

# Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

## Derlemeler / Reviews

Mikropeniste Falloplasti ve Penil Protez  
*Phalloplasty and Prosthesis for Micropenis*  
Murat Dinçer ve ark.; İstanbul, Türkiye

Neonatolojide Selektif Metabolik Tarama  
*Selective Metabolic Screening in Neonatology*  
Hasan Sinan Uslu ve ark.; İstanbul, Türkiye

## Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Elderly Diabetics under Intensive Insulin Therapy  
*Yoğun İnsülin Tedavisi Yaşlı Diyabetikler*  
Ümit Karabulut et al.; İstanbul, Turkey

HbA1c Ölçümünde Yöntem Karşılaştırması  
*Comparing the HbA1c Assay Methods*  
Buket Kın Tekçe ve ark.; Bolu, Türkiye

Ejaculation Frequency  
*Ejakülasyon Sıklığı*  
Mehmet Karabakan et al.; Erzincan, İzmir, Ankara, Turkey

Correlation between the FLL and CRL  
*BPM ile FKU Arasındaki Korelasyon*  
Erzat Toprak et al.; Konya, Kars, Ankara, Turkey

Yoğun Bakımda Efüzyon Değerlendirilmesi  
*Evaluation of Effusion in Intensive Care Unit*  
Denizhan Dizdar ve ark.; İstanbul, Türkiye

Reflux Finding Score and Reflux Symptom Index  
*Reflü Bulgu Skoru ve Reflü Semptom İndeksi*  
Nermin Erdaş Karakaya et al.; Van, İstanbul, Ankara, Tekirdağ, Turkey

VOLUME:5 ISSUE:2 AUGUST 2015

G.O.P. TAKSİM EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL



# Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

## Sahibi / Owner

**Atilla Sancar Parmaksızoğlu**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

## Baş Editör ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Editor in Chief and Responsible Manager

**Barış Nuhoğlu**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

## Editörler / Editors

**M.B. Can Balcı**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Ömer N. Develioğlu**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Otolaryngology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Okan Demiray**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of General Surgery, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Seda Geylani Güleç**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Ufuk Özkaya**

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*



**Yayıncı / Publisher**  
İbrahim KARA

**Yayın Yönetmeni / Publication Director**  
Ali ŞAHİN

**Yayın Yönetmeni Yardımcısı / Deputy Publication Director**  
Gökhan ÇİMEN

**Yayın Koordinatörleri / Publication Coordinators**

Esra GÖRGÜLÜ  
Ebru MUTLU  
Betül ÇİMEN  
Saniye İNGİN  
Nihan GÜLTAN  
İrem Naz GÜVEL  
Dişad GÜNEY

**Mali ve İdari İşler Direktörü / Financial and Administrative Director**  
Veysel KARA

**Proje Koordinatörleri / Project Coordinators**

Hakan ERTEEN  
Zeynep YAKIŞIRER

**Grafik Departmanı / Graphics Department**

Ünal ÖZER  
Neslihan YAMAN  
Kübra ÇOLAK

**İletişim / Contact:**

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

Yayın Türü: Yerel Süreli

Basım Tarihi: Ağustos 2015

Basım Yeri: ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti., Litros Yolu  
2. Matbaacılar S. E Blok No: (ZE2) 1. Kat Topkapı, İstanbul  
Telefon: +90 212 567 12 42

## Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

### Fisun Akdeniz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
*Department of Psychology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey*

### İbrahim Özkan Akıncı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Esen K. Akpek

Johns Hopkins Üniversitesi, Wilmer Göz Enstitüsü, Baltimore, ABD  
*Wilmer Eye Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA*

### Ali Akyüz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### A. Cemal Aygıt

Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kemerburgaz University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### M. Derya Balbay

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, Memorial Şişli Hospital, Istanbul, Turkey*

### Hakan Bingöl

Başkent Üniversitesi Tıp Merkezi, Kardiyovasküler Kliniği, Konya, Türkiye  
*Department of Cardiovascular, Başkent University Medical Research Center, Konya, Turkey*

### Canan Aykut Bingöl

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Neurology, Yeditepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, Acıbadem University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Murat Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
*Department of Obstetrics and Gynaecology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars, Turkey*

### Dursun Buğra

Özel Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Private American Hospital, Istanbul, Turkey*

### Arif Atahan Çağatay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Infection, Istanbul University Medical Faculty Hospital, Istanbul, Turkey*

### İlyas Çapoğlu

Erzincan Üniversitesi Rektörü, Erzincan, Türkiye  
*Rector of Erzincan University, Erzincan, Turkey*

### Fehmi Çelebi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye  
*Department of General Surgery, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey*

### İsmail Çepni

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Obstetrics and Gynaecology, Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Ferda Çiftçi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Eye Diseases, Yeditepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### M. Onur Demirkol

Koç Üniversitesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Koç University, Istanbul, Turkey*

### Ali İhsan Dokucu

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatric Surgery, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

### Hayati Durmaz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Ela Erdem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatric Pulmonology, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

### Vedat Erentuğ

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiovascular Surgery, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Istanbul, Turkey*

### Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
*Department of Cardiology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey*

### Ramon Franco

Massachusetts Göz ve Kulak Hastanesi, Laringoloji Kliniği, Boston, ABD  
*Department of Laryngology, Massachusetts Eye and Ear Hospital, Boston, USA*

### Cankon Germiyanoglu

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
*Department of Urology, 19 Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey*

### Nevriye Gönüllü

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Medical Microbiology, Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

## Abdulaziz Gül

Elazığ Özel Hayat Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Elazığ, Türkiye  
*Department of Pediatrics, Elazığ Private Hospital, Elazığ, Turkey*

## H. Canan Hasanoğlu

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
Ankara, Türkiye  
*Clinic of Chest Diseases, Atatürk Training and Research Hospital,  
Ankara, Turkey*

## Cüneyt Hoşçoşkun

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
*Department of General Surgery, Ege University Faculty of Medicine,  
İzmir, Turkey*

## Ferruh Kemal İşman

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Biochemistry, Göztepe Training and Research Hospital,  
İstanbul, Turkey*

## Tunaya Kalkan

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Biophysics, Istanbul University Faculty of  
Medicine, Istanbul, Turkey*

## Ayhan Kılıç

Radius Ortopedi Merkezi İstanbul, Türkiye  
*Radius Orthopedics Center, Istanbul, Turkey*

## Mine Kucur

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Medical Biochemistry, Istanbul University  
Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey*

## Reyhan Diz Küçükaya

Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji ve İç Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Hematology and Internal Diseases, Florence Nightingale  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Metin Küçükaya

Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Florence Nightingale  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Asiye Nuhoğlu

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji  
Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Ayşe Emel Önal

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
*Department of Public Health, Istanbul University Faculty of  
Medicine, Istanbul, Turkey*

## Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul University  
Medical Faculty Hospital, Istanbul, Turkey*

## Türker Özkan

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, El Cerrahisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Hand Surgery, Istanbul University Faculty of  
Medicine, Istanbul, Turkey*

## Cengiz Pata

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Gastroenterology, Yeditepe University Hospital, Istanbul, Türkiye*

## H. Soner Tatlıdede

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi  
Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Plastic Surgery, Şişli Hamidiye Etfal Training and  
Research Hospital, Istanbul, Turkey*

## Aylin Tekeş

Johns Hopkins Hospital, Pediatrik Radyoloji Kliniği, Baltimore, ABD  
*Clinic of Pediatric Radiology, Johns Hopkins Hospital,  
Baltimore, USA*

## Ralph P. Tufano

Johns Hopkins Üniversitesi, Otolarengoloji-Baş ve Boyun  
Cerrahisi, Baltimore, ABD  
*Professor of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns  
Hopkins Hospital, Baltimore, USA*

## Uğur Türe

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir  
Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neurosurgeon, Yeditepe University Medical Faculty  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Sinan Uslu

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji  
Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Nafiye Urgancı

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği,  
Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Şişli Hamidiye  
Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

## Orhan Yılmaz

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etlik Kulak  
Burun Boğaz Polikliniği, Ankara, Türkiye  
*Polyclinic of Etlik Otolaryngology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training  
and Research Hospital, Ankara, Turkey*

## Ayşe Ayça Vitrinel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Yeditepe University Medical Faculty Hospital,  
Istanbul, Turkey*

## Birol Özkan

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiology, Kartal Koşuyolu Training and Research  
Hospital, Istanbul, Turkey*

## Gürsel Soybir

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim  
Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
*Department of General Surgery, Namik Kemal University Faculty  
of Medicine, Tekirdağ, Turkey*

## Amaç ve Kapsam

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, yayın dili Türkçe-İngilizce olan, açık erişimli, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik prosedürlerine bağlı olarak yayın yapan uluslararası bir dergidir. Dergide deneysel ve klinik tıp alanlarında yapılan araştırmalar, vaka sunumları, güncel konularla ilgili derlemeler, editöre mektuplar ve tıp eğitimiyle ilgili yazılar yayınlanır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin finansmanı G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlanmaktadır.

JAREM'in hedefi, uluslararası düzeyde ve güncel konulu araştırmaları yayınlamaktır. Ayrıca derlemeler, editöryel yorumlar, vaka sunumları ve görüntüler de dergide basılır. Okuyucu ve yazar hedef kitlesi eğitimciler, akademisyenler, araştırmacılar, uzmanlar ve pratisyenler olan derginin tüm yayın süreçleri ve prosedürleri ICMJE, WAME ve COPE standartları çerçevesinde yürütülmektedir. JAREM, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL ve ProQuest veri tabanlarında indekslenmektedir.

### Abonelik / İzinler / Reklam

Dergide basılan yazıların tam metinlerine [www.jarem.org](http://www.jarem.org) adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Basılı nüshaya abone olmak isteyenler; telif haklarıyla ilgili izinler ve ilanlar için Editör ofisine müracaat edilmelidir.

### Editör Ofisi

Editör: Barış Nuhoğlu

Adres: Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Üroloji Kliniği, Taksim-İstanbul

Telefon: +90 212 252 43 00/1515

E-posta: [drbnuhoglu@gmail.com](mailto:drbnuhoglu@gmail.com)

### Yayıncı

AVES-İbrahim Kara

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi sayfasına derginin basılı versiyonundan ve [www.jarem.org](http://www.jarem.org) internet sayfasından ulaşılabilir.

### İçerik Sorumluluk Reddi

JAREM'de yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergi asitsiz kağıda basılmaktadır.



JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

## Aims and Scope

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM) is an open access international journal published in both Turkish and English and complies with independent and unbiased double-blind reviewing procedures. The journal publishes researches in the fields of experimental and clinical medicine, case reports, reviews on recent topics, letters to the editor, and other manuscripts on medical education. The journal is published three times per year; in April, August, and December. The journal is funded by G.O.P. Taksim Training and Research Hospital.

The aim of JAREM is to publish researches on recent topics at an international level. Moreover, reviews, editor's note, case reports and images are also published in the journal. The target audience of readers and authors is composed of educators, academics, researchers, specialists and general practitioners, and all publication process and procedures comply with the standards of ICMJE, WAME and COPE. JAREM is indexed in TÜBİTAK ULAKBİM TR Index, EBSCO, CINAHL and ProQuest databases.

### Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text copies of the printed manuscripts are available online at [www.jarem.org](http://www.jarem.org). For subscription to the printed copy, applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

### Editorial Office

Editor: Barış Nuhoğlu

Address: Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Üroloji Kliniği, Taksim-İstanbul

Phone: +90 (212) 252 43 00 (Ext: 1515)

E-mail: [drbnuhoglu@gmail.com](mailto:drbnuhoglu@gmail.com)

### Publisher

AVES-İbrahim Kara

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)

### Instructions for Authors

Instructions for Authors page is available in the printed version or can be accessed at [www.jarem.org](http://www.jarem.org).

### Material Disclaimer

Published content of JAREM is in authors' own responsibility. G.O.P. Taksim Training and Research Hospital, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

The journal is printed on acid-free paper.

## Yazarlara Bilgi

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, çift-kör hakemli, açık erişimli bir dergi olarak, tıp alanında yapılan deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları; mezuniyet sonrası eğitim, olgu sunumları, tıp tarihi, yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayımlar. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, yurt içi ve yurtdışında konusunda uzman olan dış bağımsız kişilerden seçilir. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır.

Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun etik komisyon raporu gerekmektedir. (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html))

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve oranlarını ve ilgili sorumluluklarını; ayrıca çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imzaları ile yayına katılmalıdırlar. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu)

Makalelerin formatı *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2014 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)* kuralına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirim kılavuzlarına göre düzenlenmelidir: randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal değerli çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE, randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND.

Orijinal Araştırma, hatta bazı Olgu Sunumları için genel etik kurallar çerçevesinde yayının yapıldığı kurumun yetkililerinin hazırladığı etik kurul onayı ya da eşdeğeri bir kabul yazısının sunulması şarttır. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğunda olup, Editör ve yardımcıların kaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yazıların, durumu açıklanmak koşulu ile kabul edilebilir.

İşlemleri yürütülüp karar aşamasına yaklaşmış olan yazıların, makul bir neden olmadan geri çekilme talebi "ret" kapsamına girmektedir. Yayına kabul edilen yazılar için birinci yazı, Türkçe ve İngilizce açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin Editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır. Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; atıf alabilme olasılığı, orijinal ve bilimsel akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

### Genel Kurallar

Yazılar sadece derginin çevrimiçi makale kabul sistemi [www.jarem.org](http://www.jarem.org) üzerinden gönderilebilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler dışında geriye gönderilmez. Tüm yazılar, Editör başta olmak üzere, Editör danışmanı ve yardımcıları, istatistik danışmanları ve en az iki hakem tarafından incelenir. Yazı konusunun en önde gelen otorü olan, fakat çalışmanın dışında olup yazarlarla ve kurumları ile ilişkisi-bilgisi olmayan üç kişinin ilk yazar tarafından hakem olarak önerilmesi dergi için çok önemlidir.

Editör, hakemlere yazıyı göndermeden önce aşağıda bildirilen biçimsel kurallara uygunluğunu araştırır. Düzeltmeler orijinal metinde değil, düzeltilmesi istenen bölümlerle kısıtlı olmalıdır. Yazılar gönderilmeden önce yazım ve çizim hatalarından tam olarak arındırılmalıdır.

Yazım Kurallarına uygun hazırlanmayan makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

### Araştırma Yazıları

**1. Özgün Araştırmalar:** Yazının tamamı 5000 kelimeyi geçmemeli ve yalnızca anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir.

**1.1 Kapak sayfası:** Birinci sayfadır ve ayrı MS Word dosyası olarak düzenlenir. Yazarların tam ve açık isimleri, son aldıkları akademik unvanlar ile 50 karakteri geçmeyecek şekilde yazının başlığı yazılır. Yazarların ilgili oldukları kurum, bölüm ve şehir sıra ile bildirilmelidir. Birden fazla yerde yapılan çalışmalar sembollerle açıklanır. Bu sayfanın altına yazı yazmaya yetkili ve düzeltmeleri yapacak yazarın açık adı, posta ve e-posta adresi, telefon ve faks numaraları yazılır. Ayrıca çalışma bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edildi ya da özeti yayınlandı ise açıklaması yapılır.

**1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet:** Özetler 250 kelimeyi aşmayacak şekilde çalışmanın amacını, tipini, çalışmadaki ana bulguları ve kısaca çalışmanın sonucunu içermelidir. Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir. NLM MESH terimleri ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümü özetin altında verilmelidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

**1.3 Metin:** Makale Başlığı, Giriş, Yöntemler (alt başlıklı), Bulgular, Tartışma, Çalışma kısıtlamaları ile Sonuçlar ve Kaynaklar kısımlarını içermelidir. Metnin özellikle yöntemler, bulgular ve tartışma kısmının alt başlıklara bölünmesi yararlı olabilir. Metin toplam 5000 kelimeyi geçmemeli ve Times New Roman yazım stili ile 12 puntoda yazılmalıdır. En son bölüme teşekkür yazılacak ise, ciddi bilimsel katkı dışında araştırmanın yürütülmesine önemli katkıda bulunanlarla, yazının son şeklinin verilmesine yardım edenler yazılır. Bu bilginin e-posta ile gönderilmesi gerekir veya ayrı MS Word dosyasında "Teşekkür Notu" olarak sisteme yüklenir.

