad N, Ben-Shitrit G, Meizner I. Sonographic diagnosis of ovarian torsion: accuracy and predictive factors. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1205-10. [\[CrossRef\]](#)
12. Sibal M. Follicular ring sign: a simple sonographic sign for early diagnosis of ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1803-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Karayalçın R, Özcan S, Özyer S, Var T, Yeşilyurt H, Dumanlı H, et al. Conservative laparoscopic management of adnexal torsion. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011; 12: 4-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Yıldız A, Erginel B, Akin M, Karadağ CA, Sever N, Tanik C, et al. A retrospective review of the adnexal outcome after detorsion in premenarchal girls. *Afr J Paediatr Surg* 2014; 11: 304-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Nur Azurah AG, Zainol ZW, Zainuddin AA, Lim PS, Sulaiman AS, Ng BK. Update on the management of ovarian torsion in children and adolescents. *World J Pediatr* 2015; 11: 35-40. [\[CrossRef\]](#)
16. Yucel B, Usta TA, Kaya E, Turgut H, Ates U. Follicular reserve changes in torsion-detorsion of the ovary: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177: 126-9. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Bacanakgil BH, Kaban I, Deveci M, Hasanova M. Ovarian Torsion: 10 Years' Experience of a Tertiary Medical Center. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): XX.



# Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Son Trimester Gebelerin Grup B Streptokok Taşıyıcılığının Karşılaştırılması

## Comparison of Diabetic and Non-Diabetic Term Pregnant Women in Terms of Group B Streptococcus Carriage

Mustafa Çağlayan , Gonca Yetkin Yıldırım , Nadiye Köroğlu , Gökhan Yıldırım

**Amaç:** B Grubu streptokok (GBS), sağlıklı kadınların genital ve gastrointestinal sistemlerinde bulunur. Çalışmamızın primer amacı diyabetik olan ve diyabetik olmayan gebelerdeki GBS taşıyıcılığını karşılaştırmaktır. Sekonder amacımız ise diyabetik grupta HgbA1c değeri ile taşıyıcılık arasında ilişki olup olmadığı, daha önceki gebeliklerinde yeni doğan yoğun bakım öyküsü (sepsis) ve preterm doğum öyküsü olanlarda GBS taşıyıcılığı arasında fark olup olmadığını incelemektir.

**Yöntemler:** Bu prospektif kohort çalışma Ağustos-Kasım 2016 tarihleri arasında miadında diyabetik olmayan gebeler ile perinatoloji kliniğimizden takipli diyabetik tekil gebeliklerde yapılmıştır. Doğum için başvuran hastalara servikovajinal muayene öncesinde dakron swabla vajinal ve rektal sürüntü örneği alındı. Çalışmamızdaki bağımlı değişken Grup B Streptokok kolonizasyon sıklığı iken, bağımsız değişkenler kadının yaşı, gebelik sayısı, diyabet varlığı, antibiyotik kullanmış olmak, daha önceki doğumlarından sonra yenidoğan sepsis ve preterm doğum öyküsüdür.

**Bulgular:** Çalışmada 113 diyabetik, 100 diyabetik olmayan olmak üzere toplam 213 olgu değerlendirildi. 8 (%3,8) olguda vajinal kültür pozitifliği, 5 (%2,3) olguda ise rektal kültür pozitifliği saptandı. Kültür pozitiflik oranı %5,6 olarak tespit edildi. 1 olguda ise hem vajinal hem de rektal GBS üremesi tespit edildi. Diyabet ve kontrol grubunda preterm doğum öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Kültür pozitif ve negatif olan grupta preterm doğum oranı ile yenidoğan yoğun bakım oranları benzerdi ve HbA1c değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuçlar:** GBS enfeksiyonu açısından toplumumuzun daha düşük risk altında olduğunu gösterilse bile, anne ve bebek mortalite ve morbiditesini kontrol altına alabilmek amacıyla, son trimester dönemde olan gebelerin GBS kolonizasyonunun saptanabilmesine yönelik uluslararası yönergelerinin rutin olarak uygulamaya geçirilmesi yararlı olabilir

**Anahtar Kelimeler:** B Grubu streptokok kolonizasyonu, gebelik, diyabet

**Introduction:** Group B streptococcus (GBS) has been found in the genital and gastrointestinal tracts of healthy women. The primary outcome of the study was to compare GBS carriage rates in diabetic and non-diabetic pregnant women. The secondary outcome was to investigate the relation between GBS carriage rates and HbA1c levels in diabetic women, admission of neonatal intensive care unit, and premature birth rates in previous deliveries.

**Methods:** This is a prospective cohort study on term non-diabetic pregnant women and diabetic singleton pregnancies followed by maternal-fetal unit performed between August 2016 and November 2016 at a tertiary hospital in Istanbul. Vaginal and rectal swab samples were collected before servikovaginal examination from the patients admitted for labor. While the dependent variable was GBS colonization frequency, the independent variables were age, gravida, presence of diabetes mellitus, antibiotic prophylaxis, previous neonatal sepsis, and preterm birth.

**Results:** Of the 213 patients, 113 were diabetic and 100 were non-diabetic. Vaginal cultures were positive in 8 (3.8%) patients, whereas rectal cultures were positive in 5 (2.3%). The rate of total culture positivity was 5.6%. In one patient, both vaginal and rectal GBS were positive. In diabetic and control groups, there was no significant difference in terms of preterm birth rates. In both culture-positive and negative groups, preterm birth rates, neonatal intensive care unit admission rates, and HbA1c levels were not significantly different.

**Conclusion:** Although Turkish population has low risk in terms of GBS infection, to control maternal-fetal mortality and morbidity, the routine use of guidelines for the detection of third trimester GBS colonization can be useful.

**Keywords:** Group B streptococcus colonization, diabetes mellitus, pregnancy

## Giriş

B Grubu streptokok (*Streptococcus agalactiae*) (GBS) sağlıklı kadınların genital ve gastrointestinal sistemlerinde bulunur. Cinsel yolla yayılmadığı; genital sisteme gastrointestinal sistemden geçtiği düşünülmektedir. Bu patojen Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970'li yıllarda erken yenidoğan döneminin ana ölümcül ve morbid enfeksiyöz ajanı saptanmış ve %50'ye varan vaka ölüm oranları bildirilmiştir (1-3). Annenin genitoüriner ve gastrointestinal sisteminin GBS ile kolonizasyonu yenidoğanlarda hastalık için primer risk faktörüdür (4). 1980'lerin ortasına doğru erken yenidoğan dönem enfeksiyonunu önlemek için doğum eylemi sırasında anneye intravenöz antibiyotik verilerek, anneden bebeğe bulaşın önlenmesi amaçlanmıştır (5-7). Bu bağlamda Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG), Amerikan Pediatri Akademisi, Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) tarafından günümüze kadar birçok strateji geliştirilmiştir.

Diyabeti olanların enfeksiyonlara yatkınlığı lökosit aktivitesindeki defekte, granülosit yapışma bozukluğuna, kemotaksi ve fagositozadaki sorunlara ve mikrobisidal etkinlikteki azalmaya ve hücrel immünitedeki baskılanmaya bağlanabilir (8).

**ORCID IDs of the authors:** G.Y. 0000-0002-8717-8244; N.K. 0000-0001-8337-3432; G.Y.Y. 0000-0002-0091-0421; M.Ç. 0000-0002-8412-2237.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Yazışma Adresi/

**Address for Correspondence:**

Gonca Yetkin Yıldırım

E-mail: goncayetkinyildirim@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2018

Kabul Tarihi/Accepted: 15.03.2018

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Çalışmamızın primer amacı diyabetik ve diyabetik olmayan gebelerdeki GBS taşıyıcılığını karşılaştırmaktır. Sekonder amacımız ise diyabetik grupta HgbA1c değeri ile taşıyıcılık arasında ilişki olup olmadığı, daha önceki gebeliklerinde yeni doğan yoğun bakım öyküsü (sepsis) ve preterm doğum öyküsü olanlarda GBS taşıyıcılığı arasında fark olup olmadığını incelemektir.

## Yöntemler

Bu prospektif kohort çalışma Ağustos-Kasım 2016 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran miadında diyabetik olmayan gebelerle perinatoloji

kliniğinde takipli diyabetik tekil gebeliklerde yapılmıştır. Çalışma Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2016/4) ve tüm olguların bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Son trimesterde diyabetik ve diyabetik olmayan gebelerden son iki hafta içinde antibiyotik kullanmayanlar çalışmaya alındı.

Dışlanma kriterleri herhangi bir bakteriyel enfeksiyon nedenli son iki hafta içinde antibiyotik kullananlar, 28 hafta altı gebeler, çoğul gebeler, suyu gelmiş olan gebeler, daha önceki gebeliğinde veya bu gebeliğinde grup B streptokok taşıyıcılığı tespit edilmiş olan gebeler, HIV pozitif olan gebelerdir.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş, parite, abortus sayısı, gebelik haftası, erken membran rüptürü, önceki doğumdan sonra yeni doğan yoğun bakım öyküsü, preterm doğum öyküsü, idrar kültür durumu, bu gebeliğinde (son iki hafta hariç) antibiyotik kullanım durumları, diyabet tipi, insülin kullanıp kullanmadığı bilgileri kaydedildi.

Gebeler rutin pelvik muayene için litotomi pozisyonunda masaya alındı. Antenatal takip için başvuran hastalara dakron swabla vajinal ve rektal sürüntü örneği alındı. Vajinal örnekler, vajinanın alt 1/3'ünden, rektal örnekler ise anal sfinkterden 2 cm rektuma doğru ilerletilerek ve 360° çevrilerek alındı. Alınan örnekler hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına swab ile gönderildikten sonra vajinal ve rektal sürüntü örnekleri özel olarak temin edilen Lim Broth zenginleştirici besiyerine ekildi. Sıvı besiyerler 35°C-37°C'lik etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda kültür için %5 koyun kanlı agar pasajlanarak, 37°C'lik etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Plaklar değerlendirilmiş, β-hemolitik kolonilerden hazırlanan preparatlar ile gram yöntemi ile boyanarak incelendi. Mikroskopik görünümü streptokokla uyumlu olan kolonilerden katalaz testi yapıldı. Katalaz testi negatif olanlar streptokok olarak değerlendirildi ve sonuçlar Phoenix cihazıyla doğrulandı.