**1.4 İstatistiksel Analiz:** Tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman verilerin ortalama±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25'inci ve 75'inci persantiller) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR, relative risk), olasılık (OR, odds ratio) ve tehlike (HR, hazard ratio) oranları güven aralıkları (confidence intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

**1.5 Kaynaklar:** Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve ayrı sayfada yazılır. Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, "baskıda gibi" ulaşılmayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski özetler kaynakçaya alınmaz; alınanlar parantezde (abstr.) şeklinde verilir. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

### Dergiler

Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus/Medline/PubMed listesine göre yapılır (dergilerin kısaltmaları için NLM tarafından her yıl yayınlanan MEDLINE dergilerin listesine <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresinden ulaşılabilir). Altı ve daha yazarlı makalelerde tüm isimler yazılır. Yedi ve fazla yazarlı olanlarda ilk altı isim yazılır ve "et al." ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, yıl, cilt ve sayfa numaraları sıralanır.

**Örnek:** Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.



## Kitaplar

Kitap içinde bölüm: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak Editör (ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan makale: Bengissou 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.

Bilimsel veya teknik rapor: 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.

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

## Elektronik formatta makale

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>.

**1.6 Şekiller, Tablolar ve Resimler:** Şekil ve resimler, hasta, doktor ve kurum isimleri gözükmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Metinden ayrı olarak, metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılarak verilir. Başlık ve alt yazılar ayrı bir sayfada sunulur. Grafiklerde yeteri kalınlıkta çizgi kullanılır. Böylece gerekli küçültmelerde kayıplar en aza iner. Genişlikler en fazla 9 ya da 18 cm. olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması faydalı olacaktır. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda alfabetik sıra ile mutlaka açıklanmalıdır. Tablo ve Şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılması da Roma rakamları kullanılmamalıdır. Metin, Tablo ve Şekillerde kullanılan ondalık sayılar Türkçe metinlerde virgül İngilizce metinlerde ise nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirmek amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

## Video Görüntüleri

Olgu Sunumları ve Özgün Görüntüler'de yer alan resimlere ek olarak video/hareketli görüntüler ve ekstra imaj/statik görüntüler aşağıdaki teknik özelliklerde gönderildiği takdirde web sayfamızda yayınlanacaktır.

1. İmaj/statik görüntü formatında sunular: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video/hareketli görüntü formatında sunular: MPEG, VMF.
3. Dosya boyutu maksimum 2 MB olmalıdır.
4. Resimlerde ve özellikle video görüntülerinde doktor, kurum, şehir ve hasta tanımlamaları tümü ile silinerek gönderilmelidir.

Makalenizde yer alan tablolar, şekiller ve resimler için orijinal oldukları ayrıca bildirilmelidir. Orijinali dışında ve başka kaynaktan alındıklarında mutlaka alınan kaynağa atıfta bulunmalı ve alınan kaynağın "hardcopy" veya elektronik formatta versiyonları Telif Hakkı sahibinden (yayınevi, dergi veya yazar) alınan izinler ile birlikte Baş Editör ofisine sunulmalıdır. Kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar tüm makale türleri için geçerlidir.

## Özel Bölümler

**2. Derlemeler:** Editör ofisinin kararıyla davetli yazarlar tarafından hazırlanabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için son vardığı düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve ileride yapılacak çalışmalara yön belirleyen düzeyde olmalıdır. Yazarının konusunda otorite olması ve atıfta bulunulmuş yazılarının olması gerekir.

**Bölümsüz özet:** Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özetin altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

**3. Editöryel Yorum:** Dergide çıkan bir araştırmanın o konunun otorite veya iyi değerlendirme yapan hakem tarafından kısaca değerlendirilmesi amacı güder. Sonunda; klinik anlam ve kısa özet bulunur.

**4. Olgu Sunumları:** Otorite de çok nadir görülen, tanı ve tedavide güçlük gösteren ya da uygulamada genellikle gözden kaçtığı anlaşılan, yeni bir yöntem öneren, textbook'larda olmayan bilgileri içeren çok ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu özelliklere sahip olgular sınırlı sayıda basılmaktadır. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Kaynak sayısı 10, içerik ise 700 kelime ile sınırlıdır. Özeti bulunmamakla birlikte İngilizce başlık içerir. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır.

**5. Bilimsel Mektup:** Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildiri niteliğinde olan yazılar bilimsel mektup olarak yayına kabul edilir. Bilimsel mektuplar içerik olarak alt başlıksız olup toplam 900 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10, tablo ve resim sayısı ise 2 ile sınırlı olmalıdır.

**6. Editöre Mektuplar:** Derginin temel yayın amaçlarından birini oluşturmaktadır. Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yapısını ya da noksanını tartışır. Yazarlar, yayınlanan makaleler hakkında yorum içeren mektuplar dışında da okurlarımızın ilgi alanlarına giren konular veya özellikle eğitici vakalar hakkında da Editöre Mektup formatında yorumlarını sunabilirler. Kaynak sayısı 5, metin ise 500 kelimeyi geçmemelidir, alt başlıkları bulunmaz.

**7. Eğitim:** Son yıllarda araştırma sonuçları ile kesinleşen, akademik düzeydeki eğitimde yerini alan ve klinik uygulamada yer bulan bilgiler ayrıntıları ile sunulur.

**Bölümsüz özet:** Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özetin altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

**8. Özgün Görüntü:** Klinik bilime dayalı önemli bulguları yansıtan, hastalıkların temel mekanizmalarına ışık tutan, anormallikleri vurgulayan veya yeni tedavi yöntemlerini aydınlatan çarpıcı ve nadir görüntüler yayına kabul edilir. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Başlığı ile beraber tanımlayıcı metin ve resim alt yazıları (kaynaksız) toplam 250 kelimeyi geçmemelidir.

**9. Tarihten Notlar:** Türkiye için özellikle tıp tarihindeki önemli olayları açıklayan, hastalıkların tanı ve tedavisinin tarihi ile ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran makalelerdir. Yeni tarihsel bulgular konu ile ilgili uygun araştırma çalışmalarının sonucu olmalıdır. Tarihten notların içeriği altbaşlıksız olmalıdır ve metin 900 kelime kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

**10. Yayın Etiği:** Derginin bu bölümünde yayın etiği ile ilgili aktüel bilgi ve yorumlara yer veren makaleler ve etik ihlali vakaları yayınlanır. Metin 900, kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.



## Instructions to Authors

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM), as an open access journal with double-blind reviewing process, publishes experimental, basic and original researches conducted in the field of medical sciences; post-graduate training reports, case reports, and articles on history of medicine, and publication and research ethics. Reviewers whom opinions are of priority in the decision of approval are selected by the editors among independent local and international individuals that have specialized on their respective fields. The journal is published three times per year; in April, August and December.

An approval of research protocols by an ethical committee in accordance with international agreements (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) is required for experimental, clinical and drug studies.

All submissions must be accompanied by a signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors and a statement declaring the absence of conflict of interests. Any institution, organization, pharmaceutical or medical company providing any financial or material support, in whole or in part, must be disclosed in a footnote (ICMJE Disclosure Form for Potential Conflict of Interest(s)).

Manuscript format must comply with the *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2014 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

The presentation of Original Researches and Reviews must be designed in accordance with trial reporting guidelines: randomized study-CONSORT, observational study-STROBE, study on diagnostic accuracy-STAR, systematic reviews and meta-analysis PRISMA, animal experimental studies-ARRIVE, non-randomized behavioural and public health intervention studies-TREND.

An approval of ethic committee or an equivalent acceptance letter prepared by the officials of the institution in accordance with general ethics is mandatory for Original Research and even for some of the Case Reports. The concept and suggestions presented in the manuscript are the sole responsibility of the authors and do not reflect the opinions of Editor and his/her associates.

Manuscripts sent for publication must not have been previously published elsewhere. Abstracts that have been previously presented in scientific congresses and not exceeding 200 words can be accepted providing the explanation of the condition.

Withdrawal requests without a reasonable cause for papers approaching decision process are "rejected". First author of the manuscripts accepted for publication agrees that corrections both in English and Turkish versions are to be made by the Editors on condition that this will not cause a major change in the document.

Citation potential, being original and having high scientific and academic value are prerequisite for the acceptance of manuscripts for publication.

### General Terms

Manuscripts can only be submitted through online manuscript submission system at [www.jarem.org](http://www.jarem.org). Rejected manuscripts are not returned to authors except artistic pictures. All papers are reviewed by Editor being in the first place, Editor Consultant and associates, statistical consultants and by at least two reviewers. It is particularly important for the journal that first author suggests three individuals as reviewers who are reputable on the subject and who are not related to and unaware of the authors and their institutions.

Editor decides whether the paper conforms to the style stated below before sending the manuscript to the reviewers. Corrections must not be made on original text and must be restricted with the sections requested for revision. Any spelling or drawing errors must be corrected before sending the manuscript to the reviewers.

Articles not conforming to the instructions will not be taken into consideration.

### Research Articles

**1. Original Research:** Full text of the paper should not exceed 5000 words and should include tables and graphs in sufficient number and content to allow understanding. Number of references being less than 50 is sufficient for plausibility.

**1.1 Title page:** It is the first page of the manuscript and prepared separately as MS Word document. It must include full names of the authors; highest academic degrees and the title of the article not exceeding 50 characters. Affiliations of the authors, departments and city names must be stated in order. Studies conducted in more than one centre must be marked with symbols. Full name, postal and e-mail addresses, phone and fax numbers of the author responsible for correspondence and corrections must be stated at the bottom of this page. It must be also explained if the study was previously presented in a scientific congress in accordance with aforementioned terms or if the abstract was published.

**1.2 Structured abstract for original research article:** The abstracts should contain the objective of the study, its type, the results, in sum, conclusion of the study without exceeding 250 word limit.

Abstracts must be structured as to include subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion.

At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms should be included following abstract (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

**1.3 Text:** The text must include; Title, Introduction, Methods (with subheadings), Results, Discussion, Limitations of the study, Conclusion, and References. It may be useful to divide methods, results and discussion sections into subheadings. The text must not exceed 5000 words and should be written in Times New Roman, 12 point font. If acknowledgements will be included at the end of the manuscript, those contributed to the conduction of the study or assisted in finalizing the document are mentioned apart from those having substantial scientific contribution. This information must be sent by e-mail or uploaded to the system in a separate MS Word document with the name of "Acknowledgements".

**1.4 Statistical Analysis:** Analysis must be performed in accordance with statistical data reporting rules in medical journals (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Software used in statistical analysis must be stated. If parametric tests are used for the comparison of continuous variables, data must be presented as mean±standard deviation. For non-parametric tests, Median (Minimum-Maximum) or Median (25th and 75th percentile) values must be indicated. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supplemented with confidence intervals (CI) and p values.

**1.5 References:** Are numbered consecutively in the order cited in the text and are typed in a separate page. Inaccessible references such as personal information, unpublished data, "in press" are not typed in the references section but cited in parenthesis within the text. Abstracts published two years ago are not included in references; if included, they must be written as (abstr.) in parenthesis. Authors are responsible for the accuracy of the references.

### Journals

Journal names must be abbreviated according to the list of Index Medicus/Medline/PubMed (the list of MEDLINE journals and their abbreviations published annually by NLM can be accessed at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). All author names are listed for articles having less than 6 authors. If the article contains 7 or more authors, names of the first 6 authors are written and followed by "et al.". Names of the authors are followed by the title of the manuscript, year, volume and page numbers.

**Example:** Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

**Books**

Section in a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Book with single author: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

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

Article presented at a meeting: 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.

**Manuscript 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>.

**1.6 Figures, Tables and Pictures:** Figures and images must be prepared as not to include names of the patient, doctor and the institution. They must be provided separately from the document and numbered according to their sequence within the text. Legends and footnotes are typed in a separate page. The drawings in the graphs must be in sufficient thickness. Therefore, loss of detail will be minimal while zooming out. The width should be maximum 9 or 18 cm. It may be useful if the drawings are made by professionals. Grey colour should not be used. Abbreviations must be defined below in alphabetical order. Roman numbers should not be used in Tables and Figure Captions and in the citation of the tables within the text. Decimal numbers in the text, Tables and Figures must be given with a point. The tables should be prepared to make the text more explanatory and understandable and should not repeat the text.

**Video Images**

In addition to images in the Case Reports and Original Images; video images/motion pictures, extra images/static images will be published at our website if they comply with the following technical requirements.

1. Presentations in image/static image format: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video images/motion pictures: MPEG, VMF.
3. File size must be maximum 2 MB.
4. Names of doctor, institution, city, and patient and descriptions in the images and particularly in video images must be deleted before sending.

Originality of the tables, figures and images in your manuscript must be stated. If a material is used from another source, either the original source or a source citing the original one, the source must be cited; hardcopy or electronic versions must be obtained from Copyright owner (publication house, journal or author) and presented to the Editor in Chief with the permissions. Terms relevant to the references, figures and tables are applicable to all types of articles

**Specific Sections**

**2. Reviews:** Can be prepared by the invited authors upon decision of the Editorial Office. An information or a subject must explain, discuss, and evaluate the latest level that has been reached and must be at a particular degree directing the future studies in order to be used in clinic. The author must have a high reputation in his/her field and must have published manuscripts that have been cited.

**Unstructured abstract:** Word counts determined for research articles are also applicable herein but they will be unstructured. At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. They are limited to 5000 words and 50 references.

**3. Editorial Note:** The purpose of editorial note is to make brief evaluation of the published research by reputable authors on that particular field or by reputable reviewers. Clinical significance and short summary is included at the end of the text.

**4. Case Reports:** Intriguing and informative case reports including very rare conditions even for other authors or those representing challenges in the diagnosis and treatment or overlooked conditions in practice or those offering new therapies, involving information that are not even present in the textbooks can be published in the journal. Such case reports are published in limited numbers. Those containing video images have higher chance of publication. Number of references is limited to 10 and the text is limited to 700 words. Includes an English title but does not include an abstract. Case report contains the sub-headings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion.

**5. Scientific Letter:** Manuscripts that aim to announce scientific discoveries and data or preliminary reports that are of clinical significance are accepted for publication as scientific letter. Scientific letters do not contain subheadings and should not exceed 900 words. Number of references should be limited to 10 and the number of tables and figures should be limited to 2.

**6. Letters to the Editor:** Are one of the major aims of publication of the journal. The significance of a published manuscript or overlooked or missed aspects are discussed. Apart from letters commenting on the published manuscripts, authors can present their comments on subjects attracting the readers' interest or on educational cases in the form of Letters to the Editor. Number of references should not exceed 5 and the text should be limited to 500 words; the text does not contain subheadings.

**7. Education:** Scientific knowledge that has been proved with the results latest research, that set out in academic training, and that taken a place in clinical practice is presented in details.

Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable for this section; but this will be unstructured. At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. The text should be limited to 5000 words and number of references is limited to 50.

**8. Original Images:** Striking and rare images reflecting important findings in clinical sciences, shedding light on basic mechanisms of the diseases, emphasizing the abnormalities or revealing new treatment methods are accepted for publication. Those containing video images have higher chance of publication. Figure caption, legends, and footnotes (without reference) should not exceed 250 words.

**9. Historical Notes:** Historical notes are the articles that enlighten important events in the history of medicine and elucidate new information on the historical progress of the diagnosis and treatment of diseases. New historical discoveries must be the results of appropriate researches conducted on the subject. The content of historical notes should not contain subheadings and be limited to 900 words and 10 references.