B Grubu Streptokok kolonizasyonu saptanan gebeler doğum sırasında profilaksi tedavisi uygulanması için bilgilendirildi ve ampisilin ile profilaksi yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, median en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Örneklem büyüklüğü %90 power ile toplam 233 kişi hesaplanmıştır. Analizlerde MedCalc 16.0 programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmada 113 diyabetik ve 100 diyabetik olmayan olmak üzere toplam 213 olgu değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması 30,3±6, ortalama gebelik sayısı 3±1,6 ve doğum sayısı 1,7±2,3 olarak bulundu. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplam 213 olgunun 100 (%46) tanesinde normal doğum öyküsü, 64 (%30) tanesinde sezeryan öyküsü (normal doğumları yok) var-

**Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklere göre dağılımı**

|                 | Min-Max   | Medyan | Ort±ss./n-% |
|-----------------|-----------|--------|-------------|
| Yaş             | 18,0-44,0 | 30,0   | 30,3±6,0    |
| Gravida         | 1,0-9,0   | 3,0    | 3,0±1,6     |
| Parite          | 0,0-30,0  | 1,0    | 1,7±2,3     |
| Abort           | 0,0-6,0   | 0,0    | 0,3±0,8     |
| Küretaj         | 0,0-4,0   | 0,0    | 0,1±0,4     |
| Gebelik haftası | 27,2-41,4 | 35,0   | 34,6±3,5    |
| HbA1c           | 4,2-9,6   | 5,5    | 5,7±0,9     |

**Tablo 2. Diyabetik gebelerle kontrol grubundaki gebelerin kolonizasyon durumuna, antenatal antibiyotik kullanımı ve idrar kültürü yaptırmama durumuna göre dağılımın gösterilmesi**

|                | Üreme (yok/var) | Kontrol Grubu n(%) | Diabet Grubu n(%) | p     |
|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------|
| Kültür         | yok             | 95 (%95)           | 106 (%93,8)       |       |
|                | var             | 5 (%5)             | 7 (%6,2)          | 0,706 |
| Vajinal kültür | yok             | 97 (%97)           | 108 (95,6)        |       |
|                | var             | 3 (%3)             | 5 (%4,4)          | 0,585 |
| Rektal kültür  | yok             | 97 (%97)           | 111 (98,2)        |       |
|                | var             | 3 (%3)             | 2 (%1,8)          | 0,554 |
| Antibiyotik    | yok             | 77 (%77)           | 91 (%80,5)        |       |
|                | var             | 23 (%23)           | 22 (%19,5)        | 0,529 |
| İdrar kültürü  | yok             | 78 (%78)           | 94 (%83,2)        |       |
|                | var             | 22 (%22)           | 19 (16,8)         | 0,338 |

**Tablo 3. Grupların daha önceki doğumlarından yenidoğan yoğun bakım öyküsü ve preterm doğum öyküsüne göre dağılımı**

|                       |          | Kontrol Grubu n (%) | Diabet Grubu n (%) | p     |
|-----------------------|----------|---------------------|--------------------|-------|
| Preterm Doğum Öyküsü  | yok      | 65 (%65)            | 84 (%74,3)         |       |
|                       | var      | 10 (%10)            | 13 (%11,5)         |       |
|                       | nullipar | 25 (%25)            | 16 (%14,2)         | 0,135 |
| Yenidoğan Yoğun Bakım | yok      | 67 (%67)            | 73 (%64,6)         |       |
|                       | var      | 8 (%8)              | 24 (%21,2)         |       |
|                       | nullipar | 25 (%25)            | 16 (%14,2)         | 0,009 |

**Tablo 4. Kültürde üreme olan ve olmayan gebelerin gravida, parite, abort, küretaj, gebelik haftasına Hgba1c değerine göre dağılımı**

|                 | Kültür negatif |        | Kültür pozitif |        | p     |
|-----------------|----------------|--------|----------------|--------|-------|
|                 | Ort.±s.s.      | Medyan | Ort.±s.s.      | Medyan |       |
| Yaş             | 30,2±6,0       | 30,0   | 31,2±6,1       | 33,0   | 0,616 |
| Gravida         | 3,0±1,6        | 3,0    | 3,1±1,7        | 3,5    | 0,760 |
| Parite          | 1,7±2,3        | 1,0    | 1,8±1,4        | 1,5    | 0,635 |
| Abort           | 0,3±0,8        | 0,0    | 0,3±0,7        | 0,0    | 0,778 |
| Küretaj         | 0,1±0,4        | 0,0    | 0,0±0,0        | 0,0    | 0,365 |
| Gebelik haftası | 34,8±3,5       | 35,6   | 31,6±2,7       | 31,5   | 0,003 |
| HbA1c           | 5,7±0,9        | 5,5    | 5,5±0,9        | 5,4    | 0,866 |

**Tablo 5. Kültürde üreme olan ve olmayan hastaların antenatal antibiyotik kullanım ve idrar kültürü yapılıp yapılmama durumuna göre dağılımı**

|               |     | Kültür negatif |       | Kültür pozitif |       | p     |
|---------------|-----|----------------|-------|----------------|-------|-------|
|               |     | n              | %     | n              | %     |       |
| Antibiyotik   | yok | 161            | %80,1 | 7              | %58,3 | 0,073 |
| Antibiyotik   | var | 40             | %19,9 | 5              | %41,7 |       |
| İdrar kültürü | yok | 163            | %81,1 | 9              | %75,0 |       |
| İdrar kültürü | var | 38             | %18,9 | 3              | %25,0 |       |

**Tablo 6. Kültür pozitif ve negatif olan grupta preterm doğum öyküsüne ve yeni doğan yoğun bakım öyküsüne göre dağılımı**

|                       |          | Kültürde üreme yok |       | Kültürde üreme var |       | p     |
|-----------------------|----------|--------------------|-------|--------------------|-------|-------|
|                       |          | n                  | %     | n                  | %     |       |
| Preterm doğum öyküsü  | Nullipar | 38                 | %18,9 | 3                  | %25,0 | 0,845 |
|                       | Yok      | 142                | %70,6 | 7                  | %58,3 |       |
|                       | Var      | 21                 | %10,4 | 2                  | %16,7 |       |
| Yenidoğan yoğun bakım | Nullipar | 38                 | %18,9 | 3                  | %25,0 | 0,811 |
|                       | Yok      | 133                | %66,2 | 7                  | %58,3 |       |
|                       | Var      | 30                 | %14,9 | 2                  | %16,7 |       |

ken, 49 (%23) olgu ise nullipar idi. 8 (%3,8) olguda vajinal kültür pozitifliği saptanırken, 5 (%2,3) ise rektal kültür pozitifliği saptandı. Kültür pozitiflik oranı %5,6 olarak tespit edildi. 1 olguda ise hem vajinal hem de rektal GBS üremesi tespit edildi.

Olguların 23 (%10,8) tanesinde preterm doğum öyküsü bulundu. 32 (%15) olguda ise yenidoğan yoğun bakım öyküsü vardı. Toplam 45 (%21,1) olgunun ise gebelikte antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Olguların %19,2'sinin (41 olgu) gebelikleri sırasında idrar kültürü yaptırdığı bulundu.

Diabetik olgular değerlendirildiğinde 90 olguda (%42,3) gestasyonel diabet; 7 (%3,3) olguda tip 1 DM ve 16 (%7,5) olguda ise tip 2 DM saptandı. Diabetli olguların bu (%30) tanesi insülin kullanıyordu. İki grup demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında diabetik olguların ortalama yaşı (32±5,3), kontrol grubuna (28,3±6) göre anlamlı şekilde daha büyüktü ( $p<0,0001$ ).

Diabet ve kontrol grubunda vajinal, rektal ve idrar kültür oranı, antibiyotik kullanım oranı, oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Diabet ve kontrol grubunda preterm doğum öyküsü oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Diabet grubunda yenidoğan yoğun bakım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 3).

Kültür pozitif ve negatif olan grupta hastaların yaşları, gravida sayısı, parite sayısı, abort sayısı, küretaj sayıları açısından anlamlı fark yoktu. Kültür pozitif ve negatif olan grupta HbA1c değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Kültür pozitif ve negatif olan grupta doğum benzerdi. Kültür pozitif olan grupta gebelik haftası kültür negatif olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,003$ ) (Tablo 4). Kültür pozitif ve negatif olan grupta diabet dağılımı benzerdi. Kültür pozitif ve negatif olan grupta insülin kullanım oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Kültür pozitif ve negatif olan grupta antibiyotik kullanım oranı, idrar kültürü oranları benzerdi (Tablo 5).

Kültür pozitif ve negatif olan grupta preterm doğum oranı ile yenidoğan yoğun bakım oranları benzerdi (Tablo 6).

## Tartışma

Yenidoğan enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan patojenlerden biri GBS'lerdir. GBS'ler enfeksiyon duyarlılığı yüksek olan ve henüz immün sistemi gelişmemiş olan bebeklerde yüksek mortalite ve morbidite ile seyrederek. GBS tehdidine karşı anne adayları gebelerde vajinal kolonizasyonun araştırılması son derece önemlidir ve koruyucu hekimlik adına uygulanan önemli bir yaklaşımdır.

Klinik deneyler doğum esnasında IV penisilin ya da ampisilin uygulanmasının yenidoğanda GBS'a bağlı enfeksiyon gelişimini önlemede son derece etkiliyken; prenatal dönemde GBS genital kolonizasyonunu eradike etmeye yönelik kemoproflaksinin yenidoğanı enfeksiyondan korumada etkisiz kaldığını göstermiştir. En son 2010 yılında CDC, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği erken başlangıçlı hastalığı önlemeye yönelik ilkeler yayımlamışlardır. Buna göre erken başlangıçlı hastalığı önlemek için 35-37 gebelik haftalarındaki kadınların GBS kolonizasyonu açısından taranması ve doğum esnasında bu hastalara antibiyotik profilaksisi yapılması önerilmiştir. Risk faktörlerine dayalı yaklaşıma göre ise 37 haftadan önce fetal zarların açılması, daha önceki gebeliklerinde erken başlangıçlı GBS hastalığı öyküsü, mevcut gebeliğinde idrar kültüründe GBS saptanmış olması, fetal zarların açılması ile doğum arasında geçen sürenin 18 saat veya daha fazla sürmesi ve travayda 38°C veya daha yüksek ateş gibi bir veya daha fazla risk faktörü olan gebelerde koruyucu olarak antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda taramaya dayalı yaklaşımın uygulanması sayesinde erken başlangıçlı hastalığa yakalanma oranlarının ABD, Kanada, İngiltere başta olmak üzere birçok ülkede düştüğü ve sadece risk faktörlerinin varlığına dayalı yöntemden daha başarılı olduğunu göstermiştir (7, 9).

GBS'ler alt gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemi kolonize ederler. Barsaklarda %15-35, anorektal bölgede %11, vajinada %8 oranında kolonizasyon gösterirler (10). GBS'ler için en fazla rezervuar görevi gören bölge gastrointestinal traktus, sekonder yayılımı sağlayan yer ise genitoüriner yollardır (11).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu ile ilgili %2- %8,3 arasında oranlar bildirilmiştir (12, 13). Çalışmamızda GBS kolonizasyon oranı %5,6 olarak saptandı. Piper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda gestasyonel diyabetli ve normal gebelerin karşılaştırılmasında kolonizasyon açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (14). Buna karşılık Ramos ve arkadaşlarının yaptığı 105 diyabetik gebe ile 300 diyabetik olmayan gebenin dahil edildiği çalışmada diyabetik gruptaki gebelerin daha yüksek kolonizasyon oranına sahip olduğu saptanmıştır (%43,8'e karşı %22,7, OR 2,56) (15). Matorras ve arkadaşları tarafından yapılan 70 diyabetik ve 980 diyabetik olmayan gebeyi içeren bir çalışmada ise diyabetik grupta (%20'e karşı %10,9) taşıyıcılık oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (16). Çalışmamızda rektal ve vajinal kültürleri birlikte değerlendirmeye aldığımızda diyabetik grupta üreme %6,2, diyabetik olmayan grupta %5 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik grupta rektal kültür pozitifliği %1,8 diyabetik olmayan grupta %3, vajinal kültür taramasında diyabetik grupta %4,4 ve diyabetik olmayan grupta %3 olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaptığımız çalışmada diyabet grubuna baktığımızda rektal üreme, vajinal üremeye kıyasla daha yüksekti (%4,4'e karşılık %1,8). Diyabetin GBS için anlamlı olmasa da taşıyıcılığı arttırdığını söyleyebiliriz.

Literatürde GBS prevalansı pregestasyonel grupta %54,1, gestasyonel diyabeti olan gebelerde ise %35,1 bulunmuş ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda pregestasyonel diyabetik grupta 23 gebeden sadece 1'inde (%4,3) üreme olurken, gestasyonel diyabetik grupta 90 gebenin 6'sında (%6,6) üreme tespit edildi. İnsülin kullanımının diyabetik gebelerde GBS kolonizasyonunu etkilemediği bulunan çalışmalara benzer (15, 16) bizim çalışmamızda da insülin kullanmayanlarda GBS kolonizasyonu %4,9 iken kullananlarda %8,8 olarak bulunmuştur. GBS kolonizasyonu açısından diyabetik gebelerin HbA1c değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (5,5'e karşılık 5,7).

İleri yaş gebeliklerinde diyabet görülme sıklığı da arttığından, ileri yaş diyabetik gebelerde GBS taşıyıcılığı daha sıktır (15). Bizim çalışmamızda diyabet grubunun yaş ortalaması 32, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 28,6 olarak tespit edilmiş iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. GBS kolonizasyonu ile parite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir (13, 17-19). Bu çalışmada gravida ve parite ile GBS kolonizasyonu arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

B Grubu streptokok izolasyonu için CDC tarafından önerilen rektovajinal örnek alınmasıdır (6). İzolasyon şansını arttırmak için hem vajinal hem de rektal sürüntü örnekleri alınmalıdır. Vajina ile birlikte rektumdan alınan örneklerin kültür sonuçlarının, yalnız vajinadan alınan kültür sonuçları ile karşılaştırıldığında GBS izolasyon şansının %5-27 oranında arttığı gösterilmiştir (11). Bir çalışmada yalnızca vajinal kültür alındığında kolonize kadınların %39'unda yalancı negatif sonuç alınacağı bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda diyabetik olmayan grupta vajinal ve rektal kolonizasyon oranları eşit bulunmuştur (%3'e karşı %3). Diyabetik grupta ise rektal kolonizasyon oranı %4,4 iken vajinal kolonizasyon oranı %1,8 olarak saptandı. Sadece bir hastamızda hem vajinal hem rektal (diyabetik olmayan grupta) kolonizasyon saptanmıştır.

anlamlı derecede kolonizasyonun arttığını gösteren çalışmalar nedeniyle (21, 22) taradığımız gebelere daha önceki doğumdan sonra yenidoğan sepsisi öyküsü sorguladık. Önceki gebeliğinde yenidoğan sepsisi öyküsü olan 30 gebeden diyabetik gruptan 2'sinde üreme saptanırken, yenidoğan sepsisi öyküsü olmayan 133 gebenin 7'sinde üreme tespit edildi. Preterm doğum öyküsü olan 32 gebenin 2'sinde (%6,25) ve preterm yenidoğan öyküsü olmayan 149 gebeden 7'sinde (%4,6) GBS üremesi saptadık ve literatürle uyumlu (23) olarak GBS kolonizasyonu ile preterm doğum arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

B Grubu streptokok izolasyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biri de ekim yöntemi ve kullanılan besiyerleridir. Bu çalışmada Lim Broth seçici besiyeri sonrası %5 koyun kanlı agar ekim yöntemi kullanıldı. Lim Broth gibi seçici sıvı besiyerine ekim yöntemi ise sonrasında tanımlama ile ilgili ek testlerin yapılmasını gerektirdiğinden en az 48-72 saate ihtiyaç gerektirir. Bu nedenle kültür bazı testler intrapartum yerine antepartum olarak genelde 35-37. gebelik haftalarında uygulanır.

Bu uygulamanın iki sınırlaması olabilmektedir ve bizim çalışmamızda da geçerlidir. Bunlardan ilki; bazı doğumlar 35. haftadan önce olmaktadır, yaklaşık %7-11 kadın tarama yapılmadan önce doğum yapmaktadır ve bu grup neonatal GBS enfeksiyonları açısından ciddi risk altındadır (24). İkincisi ise; GBS kolonizasyonu gebelikte aralıklı olabilmektedir ve bundan dolayı antepartum tarama sonuçlarıyla intrapartum maternal GBS kolonizasyonu arasında zayıf korelasyon olabilmektedir (25).

Son zamanlarda daha erken tanı koymak amacıyla hızlı antijen testleri, hibridizasyon temelli testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri gibi hızlı testler önem kazanmış aynı zamanda direkt vajinal/rektal örneklerden GBS saptanması için real-time PCR yöntemleri ön plana çıkmıştır. Real-time PCR, doğum anında GBS kolonizasyonunun saptanmasında hızlı ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntemdir (26). Ayrıca, konvansiyonel PCR'a göre kontaminasyon riskinin düşük olması, kısa sürede sonuç alınması ve kantitatif sonuç vermesi gibi avantajları olsa da maliyet ve ulaşılabilirlik olarak PCR kullanımının rutinde kullanımı şu an için çok uygun görünmemektedir.

## Sonuç

B Grubu streptokok enfeksiyonları korunabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen gebeler ve özellikle yenidoğanlar için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye'de rutin GBS taraması yapılmamaktadır; ucuz, kolay uygulanabilir ve çabuk sonuç veren tanı yöntemleriyle taşıyıcıların tespit edilmesi gerekmektedir. Türkiyede daha önceki araştırma bulguları ile bizim elde ettiğimiz veriler paralellik göstermektedir. Her ne kadar GBS enfeksiyonu açısından toplumumuz daha düşük risk altında olsa bile, anne ve bebek mortalite ve morbiditesini kontrol altına alabilmek amacıyla, son trimester dönemde olan gebelerin GBS kolonizasyonunun saptanabilmesine yönelik uluslararası yönergelerinin rutin olarak uygulamaya geçirilmesi düşünülmelidir.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.Y.; Tasarım - G.Y.; Denetleme - G.Y., N.K., M.Ç. ; Kaynaklar - M.Ç., N.K., G.Y.Y., G.Y.; Malzemeler - M.Ç.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - M.Ç., N.K., G.Y.Y.; Analiz ve/veya Yorum - G.Y., N.K., M.Ç., G.Y.Y.; Literatür Taraması - M.Ç., N.K., G.Y.Y.; Yazıyı Yazan - M.Ç., N.K., G.Y., G.Y.Y.; Eleştirel İnceleme - G.Y.Y., N.K., G.Y.; Diğer - N.K., G.Y., G.Y.Y.

**Teşekkür:** Yazarlar Dr. Peri Sohravi Mollayousefi'ye teşekkür eder.

**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 Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (4.6.2016-2016/4).

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.Y.; Design - G.Y.; Supervision - G.Y., N.K., M.Ç. ; Resources - M.Ç., N.K., G.Y.Y., G.Y.; Materials - M.Ç.; Data Collection and/or Processing - M.Ç., N.K., G.Y.Y.; Analysis and/or Interpretation - G.Y., N.K., M.Ç., G.Y.Y.; Literature Search - M.Ç., N.K., G.Y.Y.; Writing Manuscript - M.Ç., N.K., G.Y., G.Y.Y.; Critical Review - G.Y.Y., N.K., G.Y.; Other - N.K., G.Y., G.Y.Y.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank Dr Peri Sohravi Mollayousefi.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

- Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 1973; 82: 724-9. [CrossRef]
- Baker CJ, Barrett MD. Group B Streptococcal Infections. *Jama* 1974; 230: 1158-60. [CrossRef]
- Barton LL, Feigin RD, Lins R. Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 1973; 82: 719-23. [CrossRef]
- Back EE, O'Grady EJ, Back JD. High rates of perinatal group B Streptococcus clindamycin and erythromycin resistance in an upstate New York hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 739-42. [CrossRef]
- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *New Engl J Med* 1986; 314: 1665-9. [CrossRef]
- Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 489-92.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 1996; 45: 1-24.
- Raimor K, O'Sullivan MJ. Influence of diabetes on group B Streptococcus colonization in the
- Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *A J Obstet Gynecol* 2008; 198: 440-50. [CrossRef]
- Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitapevleri; 2002.
- Arslanoğlu S, Kültürsay N. Perinatal Grup B Streptokok enfeksiyonları: 2000 yılında dünyada gelinen nokta. *Perinatal Journal*. 2001; 9:1-8.
- Eren A, Kucukercan M, Oguzoglu N, Unal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 28-33.
- Gül HC, Dede M, Avcı İ, Eyigün CP, Pahsa A. Üçüncü trimestr hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005; 18: 27-9.
- Piper JM, Georgiou S, Xenakis EMJ, Langer O. Group B streptococcus infection rate unchanged by gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 292-6. [CrossRef]
- Ramos E, Gaudier FL, Hearing LR, Vaeae GOD, Jenkins S, Briones D. Group B streptococcus colonization in pregnant diabetic women. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 257-60. [CrossRef]
- Matorras R, García-Perea A, Usandizaga JA, Omenaca F. Recto-Vaginal Colonization and Urinary Tract Infection by Group B Streptococcus in the Pregnant Diabetic Patient. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 617-20. [CrossRef]
- Çelebi S, Tuncel E, Babacan M. The local prevalence of group B streptococcus in pregnant women and newborn infants. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26: 149-54.
- Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 38: 604-10. [CrossRef]
- Arisoy AS, Altinişik B, Tünger Ö, Kurutepe S, Ispahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B Streptococcus. *Infection* 2003; 31: 244-6.
- Bergeron MG, Ke D, Ménard C, François FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000; 343: 175-9. [CrossRef]
- Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng P-J, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of screening for the recurrence of antenatal group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy: a systematic review and meta-analysis with independent patient data. *Am J Perinatol* 2016; 33: 510-7.
- Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci-perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988; 16: 423-30. [CrossRef]
- Garland SM, Kelly N, Ugoni AM. Is antenatal group B streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome? *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2000; 8: 138-42. [CrossRef]
- Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG* 2002; 109: 894-9. [CrossRef]
- Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sørensen UBS. Dynamics of Streptococcus agalactiae colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 83-9. [CrossRef]
- Bergseng H, Bevanger L, Rygg M, Bergh K. Real-time PCR targeting the sip gene for detection of group B Streptococcus colonization in pregnant women at delivery. *J Med Microbiol* 2007; 56: 223-8. [CrossRef]

**Cite this article as:** Çağlayan M, Yetkin Yıldırım G, Köroğlu N, Yıldırım G. Comparison of diabetic and non-diabetic term pregnant women in terms of group B streptococcus carriage. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 263-7.



# Tc-99m Çekimlerinde Nükleer Tıp Çalışanlarının Radyasyon Maruziyeti

## Radiation Exposure to Nuclear Medicine Staff Working with Tc99m Radiopharmaceutical

Yasemin Hızlı , Yasemin Parlak , Didem Göksoy , Gözde Mütevelizade , Gül Gümüşer , Elvan Sayit

### Öz / Abstract

**Amaç:** Nükleer Tıp çalışanları, rutin görevlerini yerine getirirken iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmaktadır. Çalışmamızda Tc-99m radyofarmasötikleri ile çalışanların maruz kalmış oldukları radyasyon dozlarının belirlenmesi ve yıllık dozların değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Nükleer Tıp hekimi, gama kamera teknikeri, hemşire, laboratuvar görevlisi ve temizlik personeli olmak üzere, toplam 5 ayrı personelin dijital dozimetreler ile ölçümleri alındı. Dozimetreler bel hizasında olacak şekilde pozisyonlandırıldı.