**10. Publication Ethics:** Articles providing contemporary information and comments on publication ethics and cases of violation of ethics are published in this section of the journal. The text is limited to 900 words and the number of references is limited to 10.

## İçindekiler / Contents

### Derlemeler / Reviews

- 35 Mikropeniste Falloplasti ve Penil Protez İmplantasyonu  
*Phalloplasty and Penile Prosthesis Implantation for Micropenis*  
Murat Dinçer, Özkan Onuk; İstanbul, Türkiye

- 39 Neonatoloji Perspektifinden Selektif Metabolik Tarama Testleri  
*Selective Metabolic Screening from a Neonatology Perspective*  
Hasan Sinan Uslu, Adil Umut Zübarioğlu; İstanbul, Türkiye

### Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 47 Evaluation of Cognitive Functions and Daily Living Activities of Elderly Diabetics under Intensive Insulin Therapy  
*Yoğun İnsülin Tedavisi Alan Yaşlılarda Bilişsel Fonksiyonların ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi*  
Ümit Karabulut, Okcan Basat, Sema Uçak Basat; İstanbul, Turkey

- 52 HbA1c Ölçümünde Architect C 8000 ile MQ-2000PT Sonuçlarının Karşılaştırılması  
*Comparing the HbA1c Assay Results of Architect C 8000 and MQ-2000PT*  
Buket Kin Tekçe, Hikmet Tekçe, Gülali Aktaş, Mehmet Tosun; Bolu, Türkiye

- 56 The Effect of Ejaculation Frequency on Serum Prostate-Specific Antigen Level  
*Ejakülasyon Sıklığının Serum Prostat Spesifik Antijen Düzeyine Etkisi*  
Mehmet Karabakan, Serkan Akdemir, Alp Özgür Akdemir, Çetin Volkan Öztekin, Özer Güzel, Cevdet Serkan Gökkaya, Mesut Çetinkaya; Erzincan, İzmir, Ankara, Turkey

- 60 Correlation between the Fetal Liver Length and Crown-Rump Length during the First Trimester Screening  
*Birinci Trimester Taraması Sırasında Baş-Popo Mesafesi ile Fetal Karaciğer Uzunluğu Arasındaki Korelasyon*  
Erzat Toprak, Murat Bozkurt, Yetkin Karasu; Erzincan, Konya, Kars, Ankara, Turkey

- 64 Yoğun Bakımda Takip Edilen Uzun Entübasyonlu Hastalarda Orta Kulakta Efüzyon Sıklığının ve Efüzyon Gelişmesinde Rol Oynayan Etkenlerin Değerlendirilmesi  
*Evaluation of Prevalence and Factors Affecting the Development of Middle Ear Effusion in Patients with Prolonged Intubation in Intensive Care Unit*  
Denizhan Dizdar, Mehmet Emre Dinç, Seçkin Ulusoy, Abdullah Dalğış, Mehmet Özgür Avinçsal, Cengiz Yumru, Murat Topak; İstanbul, Türkiye

- 68 The Reflux Finding Score: Reliability and Correlation to the Reflux Symptom Index  
*Reflü Bulgu Skoru: Güvenilirlik ve Reflü Semptom Endeksi ile Korelasyonu*  
Nermin Erdaş Karakaya, Sevtap Akbulut, Hande Altıntaş, Mehmet Gökhan Demir, Necdet Demir, Derya Berk; Van, İstanbul, Ankara, Tekirdağ, Turkey

### Olgu Sunumları / Case Reports

- 75 Nöroblastom Tanılı Hastada Kateter İlişkili *Bacillus Cereus* Bakteriyemisi  
*Bacillus Cereus Catheter-Related Bacteremia in a Patient Diagnosed with Neuroblastoma*  
Fatma Köksal Çakırlar, Nevriye Gönüllü, Şule Çelik, Zafer Habip, Gülen Tüysüz, Nuri Kiraz; İstanbul, Türkiye

- 78 Tiroide Metastaz Yapmış Böbrek Hücreli Kanser  
*Metastasis of Renal Cell Carcinoma into the Thyroid Gland*  
Murat Dinçer, Selvi Dinçer, Aliseydi Bozkurt, Engin Kandıralı, Atilla Semerciöz; İstanbul, Erzincan, Türkiye

- 80 Safra Yollarının Nadir Görülen Anatomik Varyasyonu: Çift Duktus Sistikus, Çift Sistik Arter  
*Rare Observed Anatomical Variations of the Hepatobiliary System: Double Cystic Duct and Double Cystic Artery*  
Hüseyin Eken, Sercan Büyükkıncak, Hamza Çınar, Koray Topgöl; Erzincan, Trabzon, Ordu, İstanbul, Türkiye

- 83 A Sigmoid-Urachal-Cutaneous Fistula after Acute Diverticulitis  
*Akut Divertikülit Sonrası Gelişen Sigmoido-Urako-Kutan Fistül*  
Can Balci, Doğan Gönüllü, Mehmet Lari Gedik, İsmet Hazar, Elife Kimiloğlu, Ferda Nihat Köksoy; İstanbul, Turkey



# Mikropeniste Falloplasti ve Penil Protez İmplantasyonu

## Phalloplasty and Penile Prosthesis Implantation for Micropenis

Murat Dinçer<sup>1</sup>, Özkan Onuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Penis küçüklüğü şikayeti tüm toplumlarda tarih öncesi dönemden bu yana erkeklerin önemli bir kısmında tartışılmaktadır. Erkekler veya çocuk yaşlarda ebeveynler çoğunlukla kendi koydukları mikropenis tanısıyla doktorlara başvurmaktadır. Bu olası tanı ebeveynlerde ciddi anksiyeteye neden olmaktadır. Oysa tanı iyi yapılmış bir ürogenital muayene ve penis boyunun ölçülmesiyle basitçe saptanmaktadır. Penis boyunun uygun ölçülerde olup olmadığını tespit etmek, endişeleri gidermek ve uygun olmayan hastayı gelecekte geçireceği bir cerrahi işlemde koruyabilir. Mikropenis hastalarının cerrahi tedavisinde son yıllarda oldukça yaygın şekilde değişik doku flepleri kullanılmaktadır. Günümüzde mikrocerrahideki gelişmelere paralel olarak duyu sinirleri içeren serbest doku flepleri kullanılmaya başlanmıştır. Doku flep uygulamaları sonrası ereksiyon sağlamak için protez implantasyonları en iyi çözüm olarak ortaya çıkmaktadır. Fakat erektil disfonksiyon nedeni ile yapılan penil protez uygulamalarından önemli farklılıkları vardır. Protez implantasyonu uygulaması için mutlaka fallusda duyu gelişimi beklenmeli ve 3 parçalı şişirilebilir protezler tercih edilmelidir. Günümüzde yapılan başarılı operasyonlar ile yeterli hasta memnuniyeti sağlanmasına rağmen falloplasti uygulanan hastalara özgü ereksiyon elde etmek için araştırmalar devam etmektedir. (JAREM 2015; 5: 35-8)

**Anahtar Sözcükler:** Mikropenis, falloplasti, penil protez

### ABSTRACT

Since pre-historical times, small penis has been a major topic of discussion among males. Adult males and parents of small children consult physicians with a self-diagnosis of micropenis. This potential diagnosis creates significant anxiety in parents. However, simply by conducting a urogenital examination and by measuring the penis size, diagnosis can be validated. Determining whether the penis size is within a normal range can serve to reduce anxiety and protect patients from redundant surgical operations. In recent years, various tissue flaps are being used for the surgical treatment of micropenis. In parallel to developments in microsurgery, free flaps incorporating sensory nerves are being preferred. Prosthetic implantations are currently the best solution for generating erection after the application of tissue flap. However, these implantations differ significantly from penile prostheses used for erectile dysfunction. We must wait for the sensation recovery of the phallus prior to the implantation of the prosthesis, and three-piece inflatable prostheses must be preferred. Even though contemporary successful operations provide sufficient results for patients, obtaining an erection in phalloplasty patients remains to be the subject of ongoing research. (JAREM 2015; 5: 35-8)

**Keywords:** Micropenis, phalloplasty, penile prosthesis

### GİRİŞ

Penisin ayakta idrar boşaltma ve seksüel fonksiyonları mevcuttur. Bu fonksiyonlarının sağlanması için penis uzunluğu alt sınır olarak kabul edilen 7,5 cm ve üzerinde olması gereklidir. Penis boyunun Schonfeld ve Beebe'nin (1) yaşa göre normogramının altında olmasına mikropenis denir, bunun yanında üretrası ortotopik olmayan hastalar mikrofalus olarak sınıflandırılır (2). Yenidoğanda normal penis boyu 3,4±0,37 cm olmalıdır, <2,5 cm ölçümler mikropenis olarak değerlendirilir (3). Uzun vadeli veriler olmamakla birlikte, hastaların birçoğu penil görünümünden memnuniyetsiz olmasına rağmen, çoğunlukla yeterli cinsel işlevle sahipsizler (4).

Gerçek mikropenis gestasyonun 12. haftasından sonra hormonal anormalliklere bağlı olarak gelişir. Bu durum temel olarak: hipogonadotropik hipogonadizm (pituitar/hipotalamik yetmezlik), hipergonadotropik hipogonadizm (primer testiküler yetmezlik), idiopatik olarak 3 gruba ayrılabilir. Mikropenis nedenleri aşağıdaki tabloda ayrıntılı bir şekilde yer almaktadır.

### Etyolojiler

- I. Testesteron sekresyonunun eksikliği
  - A. Hipogonadotropik hipogonadizm
    1. İzole, Kallmann's sendromu
    2. Pituitar hormon eksikliği ile ilgili
    3. Prader-Willi sendromu
    4. Laurence-Moon sendromu
    5. Bardet-Biedl sendromu
    6. Rud's sendromu
  - B. Primer hipogonadizm
    1. Anorşi
    2. Klinefelter ve poly-X sendromları
    3. Gonadal disgenezi (inkomplet form)
    4. Luteinize hormon reseptör defektleri (inkomplet form)
    5. Testosteron steroidogeneinde genetik defektler (inkomplet form)
    6. Noonan sendromu
    7. Trizomi 21



8. Robinow sendromu
  9. Bardet-Biedl sendromu
  10. Laurence-Moon sendromu
- II. Testosteron aktivitesindeki defektlar
- A. Growth hormone / insulin-benzeri growth faktör-I eksikliği
  - B. Androjen reseptör defektleri (inkomplet formlar)
  - C. 5- $\alpha$  redüktaz eksikliği (inkomplet formlar)
  - D. Fetal hidantoin sendromu
- III. Gelişimsel anomaliler
- A. Aphallia
  - B. Ekstrofi Kloaka
- IV. İdyopatik
- V. Diğer konjenital malformasyonlarla 3, 4, 1 ilgili olanlar

Mikropenis /- fallus gebeliğin 14-15. haftası ile 24. hafta arası androjen yetersizliğine bağlı gelişir. 6. haftadan itibaren gelişen testisler fetusun salgıladığı luteinizan hormon (LH)'a duyarlı hale gelirken fetusun ürettiği androjen ile fallus şekillenir. Penis büyümesi için androjen, 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla testosterondan oluşur. Mikropenis /- falluslu hastaların değerlendirilmesinde penis boyu yanında fonksiyonun da değerlendirilmesi önemlidir. Vagina uzunluğu normalde 8 cm kadardır ve penetrasyon için penisin erektil halde bu uzunluğa erişmesi gerekir, 8 cm boyundaki bir peniste normal vasküler sistem varlığı falloplasti endikasyonundan uzaklaştırırken, aynı boyuttaki bir mikropeniste vasküler patoloji olmasında falloplasti endike olabilir (4).

## TARTIŞMA

Mikropenis hastalarının cerrahi tedavisinde son yıllarda oldukça yaygın şekilde değişik doku flepleri kullanılmaktadır. Mikropenis /- fallus hastalarının tedavisinde ilk olarak 1936 yılında Bogoraz tarafından tanımlanan çok seanslı tüp flep kullanımı ile falloplasti uygulanmıştır (5). Günümüze kadar mikrocerrahideki gelişmelere paralel olarak duyu sinirleri içeren serbest doku flepleri kullanılmaya başlanmıştır. Falloplastide amaç ayakta idrar yapmayı sağlayan fonksiyonel bir üretra, kabul edilebilir estetik ölçülerde bir neofallus ve erojen, duyuusal sensasyona sahip ve sonuçta cinsel ilişki için yeterli rijidite özelliklerine sahip olmalıdır. Rijiditeyi sağlamak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler; akrilik kemik, kemik greftleri, malleable ve inflatable penil protezlerdir. Serbest osteokutanöz fibula flebi ve osteokutanöz radial önkol fleplerde kalıcı ve devamlı rijidite sağlanır. Latismus dorsi myokutanöz serbest flepte ise kas kontraksiyonu ile kısa süreli cinsel ilişki mümkün olabilir. Chang, Wang ve Kao tarafından 1984 yılında tanımlanan serbest radial ön kol flep falloplasti halen en sık kullanılan yöntem olup tüm dünyada penil rekonstrüksiyonda standart teknik olarak kabul edilmektedir. Yöntem ilk uygulandığında, kosta kartilajı rijiditeyi sağlamak için kullanılmıştır. Bu yöntemle sensasyonu gelişmiş ve seksüel ilişki için yeterli bir neofallus elde edilmekte olmasına rağmen oluşan neofallusta fizyolojik tümesans mümkün değildir (4-8).

Rijiditeyi sağlamak için kullanılan kartilaj veya kemik greftlerin rezorbsiyon ve kırık oluşması gibi komplikasyonları vardır. Malleable protezlerde ise bası nekrozu ve migrasyon gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. İnflatable penis ise protezleri sadece cinsel ilişki istendiğinde şişirildiğinden bası nekrozu, migrasyon gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir. Yeni oluşturulan neofallusta sensasyon (koruyucu duyu) yaklaşık 12 ayda gelişmektedir,

bu süre sonunda ikinci seansta uygulanan inflatable penis protezleri diğer yöntemlere göre kıyasla daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve cinsel penetrasyon yeteneği sağlamaktadır. Literatürde, falloplasti sonrası penil protez implantasyonu konusunda fazla çalışma yoktur. Neofallusta erektil fonksiyonu sağlamak için inflatable penil protez implantasyonu ilk kez 1973 yılında Scott tarafından uygulanmıştır. Puckett ve Montie 1977'de bu tekniği ilk olarak transseksüel (female to male) hastalarda kullanmışlardır. Jordan tarafından 1994 yılında penis travması, interseks ve transseksüel hastalarda farklı hidrolik protezler uygulanmış ve 8 hasta için %60 başarı oranı bildirmiştir (8).

Hoebeker ve ark.ları (9) 2003 yılında 35 hasta ile o güne kadar ki üçüncü en geniş seriyeye sahip çalışmalarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada tüm hastalara radial ön kol flep falloplasti uygulanmış, 10 hastaya tek parça hidrolik ve 25 hastaya 3 parça hidrolik penis protezi uygulanmıştır, başarı oranı %80 olarak verilmektedir. Komplikasyonlar ise parsiyel nekroz (n=1), infeksiyon (n=2), perforasyon (n=1) ve mekanik yetmezlik (n=1) olarak belirtilmiştir.

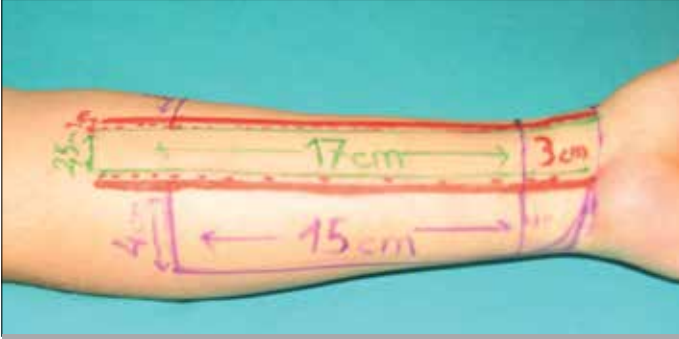
Hastalara protez uygulanacağından ameliyat sonrası komplikasyonları en aza indirmek için hastalar ameliyat gününden önce perineal bölgelerini antiseptik solüsyonlarla yıkamalı, buradaki bakteri kolonizasyonunu en aza indirmek için traş edilmeli ve hastalara profilaksi yapılmalı antibiyotik tedavisi 48. saate kadar devam ettirilmelidir (10).

Yine, Hoebeker ve ark.ları (11) tarafından 2010 yılında 129 hasta ile en geniş seri yayınlanmıştır. Bu hastaların 76 tanesi (%58,9) uyulama sonrası sorunsuz hayatlarına devam ederken, 53 hasta da (%41,1), enfeksiyon (%11,9), erozyon gibi nedenlerle protez revizyonu veya çıkarılması gerekmiştir. İstanbul Tıp Fakültesi'nde ise 1992 yılından bu yana 14 hastaya serbest radial ön kol flep falloplasti uygulanmıştır. Toplam 11 protez uygulaması yapılmıştır. Tüm protez uygulamalarında 3 parçalı şişirilebilir protezler kullanılmıştır. Bunlardan 2 tanesi mekanik yetmezlik nedeniyle protez revizyonu yapılan hastalardır. Hastaların 3 tanesinde üretral fistül gelişmiştir, 6 hasta ise evli ve tatminkar seksüel yaşam sürdürmektedir. Bu çalışmada da belirtildiği gibi falloplasti sonrası protez



Resim 1. Alfa redüktaz enzim eksikliği





Resim 2. Flebin hastanın ön kolundan planlanması



Resim 3. Post operatif görünüm



Resim 4. Post operatif görünüm 10. gün

implantasyonlarının normal hastalardaki protez uygulamalarından önemli farklılıkları vardır. Birincisi oluşturulan falluslar da penil kruralar ve kavernoöz cisimler yoktur ve malpozisyon riski yüksektir. İkincisi neofallus dokusu normal penis dokusundan tamamen farklıdır ve enfeksiyon ve perforasyon için ciddi risk oluşturmaktadır. Üçüncüsü ise falloplasti uygulanan hastalar genellikle genç hastalardır ve seksüel olarak daha aktiftirler bu da mekanik problemlerin görülme riskini artırmaktadır (Resim 1-4). Falloplasti sonrası ereksiyon sağlanması için penil protezler en iyi çözüm olarak ortaya çıkmaktadır. Penil protez uygulaması için mutlaka fallusda duyu gelişimi beklenmeli ve 3 parçalı şişirilebilir protezler tercih edilmelidir.

## SONUÇ

Hayatın her döneminde nadirde olsa ürologların rastlayacağı bu hasta grubuna karşı özenle yaklaşılmalı ve hastalara psikolojik destek verilmelidir. Bu cerrahiler yönünden hasta aydınlatılmalı başarı oranları ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir.

Falloplasti gibi nadir yapılan cerrahiler uzman bir ekip tarafından yapılmalıdır. Teknolojinin gelişmesine paralel olarak her ne kadar başarılı operasyonlar yapılsa da komplikasyon oranı daha düşük hasta memnuniyeti daha yüksek cerrahi teknikler ve protezlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Yayınlanan hasta serileri arttıkça hekimlerin tecrübesi artmakta ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Yazının hazırlanmasında iki yazar eşit katkıda bulunmuştur.

**Teşekkür:** Makalenin yazılmasında aktif katkılarından dolayı Dr. Arif ÖZKAN'a teşekkür ederiz.

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

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

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

**Author Contributions:** Two authors contributed equally during the preparation of this manuscript.

**Acknowledgements:** We would like to thank to Dr. Arif ÖZKAN for his active contribution in this article.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. J Urol 1942; 48: 759-77.
2. Çerkeş N, Kadioğlu A, Usta M, Köksal T, Kaplancan T, Tellaloğlu S. Radial Ön Kol Flebi ile Falloplasti; Türk Üroloji Dergisi 1997; 23: 199-207.
3. El Kholly M, Hamza RT, Saleh M, Elsedfy H. Penile length and genital anomalies in Egyptian male newborns: epidemiology and influence of endocrine disruptors. J Pediatric Endocrinol Metab 2013; 18: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. ScientificWorldJournal 2011; 11: 1462-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Large MC, Gottlieb LJ, Wille MA, DeWolfe M, Bales GT. Novel technique for proximal anchoring of penile prostheses in female-to-male



- transsexual. *Urology* 2009; 74: 419-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Monstrey S, Hoebeke P, Selvaggi G, Ceulemans P, Van Landuyt K, Blondeel P, et al. Penile reconstruction: is the radial forearm flap really the standard technique? *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 510-8. [\[CrossRef\]](#)
  7. Song C, Wong M, Wong CH, Ong YS. Modifications of the radial forearm flap phalloplasty for female-to-male gender reassignment. *J Reconstr Microsur* 2011; 27: 115-20. [\[CrossRef\]](#)
  8. Selvaggi G, Dhejne C, Landen M, Elander A. The 2011 WPATH Standards of Care and Penile Reconstruction in Female-to-Male Transsexual Individuals. *Adv Urol* 2012; 2012: 581712. [\[CrossRef\]](#)
  9. Hoebeke P, de Cuypere G, Ceulemans P, Monstrey S. Obtaining rigidity in total phalloplasty: experience with 35 patients. *J Urol* 2003; 169: 221-3. [\[CrossRef\]](#)
  10. Aydin M, Hazar AI. Current Surgical Management of Erectile Dysfunction *JAREM* 2011; 1: 61-4.
  11. Hoebeke PB, Decaestecker K, Beysens M, Opdenakker Y, Lumen N, Monstrey SM. Erectile implants in female-to-male transsexuals: our experience in 129 patients. *Eur Urol* 2010; 57: 334-40. [\[CrossRef\]](#)



# Neonatoloji Perspektifinden Selektif Metabolik Tarama Testleri

## Selective Metabolic Screening from a Neonatology Perspective

Hasan Sinan Uslu, Adil Umut Zübarioğlu, Ali Bülbül

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Metabolizma hastalıkları tek başına ele alındıklarında oldukça nadir görülen hastalıklar olmakla birlikte kümülatif anlamda düşünüldüklerinde canlı doğumların yaklaşık 1:3,000 – 4,000'ini etkilemektedirler. Özellikle hastalıkların genetik olarak taşındıkları göz önüne alındığında "metabolik hastalıkların tarama programları" sadece yaşamayı değil kaliteli yaşatmayı hedefleyenler için büyük önem taşımaktadır. Yenidoğanlarda yapılabilen taramalar, genel tarama testleri ve selektif tarama testleri olarak iki grupta incelenebilir. Genel tarama testleri ise, Yenidoğan Metabolik Tarama Programı ve Genişletilmiş Yenidoğan Taraması olarak kendi içinde ikiye ayrılmaktadır. Metabolik hastalıkların büyük bölümünde doğumda etkilenme olmadığından herhangi bir klinik bulgu olmaksızın canlı doğan tüm yenidoğanlara uygun zaman sürecinde tarama programları uygulanmaktadır. "Yenidoğanda Metabolik Tarama Programı" olarak adlandırılan bu uygulama ülkenin gerçeklikleri göz önüne alınarak farklı hastalıklara yönelik farklı tarama testleri yapılmakta ve yine farklı sınır değerler uygulanmaktadır. Ulusal tarama programı içerisinde yer alamayan fakat Tandem Kütle Spektrometresi (Tandem MS/MS) ile çok pahalı analitik bir cihaz olmasına rağmen test maliyeti uygun, 1 damla kandan 30'un üstünde hastalık taramasının mümkün olduğu tarama testi uygulanmaktadır. Son 15 yıl içinde yaygınlaşmış olan bu uygulama "Genişletilmiş Yenidoğan Taraması" olarak tanımlanmaktadır. Metabolik hastalık açısından pozitif aile hikayesi olan (ailede tanımlanmış metabolik hastalık varlığı veya metabolik hastalık nedeniyle ölüm öyküsü olma) ve/veya metabolik hastalığı düşündürecek klinik semptomu olan yenidoğanlarda hedeflenen metabolik hastalık veya metabolik hastalık grubuna yönelik seçilmiş testlerin uygulanması "Selektif Metabolik Tarama Testleri" olarak kabul edilmektedir. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştirilen bir stratejidir. Amaç, ciddi sorunlara yol açabilen en fazla sayıda metabolik hastalığın en kısa süre içerisinde tanımlanması için mümkün olduğunca ipucu elde etmektir. Öte yandan "selektif tarama testi negatifse hastalık yok" anlamına gelmediği bilinmelidir. Kalıtsal metabolik hastalıkları erken tanımayaya yönelik gerçekleştirilen yenidoğanın metabolik tarama testleri temelde bir toplum sağlığı hizmetidir. Bu yönü ile düşünüldüğünde sadece bir laboratuvar hizmeti değil; eğitim, veri değerlendirilmesi, tanı, tedavi ve uzun dönem yönetsel anlayışı içine alan bir sistemler bütünlüğüdür. (JAREM 2015; 5: 39-46)

**Anahtar Sözcükler:** Yenidoğan, selektif, metabolik, tarama

### ABSTRACT

Metabolic diseases are quite rare diseases when considered alone, but they are affecting approximately 1:3,000–4,000 of live births when considering the cumulative meaning. Particularly considering that diseases are inherited genetically, "screening programs for metabolic disease" is very important for those aiming people not only live but also quality to live. Screening feasible in neonates can be analyzed in two groups such as general screening and selective screening tests. The general screening tests are further divided into Newborn Metabolic Screening Program and Expanded Newborn Screening. As a large part of metabolic diseases do not affect the baby at birth, all live-born neonates without any clinical findings are implemented in the process of screening programs at a proper time. This application is called as "Newborn Metabolic Screening Program," and it is made considering the reality of each country with different diseases and limit values. Tandem mass spectrometry (Tandem MS/MS) can not take place in a national screening programme; although a very expensive analytical instrument, the testing is cost-effective because screening of more than 30 diseases is possible with one drop of blood. This practice has been widespread since the last 15 years defined as "Expanded Newborn Screening." Newborns with a positive family history for metabolic disease (defined as metabolic disease or death from a metabolic disease in the family) and/or neonates with clinical symptoms suggestive of metabolic diseases; implementation of selected tests for targeted metabolic disease or metabolic disease group considered as "Selective Metabolic Screening Tests." This is, usually, a strategy carried out in developing countries. The aim is to get a clue to define the maximum number of possible metabolic diseases in the shortest period that can lead to serious problems. On the other hand, it should be known that if the "selective screening test is negative," it does not mean "there is no disease". Newborn metabolic screening tests performed for the early recognition of inherited metabolic diseases is basically a public health service. Considering this aspect, it is not only a laboratory service but also an integration of systems including education, data assessment, diagnosis, treatment, and long-term management approach. (JAREM 2015; 5: 39-46)

**Keywords:** Newborn, selective, metabolic, screening



Metabolizma hastalıkları tek başına ele alındıklarında oldukça nadir görülen hastalıklar olmakla birlikte kümülatif anlamda düşünüldüklerinde canlı doğumların yaklaşık 1:3,000 - 4,000'nini etkilemektedirler (1-3). Özellikle hastalıkların genetik olarak taşındıkları göz önüne alındığında akraba evliliklerinin dünya ortalamalarının çok üzerinde gerçekleştiği (en düşük oran %12,8 ile Batı Anadolu'da, en yüksek oran ise %35 ile Güneydoğu Anadolu'dadır, Türkiye genel ortalaması %21 olup bu evliliklerin %70'i 1. derece kuzen evliliğidir), perinatal merkez kavramının yerleşmediği, antenatal bakımın ve genetik danışmanlığın farkındalığının ve öneminin sağlık politikalarını belirleyen kanun koyucularca hatta sağlık çalışanlarınca hassasiyetle dikkate alınmadığı ülkemizde "metabolik hastalıkların tarama programları" sadece yaşamayı değil kaliteli yaşatmayı hedefleyenler için büyük önem taşımaktadır (4, 5). European Agency for Health and Consumers (EAHC) 2011 yılında yayınladığı raporunda 40 ülke içinde ülkemizin (sadece Arnavutluk ve Kosova bildirmemiş) veri tabanının olmayışı üzücü ve ciddi bir diskordans olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Carlson (7) yenidoğan tarama programlarını geçtiğimiz yüzyılın en önemli çocuk sağlığı gelişmesi olarak tanımlamaktadır. Kalıtsal metabolik hastalıkları erken tanılamaya yönelik gerçekleştirilen yenidoğanın metabolik tarama testleri temelde bir toplum sağlığı hizmetidir. Bu yönü ile düşünüldüğünde sadece bir laboratuvar hizmeti değil; eğitim, veri değerlendirilmesi, tanı, tedavi ve uzun dönem yönetsel anlayışı içine alan bir sistemler bütünlüğüdür.

### Metabolik Hastalıklarda Tanısal Yaklaşımda Güçlükler ve Sonuçları

Tanıda gecikme: Doğru sanılan yanlışlar...

- Ender görülür.
- Metabolik hastalıkların tanısı için çok geniş bilgiye ihtiyaç vardır hatta biyokimyasal reaksiyonları çok iyi bilmek gerekir. Bu nedenle tanı koymak çok zordur.
- Ortaya çıkan semptomların nonspesifik bu nedenle tanı ancak sepsis, intrakraniyal kanama, konjenital kalp hastalığı gibi sık görülen hastalıklar elendikten sonra akla getirilmelidir.
- Tanı konulsa bile tedavi edilmeleri olanaksızdır.
- Tüm metabolik hastalıklar ölüm ya da zeka geriliği ile sonlanır.

Tanıda gecikmeler;

- Ciddi kalıcı sekellerin ortaya çıkması,
- Tanı konulamadan hastanın kaybedilmesi,
- Sonraki gebeliklerde prenatal tanı şansının ortadan kalkmasına yol açmaktadır.