**Bulgular:** Background düzeltmesinden sonra hekim, tekniker, hemşire, laboratuvar görevlisi ve temizlik personeli için bir aylık radyasyon dozları sırasıyla;  $102,37 \pm 15,16 \mu\text{Sv}$ ,  $110,8 \pm 7,5 \mu\text{Sv}$ ,  $84,67 \pm 8,2 \mu\text{Sv}$ ,  $111,8 \pm 7,1 \mu\text{Sv}$  ve  $106,5 \pm 12,27 \mu\text{Sv}$  olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda Nükleer Tıp bölümü çalışanları için, yıllık kümülatif radyasyon dozunun müsaade edilen doz limitleri içerisinde olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Elektronik dozimetre, radyasyon güvenliği, radyasyon dozu, Tc-99m radyofarmasötikleri

**Introduction:** Nuclear medicine technologists are potentially exposed to ionizing radiations while performing a variety of tasks associated with nuclear medicine procedures. We measured the external radiation doses for staff members working with Tc-99m radiopharmaceuticals to assess the annual radiation doses.

**Methods:** Radiation doses for a nuclear medicine physician, a technologist, a nurse, a radiopharmacist, and a cleaning staff were measured by digital dosimeters. We measured the radiation exposure of these five people every day for 1 month. The dosimeters were placed at the waist levels on the anterior surfaces of the bodies.

**Results:** After correction of natural background doses, the mean 1-month radiation dose for the physician, technologist, nurse, radiopharmacist, and cleaning staff were determined as  $102.37 \pm 15.16 \mu\text{Sv}$ ,  $110.8 \pm 7.5 \mu\text{Sv}$ ,  $84.67 \pm 8.2 \mu\text{Sv}$ ,  $111.8 \pm 7.1 \mu\text{Sv}$ , and  $106.5 \pm 12.27 \mu\text{Sv}$ , respectively.

**Discussion:** This study showed that effective radiation doses for nuclear medicine department staff members were within the permissible level.

**Keywords:** Electronic dosimetry, radiation protection, radiation dose, Technetium-99m radiopharmaceutical

### Giriş

Nükleer Tıp hekimleri, teknikerler, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları medikal uygulamalardan kaynaklanan radyasyona maruz kalmaktadır. Örneğin, Nükleer Tıp biriminde radyofarmasötik hazırlanması, hastaya radyoaktif madde enjeksiyonu yapılması, gama kamerada hastaya pozisyon verilmesi ve eğer hasta tekerlekli sandalye kullanıyor ise yardımcı olunması gibi işlemler ilgili personellerin radyasyona maruz kalmasına neden olmaktadır (1-3).

Nükleer Tıp uygulamalarında genellikle eksternal ışınlanmaya maruz kalınmaktadır (4). Radyasyon dozunun yenmesi/yutulması ile oluşabilecek iç kontaminasyonların meydana gelme olasılığı düşüktür. İnternal ışınlanma genellikle basit tedbirler ile önlenabilir. Bu nedenle bütün çalışmalarda internal radyasyon ihmal edilebilir olarak kabul edilmiştir (1). Eksternal ışınlanma şiddetini azaltmak için radyasyon güvenliği kurallarının uygulanması gerekir (5). Radyasyondan korunma amacıyla kurşun önlük, gözlük, eldiven gibi bir takım materyaller kullanılır. Fakat bu ekipmanlar tek başına yeterli değildir. Radyasyonla çalışanların radyasyon doz ölçümlerinin yapılması gereklidir. Nükleer Tıp bölümlerinde çalışanların radyasyon dozlarını tespit etmek için kalem, cep, termoluminesans dozimetreler gibi çeşitli kişisel doz ölçüm cihazları kullanılmaktadır (1, 5). Literatürde, çalışanlar için radyasyon dozu ölçümleri yıllık, aylık ya da işlem başına alınan doz olarak bildirilmektedir. Radyasyon güvenliği yönetmeliğine göre radyasyonla çalışanların efektif doz sınırı yıllık 20 mSv olarak belirlenmiştir (1, 5, 6). Bazı araştırmacılar radyofarmasötik enjekte edilmiş hastadan 0.5, 1.0 ve 2 m gibi çeşitli mesafelerden eksternal doz hızı ölçümleri alarak çalışanın maruz kaldığı radyasyon dozunu belirlemişlerdir. Bazı araştırmacılar da elektronik cep dozimetreleri kullanarak günlük ya da işlemdeki maruz kalınan toplam dozu tespit etmişlerdir (3, 4). Bu çalışmalar geniş bir yelpazede olmasına rağmen Nükleer Tıp uygulamaları için işlem başına göreli katkı konusunda bilgi vermemektedir (3).

Çalışmada, Tc-99m radyofarmasötikleri ile çalışan personelin maruz kaldığı toplam dozu ve rutin-de yapılan her bir işlemin bu toplam doza ne kadar katkı sağladığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

This study was presented in XIII. National Medical Physics Congress.

ORCID IDs of the authors: Y.H. 0000-0001-7915-8430; Y.P. 0000-0002-3682-7611; D.G. 0000-0003-4501-8231; G.M. 0000-0001-5986-8777; G.G. 0000-0001-7103-2323; E.S. 0000-0002-3330-1702.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Yasemin Hızlı

E-mail: yasemin.gultekin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2018

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

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedj.org

## Yöntemler

Celal Bayar Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çalışan 1 laboratuvar görevlisi, 1 gama kamera teknikeri, 1 hemşire, 1 hekim ve 1 temizlik personeli çalışmamıza dâhil edilmiştir. Altı ay boyunca çalışma saatleri içerisinde aldıkları radyasyon dozlarını tespit etmek için bel hizasında elektronik dozimetre taşımışlardır. Her bir personelin maruz kalmış olduğu doz miktarı günlük ve aylık total doz olarak kaydedilmiştir. Çalışanların rutin görevleri belirlenerek her bir personel için maruz kalınan radyasyon dozu aylık olarak belirlenmiştir. Radyasyon dozu ölçümleri için EPD (elektronik personel dozimetrisi, NEB 236C TAEK, Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Türkiye) ve Geiger Muller dedektörü (GM, Ludlum 14C, Ludlum Measurements, Inc., Sweetwater, Texas) kullanılmıştır. Elektronik dozimetre yıllık olarak Çekmece Nükleer Araştırma Merkezinde Cs-137 kaynağı ile kalibre edilmekte olup minimum ölçülebilir radyasyon dozu 0,1  $\mu\text{Sv}$  ve ölçüm belirsizliği  $\pm\%15$ 'dir. Elektronik dozimetre ile aylık kümülatif radyasyon doz ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Geiger Muller dedektörü ile alınan doz hızı ölçümleri mR/h olarak elde edilmektedir. Bu ölçümler 1 mR/h = 10  $\mu\text{Sv/h}$  ve 1 mR/h = (10/3.600)  $\mu\text{Sv/s}$  eşitlikleri ve tespit edilen zamanlar ile çarpılarak  $\mu\text{Sv}$  birimine dönüştürülmüştür (4). Bölümde haftalık alınan hasta sayıları yaklaşık olarak aynıdır. Haftada ortalama 20 Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS), 10 Tiroid Sintigrafisi, 10 Dinamik Böbrek Sintigrafisi, 10 Kemik Sintigrafisi, 15 Statik Böbrek Sintigrafisi çekimi yapılmaktadır.

Laboratuvar görevlisinin, çalışma süresi boyunca dozimetresi kurşun önlük altında kalacak şekilde doz takibi yapılmıştır. Laboratuvar görevlisi rutin olarak jeneratörden radyoaktif madde sağımı ve radyofarmasötik hazırlama işlemlerini yapmaktadır. Laboratuvar görevlisi altı ay boyunca 20 GBq'lık aktiviteye sahip Mo-99/Tc-99m jeneratör sağımı ve radyofarmasötik hazırlama işlemlerini gerçekleştirmiştir (haftada ortalama 5 sağım ve 2 MIBI, 1 MDP, 1 DTPA, 1 DMSA kiti işaretleme).

Gama kamera teknikeri radyofarmasötik enjekte edilmiş hastaya MPS için elektrot takma ve çıkarma işlemi (ETÇ), dinamik böbrek görüntüleme esnasında yapılan diüretik enjeksiyonu (DE), üç fazlı kemik sintigrafisi için alınan erken dinamik görüntüleme sonrası hasta kaldırma (ÜHK) işlemleridir. Teknikerin bu işlemlerde maruz kaldığı radyasyon dozunu belirlemek amacıyla, Geiger Muller dedektörü ile kurşun önlük altından personelin doz hızı ölçümü yapıldı.

Hemşirenin maruz kaldığı radyasyon dozunun belirlenmesi için, MPS yapılacak olan hastanın efor testine hazırlanması, efor sırasın-

da hastaya radyoaktif madde enjeksiyonu ve bu işlemler arasında ki bekleme süresi boyunca Geiger Muller (GM) (Ludlum, 14C, USA) dedektörü ile kurşun önlük altından doz hızı ölçümü yapıldı. Elde edilen veriler kullanılarak her efor testi için hemşirenin maruz kaldığı ortalama radyasyon dozu hesaplandı.

Hekimin rutin işlemi, MPS tetkiki için hastaya efor yapılması olarak belirlenmiştir. Efor süresi boyunca dozimetre kurşun önlük altında kalacak şekilde doz ölçümü yapılmıştır.

Temizlik personelinin rutin olarak yaptığı işlemler ise gün sonunda radyofarmasötik uygulanan hastaların kullandıkları tuvaletlerin temizliği ve radyoaktif atıkların toplanmasıdır. Temizlik personelinin yaptığı işlemlere bağlı olarak maruz kaldığı radyasyon dozu EPD ile gerçekleştirilmiştir.

Personellerin aylık ölçümlerinde elektronik cep dozimetre bir ay boyunca hiç kapatılmadı ve ölçüm dışında radyasyon olmayan bir alanda bırakılarak background düzeltmeleri de yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre personellerin maruz kaldıkları 6 aylık radyasyon dozları Tablo 1' de verildi. Personellerin tahmini yıllık radyasyon dozları hesaplanarak dozlar arasındaki istatistiksel farklılıklar SPSS-15.0 programı ile değerlendirilmiştir. Elde edilen tahmini yıllık radyasyon dozları Şekil 1'de verilmektedir. (Etik kurul onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri kurumundan alınmıştır. Karar no: 20.478.486 411).

Etik kurul onayı bilgisiyle hastalardan onam formu alınmamıştır.

### İstatistiksel Analiz

Personellerin tahmini yıllık radyasyon dozları hesaplanarak dozlar arasındaki istatistiksel farklılıklar değerlendirilmiştir (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Version 15.0) (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA).

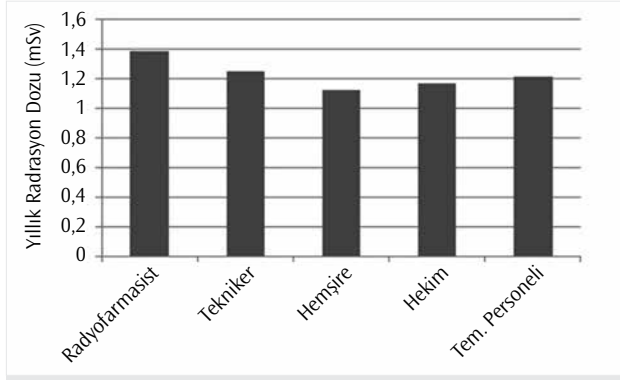
### Bulgular

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında görev yapan 5 personel için (laboratuvar görevlisi, gama kamera teknikeri, hemşire, hekim ve temizlik personeli) elektronik dozimetre ile tespit ettiğimiz radyasyon dozları Tablo 1'de verilmiştir.

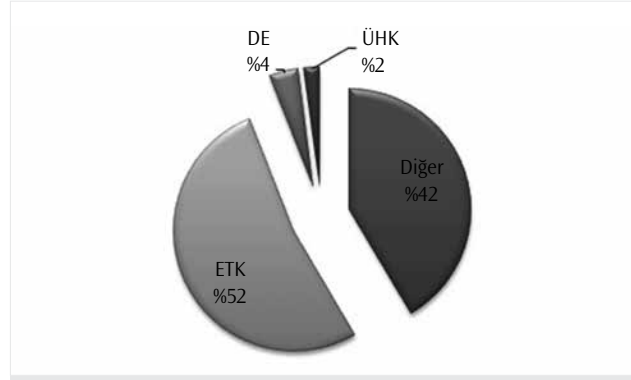
Laboratuvar görevlisi için belirlenen rutin işlemler olan jeneratör sağım ve radyofarmasötik işaretleme sırasında elde edilen aylık dozlar sırasıyla;  $60,40 \pm 4,3 \mu\text{Sv}$  ve  $48,75 \pm 5,2 \mu\text{Sv}$ 'dir. Laboratuvar görevlisinin maruz kaldığı radyasyon dozunun  $\%52,07$ 'sini sağımdan,  $\%42,03$ 'ünü radyofarmasötik işaretlemekten ve  $\%5,9$ 'unu (6.85

**Tablo 1. Çalışanların 6 aylık radyasyon dozları ( $\mu\text{Sv}$ )**

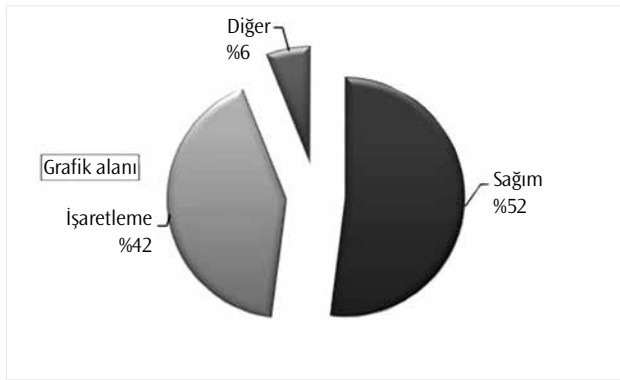
| Zaman         | Laboratuvar görevlisi ( $\mu\text{Sv}$ ) | Tekniker ( $\mu\text{Sv}$ ) | Hemşire ( $\mu\text{Sv}$ ) | Hekim ( $\mu\text{Sv}$ ) | Temizlik Personeli ( $\mu\text{Sv}$ ) |
|---------------|------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1.ay          | 102                                      | 118                         | 73                         | 127                      | 117                                   |
| 2.ay          | 112                                      | 106                         | 81                         | 114                      | 123                                   |
| 3.ay          | 105                                      | 111                         | 95                         | 94                       | 102                                   |
| 4.ay          | 115                                      | 121                         | 80                         | 96                       | 105                                   |
| 5.ay          | 116                                      | 108                         | 87                         | 86                       | 104                                   |
| 6.ay          | 121                                      | 101                         | 92                         | 97                       | 88                                    |
| Ort. $\pm$ SS | 111,8 $\pm$ 7,1                          | 110,8 $\pm$ 7,5             | 84,67 $\pm$ 8,2            | 102,37 $\pm$ 15,16       | 106,5 $\pm$ 12,27                     |



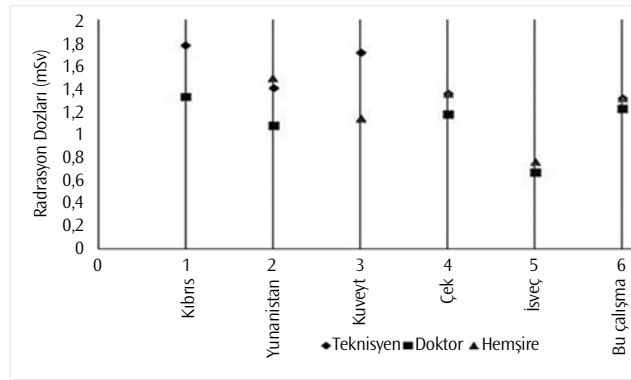
Şekil 1. Çalışanların yıllık radyasyon dozu dağılımları



Şekil 3. Teknikerin radyasyon dozu dağılımları



Şekil 2. Laboratuvar görevlisinin radyasyon dozu dağılımları



Şekil 4. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışma sonuçlarına göre yıllık dozlar

$\mu$ Sv) diğerler etkenlerden (radyofarmasötik enjekte edilmiş hasta ile yakın temas vb.) almaktadır (Şekil 2). Laboratuvar görevlisinin aylık radyasyon dozu  $116 \pm 8,9 \mu$ Sv olarak hesaplanmıştır.

Teknikerler için aylık alınan radyasyon dozu  $104,3 \pm 12,2 \mu$ Sv'dir. Belirlenen farklı 3 rutin işlem için (ETÇ, DE ve ÜHK) aylık yaklaşık hasta sayıları göz önüne alınarak tespit edilen radyasyon dozları sırasıyla 58  $\mu$ Sv, 4,2  $\mu$ Sv, 2,3  $\mu$ Sv olarak tespit edilmiştir. İşlem başına maruz kaldıkları radyasyon dozları sırasıyla;  $1,45 \pm 0,2 \mu$ Sv,  $0,105 \pm 0,01 \mu$ Sv ve  $0,058 \pm 0,03 \mu$ Sv olarak hesaplandı. Bu durumda teknikerlerin maruz kaldığı radyasyon dozunun %52,7'sini ETÇ işleminden, %3,8'ni DE'den, %1,8'ini ÜHK ve geriye kalan %41,7'sini de diğer hastaların görüntülenmesi sırasında alınmaktadır (Şekil 3).

Hemşire için her efor testinden aldığı radyasyon dozu  $0,66 \pm 0,1 \mu$ Sv ve bir ay boyunca almış olduğu radyasyon dozu 40,2  $\mu$ Sv olarak hesaplandı. Enjeksiyon sırasındaki işlemlerde enjektör zırlı kullanılmadı. Hemşirenin aylık radyasyon dozunun ortalama  $94 \pm 10,5 \mu$ Sv olduğu göz önüne alındığında, efor işleminin toplam doza %42,7'lik bir katkı sağladığı tespit edildi.

Hekimlerin efor testi esnasında aldığı radyasyon dozu test başına 0,7  $\mu$ Sv ve bir ay boyunca aldığı radyasyon dozu 42,7  $\mu$ Sv olarak hesaplandı. Hekimlerin aylık radyasyon dozunun ortalama  $98,3 \pm 8,6 \mu$ Sv olduğu göz önüne alındığında, efor işleminin toplam doza %43,4' lük katkıda bulunduğu tespit edildi.

Temizlik personeli için de radyofarmasötik enjekte edilmiş hastaların bölümü terk etmesinden sonra, hasta tuvaletlerinin temizlenmesi ve radyoaktif atıkların toplanması esnasında cep dozimet-

re ile yapılan ölçüm sonuçlarından her temizlik sonrasında maruz kaldığı radyasyon dozu  $5,32 \pm 0,84 \mu$ Sv olarak hesaplandı. Temizlik personelinin bir ay boyunca aldığı radyasyon dozunun %45'ini atık toplamadan, %55'ini radyoaktif tuvaletleri temizlerken aldığı belirlendi. Temizlik personelinin aylık radyasyon dozu  $102 \pm 6,7 \mu$ Sv olarak hesaplanmıştır.

Elde edilen verilerden yola çıkarak çalışanların tahmini yıllık radyasyon dozları tespit edilmiştir. Hesaplanan yıllık radyasyon dozları bu çalışmada, hekim için 1,17 mSv, tekniker için 1,25 mSv, laboratuvar görevlisi için 1,39 mSv, hemşire için 1,12 mSv ve temizlik personeli için 1,22 mSv olarak bulundu. Çalışanlar için hesaplanan yıllık dozlar müsaade edilen radyasyon dozları içerisinde (Şekil 1). Elde edilen radyasyon dozlarına bakıldığında çalışanlar arasında anlamlı bir radyasyon doz farkı çıkmamıştır. Burada en yüksek radyasyonu laboratuvar görevlisinin aldığı tespit edilmiştir.

## Tartışma

Günümüz şartlarında insanlar teşhis ve tedavi amacı ile birçok medikal tetkike maruz kalmaktadır. Bu medikal yöntemleri her gün farklı kişilere uygulayan sağlık personeli ise daha büyük risk altındadır. Dolayısıyla risk altındaki personellerde oluşacak olan olumsuz etkileri tespit etme ve önlem alma ihtiyacı doğmaktadır. Bu alanda önemli bir grubu oluşturan Nükleer Tıp çalışanlarının, radyasyon dozlarını tespit ederek gerekli önlemlerin alınması, bu kişilerin sağlıklarının korunması açısından büyük önem taşımaktadır (7).

Nükleer Tıp çalışanları tesis içerisinde birçok durumda iyonize radyasyona maruz kalmaktadır. Çalışmamızda Manisa Celal Bayar

Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çeşitli görevleri olan personeller için ilk olarak aylık external radyasyon maruziyeti araştırıldı. Araştırmaya hekim, gama kamera teknikeri, laboratuvar görevlisi, hemşire ve temizlik personeli olmak üzere toplam 5 kişi dahil edildi. Gerekli background düzeltmeleri yapıldıktan sonra maruz kaldıkları aylık radyasyon dozları tespit edildi. Çalışmanın yapıldığı Nükleer Tıp Anabilim Dalı bölümünde bir ay boyunca ortalama  $200 \pm 5$  inceleme yapılmaktadır. Beş çalışanın maruz kaldığı radyasyon dozlarının günlük ve aylık olarak kayıtları tutuldu. En fazla radyasyon dozunu sırasıyla laboratuvar görevlisi, gama kamera teknikeri, temizlik personeli, hekim ve hemşirenin aldığı tespit edildi.