### Yenidoğanda Metabolik Tarama Testleri: Sınıflama ve Tanımlamalar

#### 1. Genel Tarama Testleri

##### 1.A. Yenidoğan Tarama Programı

Metabolik hastalıkların büyük bölümünde doğumda etkilenmemesinden herhangi bir klinik bulgu olmaksızın canlı doğan tüm yenidoğanlara uygun zaman sürecinde tarama programları uygulanmaktadır. "Yenidoğanda Metabolik Tarama Programı" olarak adlandırılan bu uygulama çerçevesinde tüm yenidoğanlara (seçici olmayan) her ülkenin gerçeklikleri göz önüne alınarak farklı hastalıklara yönelik farklı tarama testleri yapılmakta ve yine farklı sınır değerler uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Wilson-Jungner kriterlerine göre ulusal tarama programlarına alınacak hastalıklar

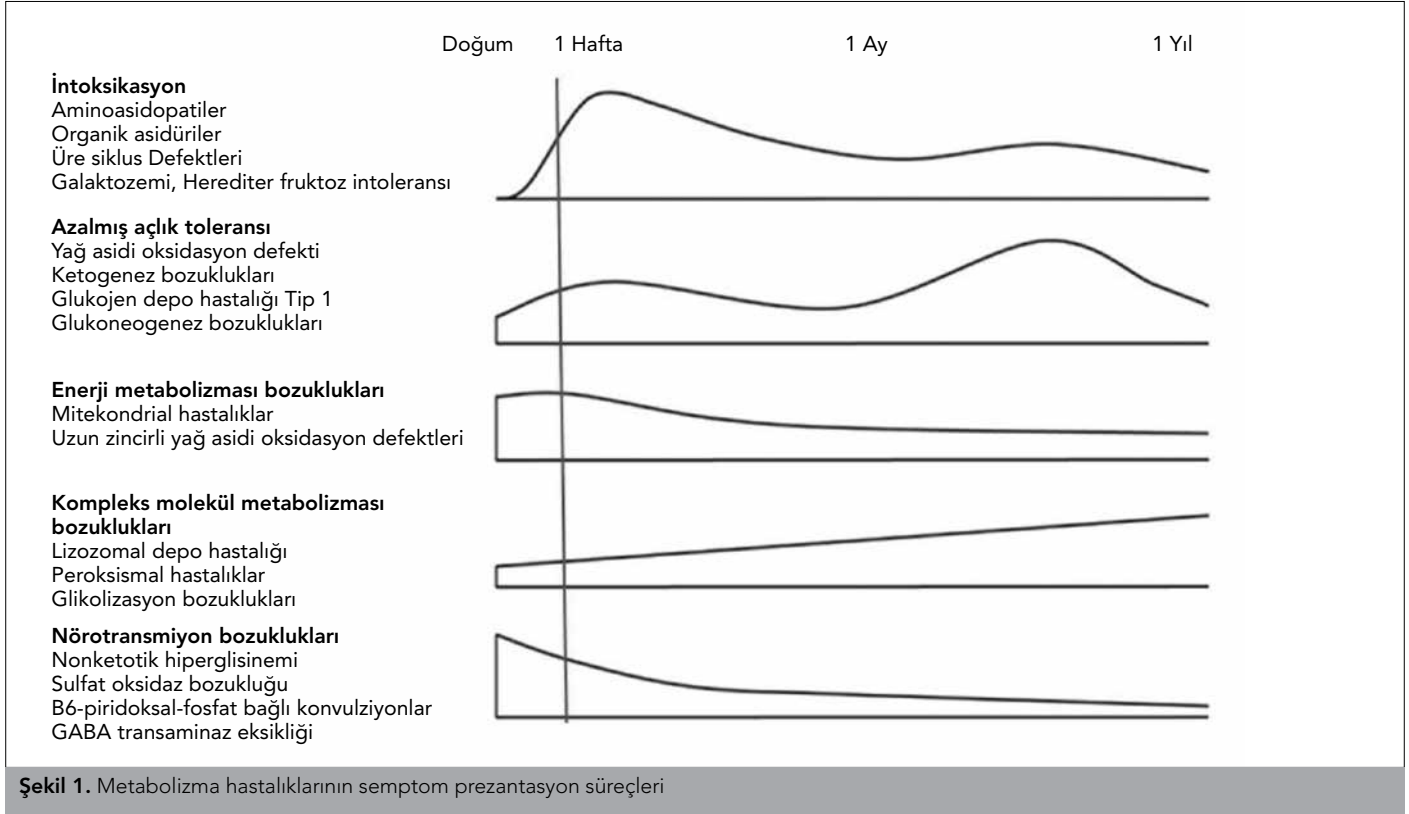
aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır: 1. Toplumda hastalık sıklığı yüksek önemli bir sağlık problemi olmalıdır (1:20,000'den daha sık); 2. Patolojik durumun doğal seyri yeterince anlaşılmalıdır; 3. Erken aşamalarında tanınabilir olmalıdır; 4. Uygun bir test prosedürü olmalıdır; 5. Test toplumun tüm popülasyonunu kapsamalıdır; 6. Testin tekrarlanacak aralıkları net bir şekilde tespit edilmelidir; 7. Etkin bir tedavisi olmalıdır; 8. Kesin tanı imkanı olmalıdır; 9. Hangi hastaların tedavi edileceğine yönelik mutabakata varılmış bir yöntem olmalıdır; 10. Test maliyet-yarar oranı ekonomik olarak dengeli olmalıdır (8). American College of Medical Genetics metabolik tarama kriterleri ise; 1. Klinik karakteristikler (insidans, tedavi edilmemiş hastalığın hastalık yükü, fenotip) 2. Tarama testlerinin analitik karakteri (kullanılabilirliği) 3. Tanı, tedavi ve akut ve kronik formların yönetimi ile ilişkilendirilmiş skorlama yöntemi; skor  $\geq 1200$  ise testin tarama testi olma uygunluğu mevcuttur, skor  $< 1000$  ise uygun değildir. 1000-1199 ise etkin tedavisi veya hastalığın doğal seyri henüz ortaya konmamıştır, çalışmalar sürdürülmelidir (9). Ülkelerin sağlık sistemlerinin gelişmişliği, bu listedeki hastalık sayısının çokluğu ile paralellik gösterir. Ülkemizde Hipotiroidi (geçici 1:1.973, disgenез 1:3.707, dishormonogenез 1:9.140), Fenilketonüri (1:4.500), Biotinidaz (1:11.144) ve en son Kistik Fibroza (1:3.000) yönelik olarak ulusal tarama programı yönetilmektedir.

#### 1.B. Genişletilmiş Yenidoğan Taraması

Ulusal tarama programı içerisinde yer alamayan fakat Tandem Kütle Spektrometresi (Tandem MS/MS) ile çok pahalı analitik bir cihaz olmasına rağmen test maliyeti uygun, 1 damla kandan 30'un üstünde hastalık taramasının mümkün olduğu tarama testi uygulanmaktadır. Son 15 yıl içinde yaygınlaşmış olan bu uygulama "Genişletilmiş Yenidoğan Taraması" olarak tanımlanmakta bu program çerçevesinde Wilson-Jungner tarama kurallarına uymayan hastalıklar da taranmakta, çeşitli etik sorunlar nedeniyle farklı tarama listeleri oluşturulmaktadır (9). Genişletilmiş yenidoğan taraması ile taranabilen hastalıklar; Yağ asidi oksidasyon defektleri, üre döngüsü bozuklukları, aminoasit metabolizması bozuklukları, organik asidemiler, bazı ülkeler için galaktozemi, konjenital adrenal hiperplazi, bazı lizozomal depo hastalıkları, orak hücreli anemi, konjenital enfeksiyon taramaları, hemoglobinopatiler, alfa-1-antitripsin eksikliği de bu tarama testleri içinde değerlendirilebilmektedir. Birçok gelişmiş ülke MS/MS teknolojisi eşliğinde neonatal tarama programlarını genişletmiştir. Örneğin Avusturya MS/MS analizi ile taranabilecek tüm hastalıkları ele alırken, Amerika Birleşik Devletleri (farklı eyaletlerde) 29-57, Hollanda 17, Danimarka 13, Almanya 12 iken, Çin (farklı bölgelerde) 5-30, Hindistan (farklı bölgelerde) 5-50 hastalığı genişletilmiş yenidoğan taramalarına dahil ederken Pakistan ve Bangladeş konjenital hipotiroidi, İran ise sadece konjenital adrenal hiperplaziyi tarama programı kapsamına almıştır (10, 11).

#### 2. Selektif Metabolik Tarama Testleri

Metabolik hastalık açısından pozitif aile hikayesi olan (ailede tanımlanmış metabolik hastalık varlığı veya metabolik hastalık nedeniyle ölüm öyküsü olma) ve/veya metabolik hastalığı düşündürecek klinik semptomu olan yenidoğanlarda hedeflenen metabolik hastalık veya metabolik hastalık grubuna yönelik seçilmiş testlerin uygulanması "Selektif Metabolik Tarama Testleri" olarak kabul edilmektedir. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştirilen bir stratejidir. Amaç, ciddi sorunlara yol açabilen en fazla sayıda metabolik hastalığın en kısa süre içerisinde tanımlanması



Şekil 1. Metabolizma hastalıklarının semptom prezantasyon süreçleri

için mümkün olduğunca ekonomik ipucu elde etmektir (12). Bu programda laboratuvar çalışması pahalı, ayrıntılı olup hasta hakkındaki değerlendirmeler ve konsültasyonlar doğru yaklaşımlar açısından çok önemlidir. Bu yönü ile deneyim ve uzmanlık gerektirmektedir. Öte yandan "selektif tarama testi negatifse hastalık yok" anlamına gelmediği bilinmelidir (13).

#### Selektif Metabolik Tarama Testlerinin Önemi Nedir?

Tanıda gecikmeye yol açan anlayışın tersine metabolik hastalıkların ön tanısı, aile öyküsü, klinik bulgular ve her hastada yapılabilen ilk basamak incelemeler ile konulabilmekte ve acil yaklaşım yapılabilmektedir. İşte bu noktada selektif metabolik tarama testlerinin iyi planlanması ve yorumlanması kritik öneme sahiptir.

#### Selektif Metabolik Tarama Testleri ile İlgili Önemli Noktalar

- Hiçbir test tek başına bütün metabolik hastalıkların tanısının konulması için yeterli değildir.
- Eğer doğumsal metabolik hastalıkların tanısı için gerekli örnekler, hastalığa ait karakteristik bulguların ortaya çıkacağı zamanda ve uygun şekilde alınmazsa spesifik tanı atlanabilir ve özellikle akut bozulma ile seyreden hastalıklarda ikinci bir şans da olmayabilir.
- Seçilecek testler hastanın klinik bulgularına ve rutin biyokimyasal incelemelerin sonuçlarına göre belirlenmelidir.
- Selektif tarama testlerinin primer rolünün kesin tanıyı koymak değil tarama amaçlı olduğu asla unutulmamalıdır.
- Her hastada yapılabilen rutin biyokimyasal testlerle olası bir metabolik hastalığı olan hastanın saptanması ve ilk acil tedavi yaklaşımının sağlanmasına karşın kesin tanı daha özel metabolik testlerin yapılmasını gerektirir.
- Selektif tarama testlerinin negatif olması hastalığın olmadığı anlamına gelmez.

#### Selektif Metabolik Tarama Testleri Nelerdir?

Yukarıda sayılan önemli noktalara istinaden selektif metabolik tarama testlerini basamaklandırıp kategorize ettikten sonra örneklerin toplanma şekli, zamanlaması, koruma ve taşıma koşulları hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır. Tıbbın birçok konusunda olduğu gibi hatta üzerinde konsensus oluşturulamamış, çok daha fazla tartışmaya açık ve didaktik yapıda olması nedeniyle metabolik hastalıkların selektif testleri ile ilişkili bilgiler ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, merkezden merkeze ve hatta aynı klinikteki klinisyenler arasında bile ciddi yaklaşım farklılıkları içermektedir.

Hiçbir klinik semptomu olmayan aile öyküsünde şüphe tanımlanan (anne baba arasında akrabalık olması ve beraberinde ani bebek ölüm sendromu ve/veya yenidoğan döneminde tanı almamış ölüm hikayesi veya tek başına ani bebek ölüm sendromu ve/veya yenidoğan döneminde tanı almamış ölüm hikayesi varlığı) veya nonspesifik bulgular içeren hastalarda seçilecek testlerdir. Amaç, yenidoğan döneminde ortaya çıkabilecek problemleri en az tetkik yaparak en fazla sayıda olanını 48-72. saatlerde gerçekleştirilecek (kırmızı çizgi) tarama testi ile tanımlayabilmektir (Şekil 1).

#### A. İdrar Tetkikleri

##### Spot İdrarda Metabolik Testler

Spot idrarda tarama testleri yapılırken dikkat edilecek genel hususlar;

1. Hasta hazırlığı: Halen halihazırda ilaç alıp almadığı, aktif enfeksiyonun var olup olmadığı ve yakın zamanda transfüze edilip edilmediği belirlenmelidir.
2. Örnek alınması: En iyi örnek hastaya herhangi bir intravenöz (IV) sıvı verilmeden alınmalı, taze idrar alınmalı (mümkünse hasta

başı, ilk 30 dakikada çalışılacak) ve ilk 30 dakikada çalışılmayan örnekler dondurularak saklanmalıdır.

3. Ön işlem: Laboratuvara ulaşan numunenin yalancı pozitifliğine neden olabilecek etkenler açısından incelemesi yapılır (dansite, pH, protein, keton, nitrit, lökosit esteraz).

Dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi

**Tanım:** İdrarda alfa ketoasit atılımına bakılır.

**Taranan hastalıklar:** Klasik Fenilketonüri, Akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD), Tirozinemi Tip 1 ve 2.

**Yanlış pozitiflik:** Ketozisi olan hastalarda.

**İnterferans:** Radyopak maddeler, bazı antibakteriyel ilaçlar (yüksek doz ampisilin).

**Örneğin çalışılması:** 1 mL süzölmüş idrara 10 damla DNPH ayırıcı (100 mg dinitrofenilhidrazin 100 mL HCl içinde çözülür. Kahverengi şişelerde ve buzdolabında saklanmalıdır) konur. 10 dk. içinde sarı ya da tebeşir beyazı çökelek oluşması pozitif reaksiyonu gösterir.

Siyanid nitroprussid testi

**Tanım:** İdrarda sistin ve homosistein atılımına bakılır.

**Taranan hastalıklar:** Homosistinüri, sistinüri.

**Yanlış pozitiflik:** Asetoasetat, penisilinamin, kaptopril ve penisilin kullanılıyorsa.

**Yanlış negatiflik:** Bakteriyel kontaminasyon.

**Örnek alınması:** Sabahki taze idrar kullanılmalıdır.

**Örneğin çalışılması:** 5 mL idrara birkaç damla konsantre amonyak ve 2 mL %5'lik sodyum siyanidin taze çözeltisinden konur. 5-10 dk. reaksiyonun tamamlanması beklenir. Daha sonra karışıma 5 damla %5'lik taze hazırlanmış Na nitroprussid eklenir ve çözelti karıştırılır. Normal idrar sabit bir sarı renk veya soluk kahverengi bir reaksiyon verirken idrar kükürt içeriyorsa erguvan kirmızı sabit bir renk oluşması pozitif reaksiyonu gösterir.

Siyanid nitroprussid testindeki Na siyanür yerine gümüş nitrat kullanılırsa sadece homosistinüriye özgü mor renk oluşur.

İdrarda indirgeyici (redükta) madde aranması

**Tanım:** İdrarda indirgen şeker (glukoz, galaktoz, fruktoz, laktoz, mannoz, ksiloz fakat sukrozda değil) atılımı araştırılır. Bazik bir çözeltide aldehit veya keton oluşturan şekerler indirgeyicidir.

**Taranan hastalıklar:** Galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, tirozinemi tip 1 ve 2.

**Yanlış pozitiflik:** Homogentisik asit (Alkaptonüri) homogentisik asidin kendisi idrardaki redükta maddelerden birisidir.

**İnterferans:** Kontrast madde, askorbik asit, sefalosporin ve ampisilin kullanımı.

**Örneğin çalışılması:** Benedict, Fehling ayıraçları dışında sıklıkla Clinitest tablet ile gerçekleştirilmektedir. Bir test tüpüne 5 damla idrar ve 10 mL su konur ve karıştırılır. Üzerine 1 adet clinitest tablet konur ve 15 saniye sonra tüp karıştırılır. Mavi renk reaksiyonun negatif olduğunu, sarı-yeşil-kiremit kırmızısı renk ise pozitif reak-

siyonu gösterir. Bazı durumlarda idrarda şeker miktarı az olursa 15 dakika daha beklenip kırmızı çökelek aranmalıdır.

## B. Kan Tetkiki

### Tandem MS/MS - Ardışık Kütle Spektrometresi

#### Tarihsel Perspektif

1966 yılında Tanaka ve ark.nın (14) gaz kromatografi kütle spektrometresi (mass spektrometre: MS) ile izovalerik asidemiyi tanımlamalarıyla birlikte cihaz metabolik hastalıkların tanısında kullanılmaya başlamıştır. 90'lı yıllarda Edwin Naylor ve diğer araştırmacılar ardışık kütle spektrometresini gaz kromatografisi olmaksızın kan açılarnitin ve aminoasit düzeylerini ölçmede kullanmaya başlamışlardır (15). Bu durum yenidoğan taramalarında yeni bir çığır açmış, kan açılarnitin ve aminoasit düzeylerini etkileyen birçok konjenital metabolik hastalık aynı örnekte kısa sürede taranabilir hale gelmiştir.