Hong Kong'da 2002 yılında yapılan benzer bir çalışmada hekim için ortalama yıllık doz  $0,29 \pm 0,21$  mSv, tekniker için  $2,07 \pm 0,97$  mSv, laboratuvar görevlisi için  $1,97 \pm 0,05$  mSv değerleri bulunmuştur (1). Gama kamera teknikeri ve laboratuvar görevlisi için aylık maruz kalınan dozlarda önemli ölçüde bir fark gözlenmedi. Bu sonuç aynı görevleri üstlenmiş personeller için 2002 yılında yapılmış olan çalışmayla da uyum içerisinde (1). Hekimin, çoğu zamanını tarama odasında harcayan tekniker ya da radyofarmasötikleri hazırlayan görevliyle kıyaslandığında daha düşük doz alması beklenirken, hekim için elde edilen doz değerinin çok farklı olmadığı gözlemlendi. Bunun sebebi olarak hekimin efor esnasında hasta yakınında fazla zaman geçirmesi ve görüntüleme sonrası hastalar ile görüşme yapılması düşünülebilir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Nükleer Tıp çalışanları tarafından alınan dozların büyük bir kısmı enjeksiyonlardan ziyade hasta kaynaklıdır (1, 3). Sonuçlarımız bu bulgularla tamamen uyumludur. Çalışmamızda enjeksiyon yapan görevli kişi (hemşire) enjeksiyon yapmayan personellere göre daha düşük radyasyon dozu aldı. Bunun en önemli nedeni çalışmamızda yer alan hemşirenin deneyimli olmasıdır. Dolayısıyla deneyim arttıkça personelin maruz kalacağı doz miktarı da azalmaktadır.

Türkiye Atom Enerji Kurumu (TAEK) Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği'nin 9. maddesinde yer alan; 'radyasyon korunmasını sağlamak amacı ile yıllık radyasyon doz sınırlarının aylık dönemlerde radyasyon görevleri için  $0,2$  mSv değerini aşması durumlarında kayıtların tutulmaya başlanması uygun görülmüştür' ifadesine göre çalışmadaki hiçbir personel bu sınırı çalışma boyunca aşmamaktadır (6).

Çeşitli ülkelerdeki nükleer tıp çalışanlarının 2000-2002 yılları için elektronik dozimetreler ile alınan yıllık radyasyon dozları; Kıbrıs'ta, tekniker  $1,78$  mSv, hekim  $1,33$  mSv; Yunanistan'da tekniker  $1,41$  mSv, hekim  $1,08$  mSv, hemşire  $1,49$  mSv; Kuveyt'te, tekniker  $1,72$  mSv, hemşire  $1,14$  mSv, Çek Cumhuriyeti'nde, tekniker ve hemşire  $1,36$  mSv, hekim  $1,18$  mSv; İsveç'te, hekim  $0,67$  mSv ve hemşire  $0,76$  mSv olarak United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2008 raporunda yer almaktadır (8, 9) (Şekil 4). Çalışmamız bu veriler ile uyum içerisinde olmakla birlikte, sonuçlarda var olan farklılıkların çalışma yerlerinin fiziki koşullarından kaynaklanıyor olabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmamızda nükleer tıp personelinin işlem başına maruz kaldığı radyasyon doz değerlerinin toplam doza olan yüzde katkılarının tespiti de yapıldı. Literatürde gün boyunca yapılan işlemlerin maruz kalınan toplam doz değerine yüzde katkısı hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Laboratuvar görevlisine ait olan radyasyon dozları incelendiğinde, alınan toplam radyasyon dozuna en büyük katkı sağım işleminden kaynaklanmaktadır. Bu katkırı azaltmak adına bölüm içerisinde jeneratör için özel bir alana ve zırhlama donanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Teknikerlerin yaptığı rutin işlemlerde işlem başına maruz kalınan radyasyon dozu incelendiğinde; ETÇ için ortalama  $1,45 \pm 0,2$   $\mu$ Sv, DE için ortalama  $0,105 \pm 0,01$   $\mu$ Sv ve ÜHK için ortalama  $0,058 \pm 0,03$   $\mu$ Sv'dir. Nükleer tıp çalışanları için yapılan benzer bir çalışmada efor için hastanın hazırlanması sırasında personelin hasta başına maruz kaldığı ortalama doz  $0,6$   $\mu$ Sv olarak bulundu (3). Bu değer çalışmadaki ölçüm sonuçları ile uyumludur. Yine aynı çalışmada hastanın çekim masasından kalkmasına yardımcı olan tekniker için ortalama radyasyon dozu  $0,5$   $\mu$ Sv olarak tespit edildi. Fakat tekniker bu işlemi yaparken kurşun önlük giymediği için, bu çalışmada elde edilen değere kıyasla daha fazla doza maruz kalmaktadır (3).

Hasta sayıları da göz önüne alınarak teknikerin yapmış olduğu rutin işlemlerin toplam doza katkıları hesaplandığında; ETÇ işlemi %56, DE işlemi %3, HK işlemi %2' lik bir katkı sağlamaktadır. Toplam doza en fazla katkı ETÇ işleminden gelmektedir. Bu durum teknikerin bu işlem sırasında daha yüksek doz hızına maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca teknikerin ETÇ işlemi için hastanın yanında harcadığı süre DE ve HK işlemleri için harcadığı süreden çok daha fazladır. ETÇ işleminden sonra maruz kalınan doza en büyük katkırı DE işlemi sağlamaktadır. Radyasyon dozu en aza indirmek için, ek personel kullanılması faydalı olabilir ama daha da önemlisi hastayla fazla yakın mesafede bulunmak gerekmektedir. Ancak bu sayede doza maruziyet süresi en aza indirgenebilir (10).

Hemşire için rutin işlem olarak belirlediğimiz efor testinin hemşirenin maruz kaldığı toplam doza katkısı %32,6 olarak tespit edildi. Hastanın efor testi için hazırlandığı bu süreçte digital dozimetre sürekli olarak hemşirenin üzerinde bulundu. Hemşire hastayı efor testine hazırlarken GM ile ölçümler alındı. Hemşirenin her hasta için bu işlemde maruz kalmış olduğu radyasyon dozu ortalama  $0,66$   $\mu$ Sv olarak belirlendi. Hasta efor testini tamamladıktan sonra, hemşire tarafından hastaya stres testi enjeksiyonu yapılmaktadır. Bu enjeksiyon esnasında hemşirenin hasta başına maruz kaldığı doz değerinin  $1,00$   $\mu$ Sv olduğu gözlemlendi.

Hekimin rutin işlemi, MPS için yapılan efor testi olarak belirlenmiştir. Burada; hekim ve hemşire için aynı uygulama seçilmiş olsa da elde edilen verilere göre maruz kalınan doz değerleri, her iki çalışanın bu uygulamada ki görev ve hasta ile olan mesafelerin birbirinden ayrı olmasından dolayı farklılık göstermektedir.

Hastaya efor testini yaptırırken, işlem sırasında hekimin maruz kaldığı radyasyon dozu da ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre, hekimin maruz kaldığı toplam doza efor testinin katkısının %33,6 olduğu hesaplandı.

Yapılan tüm ölçümlere göre; radyofarmasötik enjekte edilmiş hastaların kullandığı tuvaletlerde kontaminasyon olması nedeniyle, temizlik personeli radyasyona maruz kalmaktadır. Temizlik personeli hasta tuvaletlerinin temizlenmesi işleminden, bir günde yaklaşık  $3,2$   $\mu$ Sv doza maruz kalmaktadır. Bu da bu personelin toplam maruziyetine %19,4'lük bir katkı sağlamaktadır.

Ayrıca temizlik personeli her gün mesai sonunda, bölümdeki radyoaktif atıkları toplayarak, bekletilmek üzere atık deposuna taşımaktadır. Çalışmamızda elde edilen verilerden yola çıkarak, temizlik personelinin radyoaktif atıkları gün sonu yerine ertesi iş gününde toplaması şeklinde bir değişiklik önerildi. Bu sayede, personelin bu işleminden maruz kalacağı radyasyon dozu önemli ölçüde azaltıldı.

## Sonuç

Nükleer Tıp bölümü çalışanları için, yıllık kümülatif radyasyon dozunun müsaade edilen doz limitleri içerisinde olduğu; personelin çalışma pratiğinin sağlanması, radyasyondan korunma ekipmanının kullanılması, kişisel dozimetre kullanılması ve alan monitorizasyonunun sağlanmasının doz maruziyetinin düşürülmesi için gerekli olduğu sonucuna varıldı.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri kurumundan alınmıştır. (Karar No.: 20.478.486411)

**Hasta Onamı:** Etik kurul onayı bilgisiyle hastalardan onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Y.P.; Tasarım - Y.H., Y.P.; Denetleme - G.G.; Kaynaklar - Y.H., Y.P.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - Y.H., D.G.; Analiz ve/veya Yorum - Y.P., G.M.; Literatür Taraması - Y.H., D.G.; Yazıyı Yazan - Y.P., E.B.; Eleştirel İnceleme - E.B., G.G.

**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 Celal Bayar University, Medical School Ethics Committee of Health Science. (Approval Date: 20.478.486411)

**Informed Consent:** With the implicit approval of the Ethics Committee, informed consent was not obtained.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Y.P.; Design - Y.H., Y.P.; Supervision - G.G.; Resources - Y.H., Y.P.; Data Collection and/or Processing - Y.H., D.G.; Analysis and/or Interpretation - Y.P., G.M.; Literature Search - Y.H., D.G.; Writing Manuscript - Y.P., E.B.; Critical Review - E.B., G.G.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

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

## Kaynaklar

1. Ho WY, Wong KK, Leung YL, Cheng KC, Ho FT. Radiation Doses to Nuclear Medicine Department. J HK Coll Radiol 2002; 5: 24-8.
2. Covens P, Berus D, Buls N, Clerinx P, Vanhayere F. Personal dose monitoring in hospitals global assessment, critical applications and future needs. Radiat Protect Dosimetry 2007; 124: 250-9. [CrossRef]
3. Smart R. Task-specific Monitoring of Nuclear Medicine Technologists Radiation Exposure. Radiat Prot Dosimetry 2004; 109: 201-9. [CrossRef]
4. Bayram T, Yılmaz AH, Demir M, Sonmez B. Radiation Dose to Technologists per Nuclear Medicine Examination and Estimation of Annual Dose. J Nucl Med Technol 2011; 39: 55-9. [CrossRef]
5. Powsner RA, Powsner E.R, editors. Essential Nuclear Medicine Physics. New Jersey: Blackwell Publishing; 2006.p.167-74. [CrossRef]
6. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği: 2000. Report No: 23999.
7. Kaya E, Nükleer Tıp Alanında Çalışan Personelin Uygulamalarda Maruz Kaldığı Radyasyonun Biyolojik Dozimetri ile Belirlenmesi. İstanbul: Yıldız Teknik Üniv. 2005.
8. Sources And Effects of Ionizing Radiation. United Nations Publication: 2008.
9. Radiation Protection and Safety Radioation Sources: International Basic Safety Standards. International Atomic Energy Agency: 1996. Report No. 115.
10. Cherry SR, McArthur JC, Hoy JF, Wesselingh SL. Nucleoside analogues and neuropathy in the era of HAART. J Clin Virol 2003; 26: 95-207. [CrossRef]

**Cite this article as:** Hızlı Y, Parlak Y, Göksoy D, Mütevelizade G, Gümüşer G, Sayit E. Radiation Exposure to Nuclear Medicine Staff Working with Tc99m Radiopharmaceutical. Istanbul Med J 2018; 19 (3): 268-72.



# Burned-Out Tumor of the Undescended Testis: A Rare Cause of Intra-Abdominal Mass in Childhood

## Çocukluk Çağının Nadir Bir Karın İçi Tümörü Sebebi: İnmemiş Testisin Burned-Out Tümörü

Ünal Bakal<sup>1</sup> , Mehmet Ruhi Onur<sup>2</sup> , Mehmet Saraç<sup>1</sup> , Tugay Tartar<sup>1</sup> , Olgun Konaş<sup>3</sup> , Ahmet Kazez<sup>1</sup>

Germ cell tumors may manifest as a burned-out testis tumor in the abdomen that is characterized by lymph node metastasis or another manifestation of a metastatic neoplasm with a partially or totally histologically regressed, occult primary tumor in the testis. An 8-month-old boy presented with abdominal mass and hypospadias. On physical examination, a palpable abdominal mass in the left abdomen, the absence of the left testis in the scrotum, and hypospadias were found. Color flow Doppler ultrasonography revealed a well-defined, hypoechoic mass with no vascular flow. A laparoscopy was performed. No testis was found in the inguinal region and the abdomen. An amputated, smooth surface with brown color mass was found in the retrovesical area of the peritoneum. The mass was removed, and macroscopic examination of the lesion yielded a well-defined, stone hard mass. No live tissue was found histopathologically. Immunohistochemical studies revealed relatively positive findings for germ cell tumor. To our knowledge, this case report is the first burned-out germ cell tumor that developed in the undescended testis in children. Here, we present the clinical and imaging findings of a burned-out germ cell tumor of the undescended testis.

**Keywords:** Undescended testis, germ cell tumor, burned-out tumor, ultrasonography, magnetic resonance imaging

Burned-out tümörü, testiste germ hücreli tümörün kısmen yada tamamen gerilemesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Klinik olarak lenf nodu metastazı yada metastatik bir neoplazmin başka bir bulgusunun saptanması ile tanımlanabilir. Sekiz aylık erkek hasta karın ağrısı ve hipospadias şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde karnın sol tarafında ele gelen kitle, skrotumda sol testisin ele gelmemesi ve hipospadias bulguları mevcuttu. Renkli doppler ultrasonografide vasküler akımın alınamadığı hipoekoik kitle tanımlandı. Laparoskopide inguinal bölgede ve karın içerisinde sol testisin olmadığı görüldü. Ancak retrovezikal alanda kahve renkli, düzgün yüzeyle ve sert kıvamda kopmuş bir kitle görüldü ve çıkarıldı. Histopatolojik incelemede canlı doku yoktu. İmmünohistokimyasal çalışmada ise germ hücreli tümör olarak değerlendirildi. Olgumuz çocuklarda inmemiş testiste gelişen ilk burned out germ hücreli tümördür. Biz bu olgu sunumunda inmemiş testiste gelişen burned out germ hücreli tümörün klinik ve radyolojik görüntülerini sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** İnmemiş testis, germ hücreli tümör, burned-out tumor, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme

This study was presented as a poster at 32<sup>nd</sup> National Pediatric Surgery Congress, September 17-20 2014, Trabzon, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** Ü.B. 0000-0002-5140-8618; M.R.O. 0000-0003-1732-7862; T.T. 0000-0002-7755-4736; O.K. 0000-0002-1372-1128; A.K. 0000-0003-0440-3555; M.S. 0000-0002-6660-5243.

<sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, Firat University School of Medicine, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup>Department of Radiology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pathology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Istanbul, Turkey

**Address for Correspondence/**

**Yazışma Adresi:**

Tugay Tartar

E-mail: tugaytartar@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 07.12.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 25.02.2018

© Copyright 2018 by Available online at [istanbulmedicaljournal.org](http://istanbulmedicaljournal.org)

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine [istanbultipdergisi.org](http://istanbultipdergisi.org) web sayfasından ulaşılabilir.

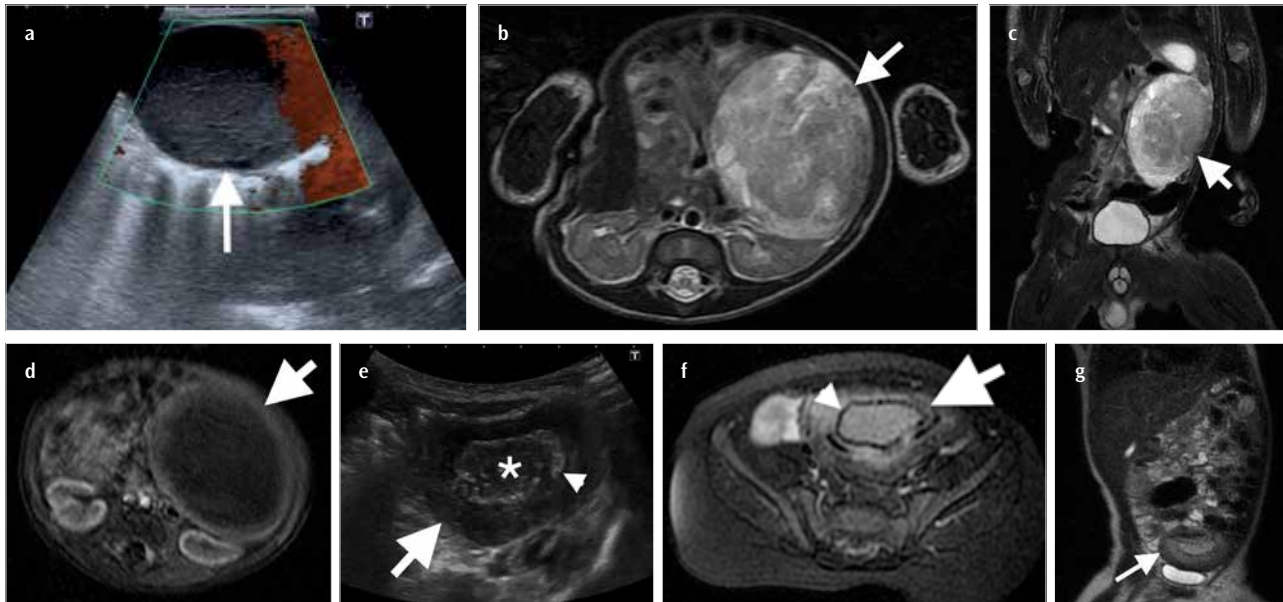
## Introduction

Intra-abdominal masses are not infrequently encountered in children. Clinical evaluation and treatment plan depend on the characterization of these masses. Cystic intra-abdominal masses are usually benign. The risk of malignancy increases in solid intra-abdominal masses. Characterization of solid intra-abdominal masses and determination of the origin of these masses with imaging techniques are important before planning treatment.

Intra-abdominal solid masses most frequently originate from organs that are normally localized in the abdomen. As an exception, tumors resulting from the undescended testis may manifest as intra-abdominal mass. The most frequent tumor type arising from the undescended testis is germ cell tumor. Germ cell tumors may manifest as a burned-out testis tumor that is characterized by lymph node metastasis or another manifestation of a metastatic neoplasm with a partially or totally histologically regressed, occult primary tumor in the testis. As first defined by Prym, all burned-out testis tumors were described as a regressed tumor in the normal or the undescended testis with metastasis (1). To the best of our knowledge, the occurrence of burned-out testis tumor in the undescended testis without metastasis was not reported before in previous studies. In this case report, we present the clinical and imaging findings of a burned-out germ cell tumor of the undescended testis.

## Case Report

Parental written informed consent was obtained from the parents before patient participation in this case study. An 8-month-old boy presented with abdominal mass and hypospadias. On physical examination, a palpable abdominal mass in the left abdomen, the absence of the left testis in the scrotum, and hypospadias were found. Other examination findings were



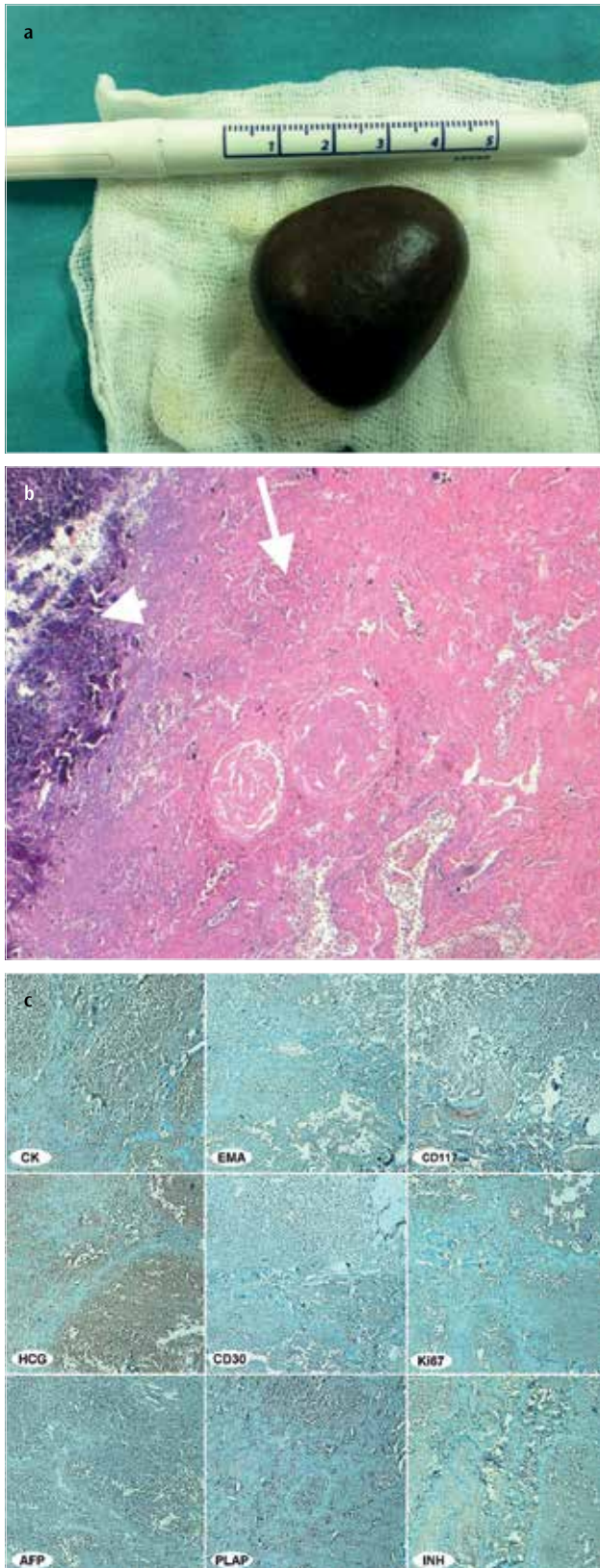
**Figure 1. a-g.** Burned-out testis tumor in the undescended testis. (a) Power Doppler US demonstrates a well-defined hypoechoic mass (arrow) with no vascular flow. Axial (b) and coronal (c) T2-weighted MR images reveal a well-defined heterogeneous hyperintense mass (arrows) anterior to the left kidney compressing the left kidney and bowels. (d) Axial unenhanced T1-weighted MR image demonstrates peripherally hyperintense centrally hypointense mass (arrow). (e) Gray scale US reveals a solid mass with hypoechoic appearance peripherally (arrow). A hyperechoic rim (arrowhead) representing calcification encircles the central hypoechoic necrotic area (\*). (f) Axial T1-weighted fat saturated MRI demonstrates a centrally hyperintense pelvic mass (arrow) with a hypointense rim (arrowhead) that represents calcification. (g) Coronal T2-weighted MRI reveals a mass (arrow) superior to the bladder with peripherally hypointense and centrally hyperintense components that represent fibrous capsule and necrosis, respectively.