#### Kütle Spektrometreleri Çalışma Prensipleri

Manyetik ya da elektriksel bir alanda hareket eden yüklü partikülleri kütle/yük (m/z) oranlarına göre diğer partiküllerden ayırarak analizleme esasına göre çalışmaktadır (16).

Guthrie kağıdı üzerine alınmış kan örneklerinden metanol ile elde edilen kısım, "soft iyonizasyon" veya "elektrospray" yöntemi ile cihaza yüklenir. İlk filtreleme kısmında iyonize olan ve iyonize olmayan moleküller ayrılır. İyonize ana moleküller daha sonra cihazın "çarpılma ünitesi" denilen bölümüne gelirler. Burada inert gazların (argon gazı, vb.) etkisi ile ana moleküller elektron yüklü daha küçük parçalara parçalanırlar (fragmentasyon). Ana molekülden ayrılan daha küçük iyonlar ikinci bir filtrede kütlelerine göre ayrıştırılır. Moleküller iyonlarına kütle/yük oranına göre ayrılır (17, 18). Cihazda bulunan iki MS aracılığıyla belli bir ana molekülün öncüsü olan küçük iyonize moleküller ile ana moleküller taranır ve gruplandırılırlar. Ana molekülden ayrılan küçük moleküllerin oluşturduğu spektrum, bu ana molekül için karakteristiktir. Cihazda iki adet kütle spektrometresi bulunduğundan MS/MS olarak gösterilir (19).

#### Niye Tandem MS/MS?

- Örnek miktarı çok az, örnek alımı ve saklama işlemleri kolay, taşıma basit.
- Çok sayıda hastalığı aynı anda, çok kısa sürede (yaklaşık 2-3 dakika) tarayabilmesi.
- Maliyet/yarar etkin.
- Yalancı negatiflik düşük (%0,26).

#### İdeal Zamanlama

Yenidoğan metabolik tarama testlerinde hastalığı saptamak için en uygun zaman dilimi, doğumdan sonraki 48-72. saattir. Buradaki amaç entoksikasyon tipi metabolik hastalıkları yakalamaya yöneliktir; yenidoğanın yeterli beslenmesi ve metabolik yolaktaki bozukluğa bağlı olarak patolojik metabolitlerin analiz edilebilecek düzeye erişmesi esas alınır. Kan örneği alma zamanı bazı durumlarda değişebilir. Selektif olarak yağ asidi oksidasyon defekti hedefleniyorsa 24-36 saat arasında yapılması daha uygundur. Eğer anne hastaneden erken taburcu oluyorsa hastaneden çıkış zamanına en yakın süre olacak şekilde bebekten örnek alınmalı, ancak bu gibi durumlarda yaşamın 14. gününden evvel ikinci kez kan örneği alınıp test tekrarlanmalıdır (16, 19, 20).



### Özel Durumlar

Transfüze edilen, parenteral nutrisyon verilen, diyaliz uygulanan, kortikosteroid, antibiyotik veya dopamin tedavisi alan bebeklerde örnek işlem öncesinde alınmalıdır.

**Transfüzyon;** galaktozemi ve hemoglobinopatiler için yalancı negatif sonuç oluşturduğundan son transfüzyondan 3-4 ay sonra tarama tekrarlanmalıdır. Diğer kalıtsal hastalık tarama sonuçları transfüzyondan 4-72 saat içerisinde yalancı negatiflik riski taşır.

**Parenteral nutrisyon (PN);** aminoasit ve yağ asidi incelemesi için yalancı pozitifliğe yol açabilir. Birden fazla aminoasitte anormal sonucun elde edilmesi PN nedeniyle artmış serbest aminoasit veya karaciğer hastalıklarına sekonder gelişebilmektedir. Parenteral nutrisyon sıvıları orta zincirli yağ asidi içerdiğinden kanda yüksek sonuçlara neden olabilir. Uzamış PN karnitin tüketimine yol açabilir. İzovalerik asidemi (İVA) açısından (yüksek C5) yalancı pozitifliğe neden olabilir. Yapılan tarama testinde anormal sonuç elde edilen bebeklerde PN sonlandırıldıktan 24-72 saat sonra tekrarlanmalıdır.

**Maternal problemler;** hipertiroidizm nedeniyle propiltiourasil ile tedavi edilen anne bebeklerinde geçici hipotiroidizm (yüksek TSH) olacağından ve bu bebeklerde ilacın etkisi 7-14 gün süreceğinden test 2. haftada tekrarlanmalıdır.

Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) anne bebeklerinde de 17 hidroksi progesteron (17-OHP) yalancı pozitif sonuçlanacağından test doğumdan 3-7 gün sonra gerçekleştirilmelidir.

Kontrolsüz fenilketonüri (PKU) annelerin bebeklerinde geçici hiperfenilalanin saptanabileceğinden bebekte PKU olmadıkça bu durum 12-24 saat içerisinde normale gelmesi beklenir.

Annesi hamileliği sırasında steroid tedavisi alan yenidoğanlarda KAH testleri yalancı pozitif sonuç verebilir. Bu etki steroidin tipine, dozuna bağlı olmakla birlikte yaklaşık 1-2 hafta devam edebilir. Test 2 hafta sonra tekrarlanmalıdır.

Maternal karnitin veya Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği C0 (karnitin) ve C3 (Vitamin B<sub>12</sub>) sonuçlarında yalancı pozitifliğe yol açabilir. Bu etki günlerce devam edebilir. Yenidoğana verilen karnitin suplementasyonu da yalancı negatiflik yaratabilir ve diğer açılakarnitin sonuçlarında yalancı pozitiflik yaratabilir. Bu durumda test 4 günden sonra tekrarlanmalıdır.

**Hasta yenidoğanda;** strese bağlı 17-OHP ve immünoreaktif tripsinojen (IRT) düzeyleri yükselebilir. Bu nedenle KAH ve kistik fibroz (KF) açısından yalancı pozitiflik ortaya çıkabilir. Karaciğer hastalıkları ve sarılık birçok durumda (tirozinemi, homosistinüri, PKU, KF, biotinidaz eksikliği) yalancı pozitifliğe yol açabilir.

**Preterm veya düşük doğum tartısı olan bebeklerde;** yüksek tirozin ve 17-OHP ve düşük biotinidaz düzeyleri sıklıkla ortaya çıkabilir. İmmatür karaciğer enzimleri nedeniyle aminoasit bozukluklarında yalancı pozitiflik görülebilir. Yine hipotalamik/hipofizer/tiroid aksının immatür olması [düşük tiroksin (T4) düzeyine yeterli tiroid stimulan hormon (TSH) cevabı oluşmadığından dolayı] prematüre bebeklerde hipotiroidizm açısından yalancı negatiflik yaratabilir. Bu durum 1 aydan daha uzun sürebilir. Hipotiroidizm ise genellikle geçicidir. Prematürelerde (<32. gebelik haftası) ilk örnek 48-72. saat civarında alınmalı; eğer hastanede kalış 14 günden uzunsa taburcu olmadan önce, 1 aydan uzunsa 1. ayda

alınacak yeni bir örnekte yinelenmelidir. Prematüre bebekler için düzeltilmiş yaş terme ulaştığında da tekrarlanmalıdır.

**Dopamin tedavisi;** TSH supresyonu yaparak hipotiroidizm için yalancı negatiflik yaratabilir.

**Steroid tedavisi;** TSH'yi suprese edebilir ve hipotiroidizm açısından yalancı negatiflik görülebilir. KAH açısından da yalancı negatiflik yaratabilir. Bu etki tedavi sonlandırıldıktan 1-2 hafta sonra ortadan kalkar.

**Antibiyotik tedavisi;** pivalik asitle konjuge antibiyotikler (ampisilin, amoksisilin, sefazolin ve çok sayıda yarı sentetik antibiyotik üretiminde yer alır) C5 düzeyini (İVA için yalancı pozitiflik) yükseltirler. Bu etki ilacın kesilmesinden 24 saat sonra sonlanır.

**Erken örnekleme;** doğum sonrası hormonların dalgalanmaları nedeni ile hipotiroidizm ve KAH açısından yalancı pozitiflik yaratabilir. İlk 24 saatte alınan örneklerde aminoasit ve organik asit bozuklukları açısından yalancı pozitiflik ortaya çıkabilir.

**Geç örnekleme;** özellikle yağ asidi oksidasyon defekti sadece katabolizma süresince tanımlanabildiğinden iyi beslenmiş bebeklerde 48 saatten sonra alınan kanlarda yalancı negatiflik yaratabilir. Bu nedenle bebeğin ilk örneğinde pozitif çıkan sonuç daha sonra alınan örnekte negatif ise ilk değerlendirme yalancı pozitif olarak yorumlanmamalı ve tanısal testler ile konfirme edilmelidir. Tandem MS/MS için örneğin uygunsa 24-36 saat arasında alınması önerilir. Yağ asidi oksidasyon defektleri için yalancı pozitiflik nadir bir durumdur.

Öte yandan erken metabolik krizlerle seyredilen hastalıklarda (galaktozemi, MSUD, tuz tutucu KAH, üre siklus defektleri, organik asit bozuklukları ve bazı yağ asidi oksidasyon defektleri) semptomlar ortaya çıktıktan sonraki tarama testleri sonuçları tamamen bozulacağından testler anlamlılığını yitirecektir.

Diyaliz uygulananlarda 6, 30 ve 60. günlerde testler tekrarlanmalıdır.

Proteinsiz beslenme de yalancı negatiflik yapar (16, 19-21).

### Uygun Kan Örneğinin Alınması

Yenidoğan bebeklerden kan alma için en uygun bölge topuktur. Topuk hafifçe ısıtılır ve kalp düzeyinden aşağıda tutulur. Topuk bölgesi uzunlamasına hayali çizgilerle üç eşit bölgeye ayrılır. Topuk temizlenir, kuruması beklenir ve ortadaki bölüm dışında yan bölümlerden biri lansetle delinir. Amaç tek seferlik delme işlemi ile topuğun sıkılmadan (doku sıvılarının sızması nedeniyle sonuç yanlış çıkabilir) bir büyük damla kan elde edilmesidir. Gelen ilk damla silinir (kanın alkol ile kontamine olmaması için), ikinci damla kan daha önceden hazırlanmış özel bir kağıdın (Guthrie kağıdı) bir yüzüne, işaretlenmiş halka içine iyi bir şekilde emdirilir. Topuk asla kağıda değiştirilmemeli sadece kan damlası kağıda emdirilmelidir.

- Venöz kan örneği veya hematokrit tüpüne alınan örnekler (kan örneğinin ilk değiştirildiği merkezi alanda kan daha fazla toplandığından ve viskozitesi artmış kanın kağıdın uygulandığı yerinden yayılma göstermediğinden) kullanılmamalıdır çünkü ilgili laboratuvarında 3-3,5 mm çaptaki diskten, 1-4 mikrolitre kan ayrılarak inceleme yapılacaktır.
- Kan alınırken doku çok sıkılmamalı (doku sıvılarının sızması).



- EDTA'lı tüp kullanılmamalı.
- Kan örneğinin emdirileceği bölgelere elle dokunulmamalı.
- Emdirilen kan hacmi, emdirilen kanın hematokrit seviyesi ve kanın emdirilme sürelerinin ölçümü etkileyen değişkenler olduğu unutulmamalı.
- Filtre kağıdında yer alan daireler içine aynı noktadan üst üste kan emdirilmemeli.
- Filtre kağıdının her iki yüzüne uygulanmamalı.
- Filtre kağıdı üzerinde çizik ve sıyrıklar bulunmamalı.
- Kart ısı, nem ve direkt güneş ışığına maruz bırakılmamalı.
- Ayrıca kan örneğine idrar, dışkı, süt, vb. gibi dış etkenlerden bulaşma olmamalıdır.
- Kan örneği alınması sonrasında yenidoğan bebekle ilgili tanıtıcı bilgiler okunaklı şekilde forma yazılmalı; kimlik bilgileri, kullanılan ilaçlar, beslenme durumu, transfüzyon uygulanıp uygulanmadığı özellikle belirtilmelidir.
- Kan örnekleri oda ısısında yatay olarak kurutulduktan sonra, hızla uygun koşullarda analizin yapılacağı merkeze gönderilmelidir.
- Örnekler biriktirilmek üzere bekletilmemeli, laboratuvara 72 saatten önce ulaştırılmalıdır.

#### Yalancı Pozitiflik Nedenleri

- Cut-off sınırlarının düşük olması.
- Prematürite (KAH ve aminoasit metabolizması bozuklukları) ve hasta yenidoğan.
- Total parenteral nutrisyon ile beslenme.
- Vitamin C, Vitamin B<sub>12</sub> eksiklikleri.
- Erken örnekleme.
- Protein yüklemesi (inek sütü ile beslenenlerde).
- Belirli ilaç tedavileri (karnitin, valproik asid, pivalik asid, benzoik asid ve orta zincirli trigliseritler).
- Bazı maternal problemler (KAH, kontrolsüz PKU, hipertiroidi nedeniyle propiltiourasil kullanan, steroid alan, B<sub>12</sub> tedavisi verilen).
- Örneklemeyle ilgili hatalar [Kontamine örnek, örneğin ilk 24 saatte alınması, toplanma tekniği (Kalın damla alınması), kurutulma yolu (etüvde kurutma vb.), saklanma ve transport şekli, laboratuvar hatası].

#### Yalancı Negatiflik Nedenleri

- Cut-off değerleri çok yüksek olabilir.
- Hafif klinik formlar.
- Prematürite (geçici hipotiroidi).
- Beslenmeme veya proteinden fakir beslenme.
- Örnekleme (kontaminasyon, yetersiz numune, ısı ve alkol etkisi ile denatürasyon) ve laboratuvar hatası.
- Transfüzyon (galaktozemi ve hemoglobinopatilerde).
- Geç örnekleme (yağ asidi oksidasyon defekti).

#### Mesleki ve Hukuki Sorumluluk

Yenidoğan tarama testlerinde sonucu etkileyebilecek durumlar arasında teknik problemler ve laboratuvar, aile, klinisyen arasında iletişimin sağlanamaması sayılabilir. Bazı hastalıklarda optimal test sonuçlarının sağlanması bir takım ön koşullar gerektirmektedir ve bu ön koşullar sağlanmadıkça örnekleme yanlış olup tekrarlanan numune alımı gerekebilir. İşlem süreci konusunda ailenin bilgilendirilmesi, sözlü/yazılı onamlarının alınması, teknik açıdan uygun kan örneğinin alınması, uygun koşullarda saklanması, toplanan tüm örneklerin ilgili laboratuvara nakledilmesi, örneklerin uygun

zaman süreci içerisinde laboratuvara ulaştırılması ve sayılan tüm bu işlemlerin düzenlenmesi/denetlenmesi doğrudan hekimin, sistemin oluşturulması ve denetlenmesi ise kurum yöneticiliğinin görev ve sorumluluğudur.

Tarama testi öncesi ebeveynlerden sözlü ve yazılı onam alınması hususunda dikkati çeken unsurlar; tarama testlerinin tanı aracı olmamalarının vurgulanması, bu nedenle tarama testinde ortaya çıkan sonucun tanı testleri ile doğrulanmamasının gelişebilecek olumsuz psikolojik problemleri içerebileceğinin belirtilmesi, herhangi bir olumsuz sonuç çıkması durumunda diğer ileri tetkiklerin yapılma gerekliliğini kabul etmeleri olarak sıralanabilir.