**Figure 2.** Axial MR image. The right testis in the normal localization, the right testicular vessels, and the ductus structures are monitored in the right inguinal canal.

normal. Disorder of sex development was not considered in the physical examination of the patient. Investigation of hormone levels yielded increased alpha-fetoprotein (29.9 ng/mL; normal range: 0-8.2 ng/mL) and CA 19-9 (57.2 ng/mL; normal range: 0-33 ng/mL). Color flow Doppler ultrasonography (US) revealed a well-defined, hypoechoic mass with no vascular flow (Figure 1a). Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a 45×50×60 mm left abdominal mass compressing the neighboring structures that appear peripherally hyper and centrally hypointense on T1-weighted images and heterogeneously hyperintense on T2-weighted images. No contrast enhancement was observed in the mass (Figure 1b-d). The left testis was not visualized in the inguinal region on US and MRI. Removal of the mass was recommended to the family according to clinical and imaging findings, but the patient's family denied surgery. After 1 month, dynamic MRI was performed, revealing similar findings with no change in size and appearance of the mass. A

repeated MRI of the patient obtained 6 months after the initial presentation revealed a 35×57 mm mass in the pelvis just superior to the bladder. Alteration of the signal intensity of the mass on recent MRI was accompanied by size changes in comparison with previous MRI. The mass appeared hypointense on T1-weighted and T2-weighted images centrally. A hypointense rim on T1-weighted and T2-weighted images, which was supposed to represent calcification, was observed (Figure 1e-g). The right testicle, the structure of the right testicular vessels, and the ductus were evaluated as normal on the MRI of the patient (Figure 2). However, it was determined that the left testis, the structure of the left testicular vessels, and the ductus did not enter into the inguinal canal. The accuracy of these findings was confirmed by laparoscopic exploration. On laparoscopic evaluation, no dysgenetic gonad structure was found. Laparoscopy was performed in order to remove the mass and to find the left testis in the inguinal region or the abdomen. No testis was found during laparoscopy in the inguinal region and the abdomen. An amputated, smooth surface with brown color mass was found in the retrovesical area of the peritoneum. The mass was removed, and macroscopic examination of the lesion yielded a well-defined, stone hard mass (Figure 3a). Umbilical port incision was expanded as much as the size of the mass (3 cm), and the mass was removed with the aid of a clamp. No live tissue was found histopathologically. All the tissue was necrotic and heavily calcified (Figure 3b). Immunohistochemical studies revealed relatively positive findings for germ cell tumor that was stained positive with pancytokeratin, CD117, and human chorionic gonadotropin, but there is no good staining with any antibody due to necrotic and calcified tissues (Figure 3c). The patient was discharged from the hospital with no complication, and repeated imaging and laboratory control studies yielded no positive finding to indicate the recurrence of the tumor.



**Figure 3. a-c.** (a) Burned-out tumor in the undescended testis. Surgical specimen is a well-defined mass with brown color. (b) Excised specimen manifests with irregular calcification (arrowhead) and necrosis (arrow) (a, 4× magnification, hematoxylin and eosin). (c) Immunohistochemistry studies including pancytokeratin, epithelial membrane antigen, CD117, HCG, CD30, Ki67, alpha-fetoprotein, placental alkaline phosphatase, and inhibin stains reveal positive staining for CK, CD117, and HCG, corresponding to germ cell tumor (avidin-biotin peroxidase, 100× magnification).

## Discussion

Undescended testis (cryptorchidism) is the most common abnormal condition in newborn males, with an occurrence rate of 1%-6% of full-term neonates and approximately 0.8% of infants at 1 year (2). The inguinal canal is the most frequent site for undescended testis, whereas 8% are located in the abdomen (3). An intra-abdominal testis may be located between the level of the inferior pole of the kidney in the retroperitoneum and the internal inguinal ring. Cryptorchidism may remain as a non-complicated testis in the abdomen or manifest with malignancy. The risk of testicular cancer in patients with cryptorchidism is 3% to 5%, leading to a 4- to 7-fold increase compared with the risk of 0.3%-0.7% in the healthy population. A history of an undescended testis is found in 3.5%-14.5% of patients with testicular tumors (4).

Germ cell tumor is the most frequent type of testicular cancer in cryptorchidism. Germ cell tumors arising from the undescended testis may mimic other solid masses in the abdomen in childhood. Retroperitoneal germ cell tumors are classified into metastatic germ cell tumors from primary testicular germ cell tumor and primary extragonadal germ cell tumor. Abdominal germ cell tumors usually appear as a bulky mass with various sizes that represent conglomerated metastatic lymph nodes or primary extragonadal germ cell tumor. In our case report, a germ cell tumor originated from the undescended testis that was localized in the left upper abdomen. The absence of the left testis in the scrotum was helpful in the diagnosis of the undescended testis tumor before surgery. The difference of our case from other germ cell tumors of the undescended testis was regression and mobilization of the primary tumor within 8 months, which can be explained by the "burned-out" phenomenon of testis tumors.

Burned-out testis tumor refers to a germ cell tumor in the extragonadal tissues with the presence of spontaneously regressed tumor in the testis. Metastasis of burned-out tumor may occur in the retroperitoneum, mediastinum, lymph nodes, lungs, and liver. Sonographic features of burned-out testis tumors include hyperechoic, sometimes calcified area, corresponding to the tumoral scar with or without a neighboring hypo or hyperechoic area that represents residual tumor. Histopathological features of burned-out testis tumor include hyalinization, interstitial fibrosis, necrosis, deposits of calcification, hemosiderin, intratubular hematoxyphilic and psammoma bodies, sclerosis of the seminiferous tubules, and rare inflammatory cells. Although indistinct lesions may be encountered on the testis, US diagnosis of burned-out testis tumors is usually made with the detection of large metastatic lesions in the abdomen. The occurrence of burned-out testis tumor is unclear, but suggested mechanisms include a tumoral tendency to spontaneous necrosis secondary to increased metabolic activity, immune, and vascular mechanisms (5).

Immune mechanism implies the stimulation of the immune system by malignant cells in the blood in the setting of metastasis that was protected by the blood-testis barrier when localized only in the testis. Lymph node metastasis occurs before the establishment of full immune-escape mechanisms. Tumor cells become visible to professional antigen-presenting cells for induction of adaptive immunity that results in the regression of the primary tumor (6). Lehmann and Muller reported a case in which immunohisto-

chemical examination of the testicular biopsy showed intracellular and membranous accumulation of antibody in the atypical spermatogonia (7). These specific antibodies were found only in the patient's serum, not in 500 control sera. The vascular theory suggests that tumor regression occurs secondary to decreased vascular flow, resulting from a high metabolic rate of the tumor outgrowing its blood supply (8). We suggest that the imaging findings of our case support the vascular hypothesis in burned-out testicular tumors. The intra-abdominal germ cell tumor of our case regressed in size, became necrotic, and dropped in the pelvic cavity from the upper quadrant with time, suggesting secondary to vascular flow depletion. The tumor in our patient was enhanced with gadolinium on contrast-enhanced MRI at its primary site; however, a second MRI, which revealed a drop in mass in the pelvic cavity, demonstrated no enhancement, suggesting loss of vascular flow in the mass. Diminished vascular flow would prevent the tissue bonding of tumor with neighboring structures, resulting in decreased tumor size, unbounded mass, and localization change in the abdomen.

Intra-abdominal masses in children may remain asymptomatic until they became large enough to cause pain or mass effect on neighboring organs. US, which is preferred as an imaging technique in childhood due to lack of ionizing radiation and contrast material, can demonstrate various pathologies owing to diminished body thickness in children. Computed tomography and MRI can both detect and characterize retroperitoneal masses and serve as an aid in imaging modalities before planning treatment of neoplastic masses. In our case, US and MRI were used as follow-up imaging modalities, which were helpful by revealing size and localization change of the tumor and absence of the left testis in the scrotum.

Differential diagnosis of intra-abdominal masses in children includes lymphoma, neuroblastoma, sarcoma, metastasis of germ cell tumor, and primary extragonadal germ cell tumor. Since most of the solid retroperitoneal tumors have malignant potential, detection and characterization of these masses with appropriate imaging techniques are important for preoperative evaluation. The absence of the testis in the scrotum, which was confirmed by imaging techniques and laparoscopic investigation, alteration of size, and localization of the mass suggested burned-out germ cell tumor of the undescended testis in our case. Regression of an intra-abdominal mass is a well-known feature of stage 4S neuroblastoma in children. However, stage 4S neuroblastoma presents with distant metastases, and no localization alteration was reported for neuroblastoma in the literature (9). Spontaneous regression of tumor has also been described in renal cell and breast carcinoma, lymphoma, and malignant melanoma, which occur rarely in the age group of our patient (10).

## Conclusion

To our knowledge, our case report is the first burned-out germ cell tumor that developed in the undescended testis. We suggest that the burned-out phenomenon may occur in the primary undescended testis tumors even in the absence of metastasis. Size and localization change in an abdominal mass may be encountered due to regression and necrosis in a burned-out tumor of the undescended testis.

**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 - Ü.B.; Design - Ü.B., M.R.O. O.K.; Supervision - M.S., T.T., A.K.; Data Collection and/or Processing - Ü.B., M.S., T.T.; Analysis and/or Interpretation - M.S., A.K.; Literature Search - M.R.O., T.T., O.K.; Writing Manuscript - Ü.B., M.R.O.; Critical Review - A.K., O.K.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict 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 hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Ü.B.; Tasarım - Ü.B., M.R.O. O.K.; Denetleme - M.S., T.T., A.K.; Veri Toplanması ve/veya - Ü.B., M.S., T.T.; Analiz ve/veya Yorum - M.S., A.K.; Literatür Taraması - M.R.O., T.T., O.K.; Yazıyı Yazan - Ü.B., M.R.O.; Eleştirel İnceleme - A.K., O.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

## References

1. Peroux E, Thome A, Geffroy Y, Guema BN, Arnaud FX, Teriitehau CA, et al. Burned-out tumour: A case report. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93: 796-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Friedland GW, Chang P. The role of imaging in the management of the impalpable undescended testis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 1107-11. [\[CrossRef\]](#)
3. Nguyen HT, Coakley F, Hricak H. Cryptorchidism: strategies in detection. *Eur Radiol* 1999; 9: 336-43. [\[CrossRef\]](#)
4. Woodward PJ. Case 70: seminoma in an undescended testis. *Radiology* 2004; 231: 388-92. [\[CrossRef\]](#)
5. Kontos S, Doumanis G, Karagianni M, Politis V, Simaioforidis V, Kachrilas S, et al. Burned-out testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 8705. [\[CrossRef\]](#)
6. Curigliano G, Magni E, Renne G, De Cobelli O, Rescigno M, Torrissi R, et al. "Burned out" phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma. *Acta Oncol* 2006; 45: 335-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Lehmann D, Müller H. Analysis of the autoimmune response in an 'in situ' carcinoma of the testis. *Int J Androl* 1987; 10: 163-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Balalaa N, Selman M, Hassen W. Burned-out testicular tumor: a case report. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 12-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, Shao L, Lowe LH. Imaging of pediatric pelvic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 729-48. [\[CrossRef\]](#)
10. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW, Rahman W. Autonomous histopathological regression of primary tumours associated with specific immune responses to cancer antigens. *J Pathol* 2003; 200: 383-95. [\[CrossRef\]](#)

**Cite this article as:** Bakkal Ü, Onur MR, Saraç M, Tartar T, Konaş O, Kazez A. A Rare Cause of Intraabdominal Mass in Childhood: Burned-Out Tumor of Undescended Testis. *Istanbul Med J* 2018; 19 (3): 273-6.