#### Tandem MS/MS ile Hangi Hastalıklar Taranıyor?

Tandem MS/MS yöntemi ile temelde çoğu aminoasitler ile serbest karnitin (C0) ve C2'den C18'e kadar karbon içeren açılkar-nitinler saptanabilmektedir. "Genişletilmiş yenidoğan taraması" veya "selektif metabolik tarama" kapsamında yenidoğanların topuğundan Guthrie kağıdına alınan kan örneğinden bu yöntemle aşağıda sunulan 45'e yakın ayrı kalıtsal metabolik hastalığın tanısı konulabilmektedir. Açılkar-nitin ve aminoasit profillerinin metabolik hastalıklarla ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece yenidoğan döneminde değil, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen bu tür hastalıklar Tandem MS/MS yöntemi kullanılarak taranabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen teknikler ile lizozomal depo hastalıklarının da taranabileceği gösterilmiştir (22).

- Aminoasit metabolizma bozuklukları
  - Fenilketonüri
  - Akçaağaç kokulu idrar hastalığı
  - Benign hiperfenilalaninemi
  - Homosistinüri [Sistatyonin β-sentaz (CBS) eksikliği]
  - Tirozinemiler (Tip I için süksinilaseton)
  - Tirozinemiler Tip II
  - Biopterin kofaktör biyosentez defekti
  - Tirozinemiler Tip III
  - Biopterin kofaktör rejenerasyon defekti
  - Hipermetioninemi (Metionin adenozil transferaz eksikliği)
- Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
  - MCAD (Medium-chain acyl-CoA dehidrogenaz defici-  
ency) (Orta zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği)
  - VLCAD (Very Long-chain acyl-CoA dehidrogenaz defi-  
ciency) (Çok Uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz ek.)
  - LCHAD (Long chain 3-hydroxy acyl-CoA dehidrogenaz  
deficiency) (Uzun zincirli 3-hidroksi açıl KoA dehidroge-  
naz ek.)
  - TFP (Trifunctional protein deficiency) (Trifonksiyonel pro-  
tein eksikliği)
  - CUD (Carnitine uptake defect) (Karnitin uptake defekti)
  - SCAD (Short-chain acyl-CoA dehidrogenaz defici-  
ency) (Kısa zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği)
  - M/SCHAD (Medium/Short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA  
dehidrogenaz deficiency) (Orta/Kısa zincirli L-3 hidrok-  
si açıl KoA dehidrogenaz eksikliği)
  - MCKAT (Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase defici-  
ency) (Orta zincirli keto açıl KoA tiolaz eksikliği)
  - CPT II (Carnitine palmitoyltransferaz II deficiency) (Kar-  
nitin palmitoiltransferaz II eksikliği)

**Tablo 1. Açıkarnitin ve aminoasit profillerinin metabolik hastalıklarla ilişkisi**

|   | Kısaltma  | Değişiklik  | Hastalık   |
|---|-----------|-------------|--|
| <b>A) Açıkarnitinler</b>                      |           |             |  |
| <b>A.1. Organik asidemiler</b>                |           |             |  |
| Propionil karnitin                            | C3        | Yüksek (↑↑) | Propionik asidemi, metil malonik asidemi   |
| İzovaleril karnitin                           | C5        | (↑↑)        | İzovalerik asidemi, 2-metil bütiril CoA dehidrogenaz eks.  |
| Üç hidroksi izovaleril karnitin               | C5OH      | (↑↑)        | 3 ketotiolaz eks. , 3-hidroksi 3-metil glutaril CoA liyaz eks. , 3-metil krotonil CoA karboksilaz eksikliği          |
| Glutaril karnitin                             | C5DC      | (↑)         | Glutarikasidemi Tip I  |
| <b>A.2. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları</b> |           |             |  |
| Bütiril karnitin                              | C4        | (↑↑)        | Kısa zincirli açıl CoA dehidrogenaz eks., izobütiril CoA dehidrogenaz eksikliği                                      |
| Oktanoil karnitin                             | C8        | (↑↑)        | orta zincirli açıl CoA dehidrogenaz eks., çoklu açıl CoA dehidrogenaz eksikliği                                      |
| Tetradekanoil karnitin                        | C14: 1    | (↑)         | Çok uzun zincirli açıl CoA dehidrogenaz eks.   |
| Palmitoil karnitin                            | C16       | (↑)         | Karnitin palmitoil transferaz II eks., karnitin açıl karnitin translokaz eks., çoklu açıl CoA dehidrogenaz eksikliği |
| Hidroksipalmitoil karnitin                    | C16: OH   | (↑)         | Uzun zincirli hidroksi açıl CoA dehidrogenaz eksikliği   |
| Karnitin (düşük)                              | C (total) | Düşük (↓↓)  | Karnitin transport bozukluğu   |
| <b>B) Aminoasit metabolizma bozuklukları</b>  |           |             |  |
| Glisin  |           | (↑)         | Non-ketotik glisinemi  |
| Valin   |           | (↑)         | MSUD   |
| Lösin/İzolösin                                |           | (↑)         | MSUD   |
| Fenilalanin                                   |           | (↑)         | FKU  |
| Tirozin                                       |           | (↑)         | Tirozinemi   |
| Metionin                                      |           | (↑)         | Homosistenemi ve diğer hipermetioninemiler   |
| Arginin                                       |           | (↑)         | Argininemi   |
| Sitrülin                                      |           | (↑)         | Sitrülinemi, Argininosüksinil-CoA-liyaz (ASAL) eksikliği   |
| Arginosüksinik asit                           |           | (↑)         | ASAL eksikliği   |

C: Karnitin, C3, C5, C5DC, C4, C8, C14:1, C16, C16:OH: alifatik karnitin esterleri, monokarboksilik asitlerin karbon atomuna uzun zincir ile bağlanma sayısına göre referans edilmektedir.

MSUD: Akçaağaç şurubu hastalığı; FKU: Fenilketonüri

- CACT (Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency) (Karnitin/açıl karnitin translokaz eksikliği)
- CPT IA (Carnitine palmitoyltransferase I deficiency-liver) (Karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği-karaciğer)
- DEREED (Dienoyl-CoA reductase deficiency) (Dienoil-KoA reduktaz eksikliği)
- CPT IB (Carnitine palmitoyltransferase I deficiency-muscle) (Karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği-kas)
- Organik asidemiler
  - Biotinidaz eksikliği
  - İzovalerik asidemi
  - Glutarikasidüri Tip I
  - 3-Hidroksi-3-metilglutarik asidüri
  - Metilkarboksilaz eksikliği
  - Metilmalonik asidemi (mutaz eksikliği)
  - 3-Metilkrotonil-CoA karboksilaz eksikliği
  - Metilmalonik asidemi (Cbl A,B)
  - Propiyonik asidemi
  - Beta-Ketotiolaz eksikliği
  - Glutarik asidemi Tip II
  - Metilmalonik asidemi (Cbl C,D)
  - Malonik asidemi
  - İzobütiril-CoA dehidrogenaz eksikliği

- 2-Metil-3-hidroksibütirik asidüri
- 3-Metilglutakonik asidüri
- 2-Metilbütüri-CoA dehidrogenaz eksikliği
- Üre siklus defektleri
  - Sitrullinemi Tip I
  - Sitrullinemi Tip II
  - Argininemi
  - Arginosüksinikasidem
  - Ornitin transkarbamilaz eksikliği

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.S.U., U.Z., A.B.; Tasarım - H.S.U., U.Z., A.B.; Denetim - H.S.U., U.Z., A.B.; Kaynaklar - H.S.U., U.Z., A.B.; Malzemeler - H.S.U., U.Z., A.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - H.S.U., U.Z., A.B.; Analiz ve/veya yorum - H.S.U., U.Z., A.B.; Literatür taraması - H.S.U., U.Z., A.B.; Yazıyı yazan - H.S.U.; Eleştirel İnceleme - H.S.U., U.Z., A.B.; Diğer - H.S.U., U.Z.

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

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

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

**Author Contributions:** Concept - H.S.U., U.Z., A.B.; Design - H.S.U., U.Z., A.B.; Supervision - H.S.U., U.Z., A.B.; Resource - H.S.U., U.Z., A.B.; Materials - H.S.U., U.Z., A.B.; Data Collection and/or Processing H.S.U., U.Z., A.B.; Analysis and/or Interpretation - H.S.U., U.Z., A.B.; Literature Review - H.S.U., U.Z., A.B.; Writer - H.S.U.; Critical Review - H.S.U., U.Z., A.B.; Other - H.S.U., U.Z.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Rinaldo P, Matern D. Newborn Screening for Inherited Metabolic Disease. In: Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach. Eds. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. Springer- Heidelberg Dordrecht London New York. 2010. p.251-63. [\[CrossRef\]](#)
2. Madhava M. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Arch Dis Child. 2006; 91: 875. [\[CrossRef\]](#)
3. Wilcken B, Rinaldo P, Matern D. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism In: Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Eds. Saudubray JM, Berghe G, Walter JH. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Fifth Edition. 2012: 75-86. [\[CrossRef\]](#)
4. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2008.
5. Tunçbilek E. Akriba evlilikleri. Görünüm 2011; 1: 3-4.
6. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 603-11. [\[CrossRef\]](#)
7. Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. Curr Opin Neurol 2004; 17: 133-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. World Health Organization Public Health Papers. No.34 1968: 1-163.
9. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. Pediatrics 2006; 117: S296-307.
10. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. J Inherit Metab Dis 2010; 33: S211-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Padilla CD, Therrell BL Jr; Working Group of the Asia Pacific Society for Human Genetics on Consolidating Newborn Screening Efforts in the Asia Pacific Region. Consolidating newborn screening efforts in the Asia Pacific region: Networking and shared education. J Community Genet 2012; 3: 35-45. [\[CrossRef\]](#)
12. Pitt JJ. Newborn screening. Clin Biochem Rev 2010; 31: 57-68.
13. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haeghe G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 613-25. [\[CrossRef\]](#)
14. Tanaka K, Budd MA, Efron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1966; 56: 236-42 [\[CrossRef\]](#).
15. Chace DH, Spitzer AR. Altered metabolism and newborn screening using tandem mass spectrometry: lessons learned from the bench to bedside. Curr Pharm Biotechnol 2011; 12: 965-75 [\[CrossRef\]](#).
16. David S, Millington DS. Tandem Mass Spectrometry in Clinical Diagnosis. In: Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases Eds. N. Blau, M. Duran, M.E. Blaskovics, K.M. Gibson. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Second Edition 2003. p.57-77.
17. Chace DH. A Tandem Mass Spectrometry Primer for Metabolite Disease Detection. In Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. In: Blau, et al. editors. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2008. pp. 793-804.
18. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clin Chem 2003; 49: 1797-817. [\[CrossRef\]](#)
19. Mayatepek E. Newborn Screening. In: Inborn Errors of Metabolism – Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options. Ed. Mayatepek E. UNI-MED Verlag AG, Bremen. 2008; 11-4.
20. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. J Res Med Sci 2013; 18: 801-8.
21. Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. A New York - Mid-Atlantic guide for patients and health professionals. Genetic Alliance. 2009
22. Scott CR, Elliott S, Buroker N, Thomas LI, Keutzer J, Glass M, et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. J Pediatr 2013; 163: 498-503. [\[CrossRef\]](#)



# Evaluation of Cognitive Functions and Daily Living Activities of Elderly Diabetics under Intensive Insulin Therapy

Yoğun İnsülin Tedavisi Alan Yaşlılarda Bilişsel Fonksiyonların ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Ümit Karabulut<sup>1</sup>, Okcan Basat<sup>1</sup>, Sema Uçak Basat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Family Medicine, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Internal Medicine, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## ABSTRACT

**Objective:** Our aim was to evaluate the cognitive functions and daily living activities of the elderly diabetics who were under a basal-bolus intensive insulin therapy.

**Methods:** Our study included 108 patients admitted to our outpatient clinic who are over 65 years of age and under an intensive insulin therapy. Mini-mental state examination (MMSE), activities of daily living (ADL), and instrumental activities of daily living (IADL) scales were used to evaluate cognitive functions and daily living activities. Fasting glucose and HbA1c levels were measured and history of hypoglycemia was recorded.

**Results:** MMSE revealed 24 patients (22.2%) with impaired cognitive functions. Patients with impaired cognitive functions were significantly prone to more hypoglycemic episodes and lower functionality.

**Conclusion:** Due to the complexity of intensive insulin therapy regimen, cognitive functions and functionality of the elderly diabetics should be carefully examined before deciding on intensive insulin therapy. (*JAREM 2015; 5: 47-51*)

**Keywords:** Elderly diabetics, intensive insulin therapy, cognitive functions, functionality

## ÖZET

**Amaç:** Amacımız yoğun insülin tedavisi alan yaşlılarda bilişsel fonksiyonları ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmamıza 65 yaş üstü polikliniğimize başvuran, yoğun insülin tedavisi almakta olan toplam 108 hasta alındı. Minimal durum değerlendirilmesi (MMDD), günlük yaşam aktiviteleri (GYA), enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) testleri; bilişsel fonksiyonlar ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmede kullanıldı. Açlık glukozu ve HbA1c ölçümleri yapıldı ve hipoglisemi sorgulandı.

**Bulgular:** MMDD ile 24 hastada (%22,2) bilişsel fonksiyonların bozulmuş olduğu gösterildi. Bozulmuş bilişsel fonksiyonlara sahip hastalarda hipoglisemi sıklığı artmış, işlevsellik ise azalmıştı.

**Sonuç:** Yoğun insülin tedavi rejimlerinin karmaşıklığı nedeniyle yaşlı diyabetiklerde bu tedavilere karar verilmeden önce bilişsel fonksiyonlar ve işlevsellik dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. (*JAREM 2015; 5: 47-51*)

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlı diyabetikler, yoğun insülin tedavisi, bilişsel fonksiyonlar, işlevsellik

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization, 2.1% of the world's population suffer from diabetes, of whom 97% have type 2 diabetes. It was reported that 23.6 million people were diabetic in the United States in 2007 (7.8% of the whole population). Based on the data of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP-I), the prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus were 6.7% and 7.2%, respectively (1). TURDEP-II reports have shown that the prevalence of diabetes in the adult Turkish population has amounted to 13.7%. The recently completed TURDEP-II study has pointed out that the incidence of diabetes has increased by 90% in the last 12 years in Turkey as compared with the incidence of diabetes mentioned in TURDEP-I (2). It reveals that diabetes has proved to be increasingly problematic both worldwide and in our country. Incidence and prevalence of diabetes increase with increasing age. Diabetics at the age of <65 years account for approximately 40% of all diabetics. Of the geriatric population, 20%

have impaired glucose tolerance. Moreover, 10% of the elderly population suffer from undiagnosed diabetes (3).

The population of the elderly patients at the age of ≥65 years has been increasing throughout the world. Access to healthcare services by the elderly has been rising with increase in age of the population (4). Thus, the evaluation and care of the elderly need careful attention. An increase in life expectancy raises the significance of improving the quality of life and maintaining functional independence in the elderly (5).

It is essential to perform a thorough geriatric assessment periodically in an elderly patient to establish proper diagnosis and to initiate treatment for improving the quality of life and maintaining functional independence (6). The geriatric assessment includes multidisciplinary diagnostic procedures to determine the medical, psychological, and social status as well as functional capacity and to plan treatment and long-term care (7, 8). An interdisciplin-

This study was presented at the 50<sup>th</sup> European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 15-19 September 2014, Vienna, Austria. Bu çalışma 50. European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting'de sunulmuştur, 15-19 Eylül 2014, Viyana, Avusturya.



**Address for Correspondence / Yazışma Adresi:** Dr. Sema Uçak Basat, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 216 632 18 18/1834 E-mail: semaucak@hotmail.com

**Received Date / Geliş Tarihi:** 20.02.2015 **Accepted Date / Kabul Tarihi:** 09.03.2015  
© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2015.683

ary approach and objective standardized tests are required for medical diagnostic analysis and for identifying the quality of life as well as functional and mental status in the elderly (5).

Owing to all these evaluations, following benefits can be achieved: prolongation of life span, maintenance and improvement of functional status and quality of life, decrease in hospital and nursing home care, decrease in mortality and hospital costs, and low dependence for activities of daily living (ADL) (9-11). Advanced age and its adverse effects on mental state and functional capacity must be kept in mind while initiating the therapy, following-up the therapy, or planning alterations of the therapy of diabetes mellitus.

We sought to analyze cognitive functions, ADL, and instrumental activities of daily living (IADL) of the elderly on receiving (intensive) insulin four times a day presenting to the Outpatient Department of the Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital.

## METHODS

This single-center, cross-sectional study included 108 patients at the age of >65 years receiving insulin four times a day presenting to the Outpatient Department of the Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital for the routine control of diabetes between February and June 2013. Patients with known cognitive dysfunction and diabetes-related micro-and macrovascular complications were excluded from the study. The local ethics committee approved the study. The ethics committee approval was obtained for this study from the Ethics Committee of the Ümraniye Training and Research Hospital (Date-number: 20/12/2012-49). All patients gave their informed consent.

The aim of the study was specified for each patient included in the study. Subsequently, the study data were collected taking oral and written informed consent from the patient and the caregiver (such as spouse, child, relative, care giver). After recording various demographic data (such as age, sex, marital status) and diagnosis of chronic diseases, the short-and long-forms of the standardized mini-mental state examination (SMMSE) were used to evaluate cognitive function, and the Barthel Index of ADL scale and Lawton–Brody IADL scale were performed to assess the ADL face-to-face by the researcher. The validated Turkish versions of the three tests were used (12-14). In addition, glucose and HbA1c levels were examined in routine controls, and the history of hypoglycemia were recorded. Laboratory tests were performed at the biochemistry laboratory of the Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. The HbA1c test was performed by HPLC method using the 1-TOSOH G8 device (TOSOH G8, Tosoh Biosciences, Tokyo, Japan), and glucose levels were examined by the 1-COBAS 701 device (COBAS 701, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). With regard to investigation of hypoglycemia, the patients were divided into two main groups depending on the severity of hypoglycemia, i.e., mild and severe. The former included patients who had symptoms of dizziness, light-headedness, and cold sweats at home or at work requiring oral glucose intake without the need for hospitalization or without coma; the latter included those who required intravenous glucose replacement following admission to emergency department because of severe hypoglycemia or coma.

## Statistical Analysis

For statistical analyses, SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Chicago, IL, USA) 12.0 program was used. Evaluation of data, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency, and percentage) as well as qualitative data were compared by Chi-square test. Quantitative data were evaluated using one-way analysis of variance (one-way ANOVA), and Student's t-test was used to compare independent samples. Results were evaluated at 95% confidence interval, and the significance level was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Our study was performed on 108 patients, 28 males (25.9%) and 80 females (74.1%); mean age,  $71.3 \pm 5.8$  years; of the 108 patients, 69 were married (63.9%) and 39 were single (36.1%), of whom 38 were widowed (35.2%) and one was (0.9%) never married.

The educational levels of the patients were as follows: 49 were primary school graduates (45.4%), 24 had no education (22.2%), 22 were literate (20.4%), 8 were high school graduates (7.4%), and 5 were college graduates (4.6%). A majority of patients were living with their spouses [59 (54.6%)], 32 (29.6%) with relatives (such as siblings and children), 13 were living alone (12%), and the others were living in nursing homes with caregivers (Table 1). When evaluating the SMMSE, 24.1% patients ( $n=26$ ) showed cognitive dysfunction, and 75.9% ( $n=82$ ) were found to have normal cognitive functions. For this reason, cases with a score on SMMSE of  $< 24$  were referred to the neurology department for confirming the diagnosis and for initiating treatment. Analyzing the results of MMSE, no significant difference was found comparing gender, marital status, and level of education ( $p=0.246$  and  $p=0.602$ ;  $p=0.263$ ;  $p>0.05$ ). A significant difference was detected in the rates of people living alone between the groups with and without cognitive impairment ( $p=0.03$ ). Of patients with cognitive

**Table 1. Sociodemographic characteristics of patients**

| Sociodemographic characteristics |                   | Number (n) | (%)  |
|----------------------------------|-------------------|------------|------|
| Gender                           | Male              | 28         | 25.9 |
|                                  | Female            | 80         | 74.1 |
| Marital status                   | Married           | 69         | 63.9 |
|                                  | Single            | 39         | 36.1 |
| Education level                  | None              | 24         | 22.2 |
|                                  | Literate          | 22         | 20.4 |
|                                  | Primary education | 49         | 45.4 |
|                                  | High school       | 8          | 7.4  |
|                                  | University        | 5          | 4.6  |
| Living condition                 | Partner           | 59         | 54.6 |
|                                  | Relative          | 32         | 29.6 |
|                                  | Alone             | 13         | 12.0 |
|                                  | Caretaker         | 3          | 2.8  |
|                                  | Nursing home      | 1          | 0.9  |



**Table 2. Comparison of mild hypoglycemic episodes according to MMSE levels**

|              |                              |                                | Mild hypoglycemia in the last 3 months |       |       | Total | p    |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|--|-------|-------|-------|------|
|              |                              |                                | None                                   | 1-3   | ≥4    |       |      |
| MMSE results | Impaired cognitive functions | Number (n)                     | 6                                      | 13    | 7     | 26    | 0.00 |
|              |                              | Percentage in ICF group (%)    | 23.1%                                  | 50%   | 26.9% | 100%  |      |
|              |                              | Percentage in whole group (%)  | 5.6%                                   | 12.0% | 6.5%  | 24.1% |      |
|              | Normal                       | Number (n)                     | 58                                     | 21    | 3     | 82    |      |
|              |                              | Percentage in normal group (%) | 70.7%                                  | 25.6% | 3.7%  | 100%  |      |
|              |                              | Percentage in whole group (%)  | 53.7%                                  | 19.4% | 2.8%  | 75.9% |      |

MMSE: Mini mental state examination; ICF: Impaired cognitive functions

**Table 3. Comparison of severe hypoglycemic episodes according to MMSE levels**

|              |                              |                                | Severe hypoglycemia in the last 3 months |       | Total | p     |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|--|-------|-------|-------|
|              |                              |                                | None                                     | 1-3   |       |       |
| MMSE results | Impaired cognitive functions | Number (n)                     | 19                                       | 7     | 26    | 0.003 |
|              |                              | Percentage in ICF group (%)    | 73.1%                                    | 26.9% | 100%  |       |
|              |                              | Percentage in whole group (%)  | 17.6%                                    | 6.5%  | 24.1% |       |
|              | Normal                       | Number (n)                     | 77                                       | 5     | 82    |       |
|              |                              | Percentage in normal group (%) | 93.9%                                    | 6.1%  | 100%  |       |
|              |                              | Percentage in whole group (%)  | 71.3%                                    | 4.6%  | 75.9% |       |

MMSE: Mini mental state examination; ICF: Impaired cognitive functions

impairment (n=26), none were found to be living alone. Of patients without cognitive impairment, 15.9% (n=13) were found to be living alone. No significant differences were found between the groups with or without cognitive dysfunction with respect to the mean glucose and HbA1c values based on MMSE (p=0.62, p=0.21). Although the mean glucose value of patients with cognitive dysfunction was 184.96±76.92, that of the other group was 177.98±58.0. The mean HbA1c was detected 9.06±2.02% in patients with cognitive dysfunction, whereas it was 8.64±1.33% in people without cognitive dysfunction (p>0.05).

There was a significant difference in the rates of mild hypoglycemia within the last 3 months between the groups with and without dementia symptoms (p<0.01). Of patients with normal MMSE results, 70.7% (n=58) of the patients had no history of mild hypoglycemia for the last 3 months, whereas 23.1% with cognitive dysfunction (n=6) had no history of mild hypoglycemia during the same period. Nevertheless, the rate of a history of mild hypoglycemia upto 1–3 and ≥4 times within past 3 months in individuals with cognitive dysfunction was 50%, (n=13) and 26.9% (n=7), respectively. Compared with the other group without cognitive dysfunction, these rates were lower, i.e., 25.6% (n=21) and 3.7% (n=3) (Table 2). When rates of severe hypoglycemia were compared according to MMSE results, a significant difference was detected with regard to the history of severe hypoglycemia for the last 3 months between the groups with and without cogni-

tive dysfunction (p=0.003). Both groups had no history of severe hypoglycemia episodes for ≥4 times within the last 3 months. Of these two groups with cognitive dysfunction, 73.1% (n=19) experienced no severe hypoglycemia over the last 3 months, while 26.9% (n=7) suffered from severe hypoglycemia for approximately 1–3 times during the same period. Of individuals without cognitive dysfunction, 93.9% (n=77) sustained no severe hypoglycemia in the last 3 months, whereas 6.1% (n=5) experienced severe hypoglycemia episodes for 1–3 times over the last 3 months (Table 3). Based on MMSE results, a significant difference was present between groups with and without cognitive impairment with respect to the mean scores of activities of basic daily living (ADL and Barthel) and the IADL (Lawton–Brody IADL; p<0.001, p<0.001, respectively). According to MMSE results, the mean ADL scores was 8.96±3.26 in patients with cognitive impairment, and it was found to be 2.85±0.8 in those without cognitive impairment. The mean IADL scores was 11.04±4.89 for the IADL of patients with cognitive dysfunction, while it was 15.30±2.53 in patients without cognitive dysfunction (Table 4).

## DISCUSSION

We evaluated the cognitive function and ADL of diabetics at the age of >65 years on receiving intensive insulin therapy considering the hypothesis that appraisal of cognitive function and ADL, which are parts of multidisciplinary geriatric assessment, is of



**Table 4. Evaluation of IADL and ADL scores with regard to cognitive functions**

| Groups |        | Number (n) | Average | SD    | p     |
|--------|--------|------------|---------|-------|-------|
| IADL   | ICF +  | 26         | 11.04   | 4.887 | 0.000 |
|        | Normal | 82         | 15.30   | 2.527 |       |
| ADL    | ICF +  | 26         | 8.96    | 3.258 | 0.000 |
|        | Normal | 82         | 2.85    | 0.799 |       |

IADL: Instrumental Activities of Daily Living; ADL: Activities of Daily Living; ICF: Impaired cognitive functions; SD: standard deviation

paramount importance, particularly in patients on intensive insulin therapy or those who receive it. In the elderly, the rate of impaired cognitive function on intensive insulin therapy was found to be 24% in this study. Compared with patients with normal cognitive function, both mild and severe hypoglycemia rates were significantly higher in individuals with impaired cognitive function, even though they lived with relatives or caregivers. Again, it was observed that these patients had difficulty in their daily living activities and higher levels of dependency.

At presently, besides the utmost significance of glycemic monitoring, the quality of life is also accepted to be indicative of the well-being of the diabetics. In addition to the physiological effects of aging, a number of hurdles arise particularly when initiating or planning insulin therapy in the elderly with diabetes. To implement effective treatment and experience minimum complications while using insulin, it is necessary to properly and carefully adhere to the rules in many different phases of therapy prior to, during, and after insulin use. Given the complexity of insulin use, appropriate evaluation of the elderly patients is essential to improve their quality of life. We found that 24.1% of the patients had cognitive dysfunction from MMSE results. In 2003, Cankurtaran et al. (15) identified that from a total of 1255 elderly, 14.4% had dementia. Gurvit et al. (16) reported that the prevalence of dementia in people aged >70 years living in İstanbul was 20%. The worldwide incidence of dementia in people aged >65 years is 10%–15%, and it is 30%–50% in people aged >80 years (17). Compared with other data from Turkey and other countries, our higher levels may be because of the fact that our patients had diabetes and were on intensive insulin therapy (18). Studies on animals have shown that severe hypoglycemia causes damage to the neurons of CA1, subiculum, and dentate granule cell areas of the hippocampus. This region is, in particular, known to be important for learning and memory (19). In fact, hypoglycemia has a bidirectional association with cognitive dysfunction: cognitive impairment raising the risk of subsequent hypoglycemia (20), and a history of severe hypoglycemia also enhancing the incidence of cognitive impairment. With regard to both the history of mild and severe hypoglycemia, individuals with decline in cognitive function had lower MMSE scores. It is remarkable that although the mean fasting blood glucose and HbA1c values were not significantly different in cases with and without cognitive function, these two groups significantly differed with respect to the frequency of severe hypoglycemia, which potentially results in mortality. Given the effects of diabetes on cognitive function of patients aged >65 years, it is difficult particularly for those on intensive insulin treat-

ment to perform complex functions, including monitoring their own glucose levels, changing insulin dosage, and conforming to the appropriate timing as well as adjusting contents of the diet. In 2012, in the consensus report published together by the American Diabetes Association (ADA) and the American Geriatrics Society (AGS), it has been recommended that dietary regimens be simplified, and that caregivers be included in therapy processes; hence, hypoglycemia occurrence should be carefully evaluated by close observation in patients with cognitive dysfunction (21). A study suggests that the more the decline in cognitive function and functional capacity, the more difficult for the elderly it to understand and adapt to the drug (22). These data also show us that close observation is of great importance in the elderly population with decline in cognitive function.

Although HbA1c levels are expected to correspond to controlled blood glucose levels, unlike blood sugar levels, HbA1c levels were not correlated with MMSE scores, possibly because of our comparatively small sample size.

However, a recent study conducted on 1983 nondiabetic postmenopausal females established a significant association between HbA1c levels and dementia and reported that HbA1c levels could be considered as a follow-up marker for dementia (23).

In short, functional capacity is the ability of an individual to cope with conditions in which she/he lives and to provide care for himself or herself. The World Health Organization expressed that the best way to measure health status in the elderly is to evaluate "loss of functions" (24). Considering the functional capacity of our patients, the mean scores of the group established as having cognitive dysfunction by the Barthel's scale, by which basic daily living activities are evaluated, were significantly higher than the group without cognitive dysfunction. Furthermore, the mean scores were detected to be significantly lower in the group with cognitive impairment by the Lawton–Brody IADL/ADL scale assessing competence in skills. This result indicates that those diagnosed with cognitive dysfunction have dependency and incompetence in performing the complex ADL. The study conducted by Maty et al. (25) to assess the loss of function in the elderly females with diabetes indicated that participants had significant disabilities to perform basic ADL and IADL. On querying about the expectations of the elderly with type II diabetes, the answer obtained was that the patients wanted to primarily and independently fulfill the ADL (26). Wu et al. (27) compared the performance of ADL in healthy individuals with that of the diabetics and found that more than 74% of the diabetics had a disability in performing the basic ADL, and that more than 50% had a disability in performing the instrumental ADL. In a study conducted in the United States, it was indicated that 79.1% elderly were found to be independent in the ADL. However, those with lower MMSE scores were found to have a poor performance of daily living (28). We observed that of the diabetics aged >65 years receiving four insulin injections a day, those with lower MMSE scores tended to experience mild and severe hypoglycemia, and at the same time, they tended to experience a loss of functionality. Therefore, to maintain the quality of life and to administer effective treatments, it is necessary to take into account the cognitive functions and ADL of the elderly diabetics for receiving heavy insulin therapy prior to treatment or even at follow-up, regardless of progression.

## CONCLUSION

As the age of the population increases, the prevalence and incidence of diabetes increase; thus, the treatment of diabetes requires more attention and care in the elderly than in the youngsters. The difference is caused by physiological effects of aging and diabetes. It is essential to meticulously deem the potential of success of therapy in the elderly on insulin or to start using it. Because intensive insulin therapy is patient-centered rather than physician-centered, assessing whether cognitive function and functional capacity deserve treatment contributes to the success of the treatment and thereby to the patient's expected active lifespan. Considering these aspects, primary care is of great significance both for preventive healthcare (preventive medicine) and for a thorough analysis of patients.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ümraniye Training and Research Hospital (Date-number: 20/12/2012-49).

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

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

**Author Contributions:** Concept - O.B., Ü.K., S.U.B.; Design - O.B., Ü.K., S.U.B.; Supervision - O.B., S.U.B., Ü.K.; Resource - Ü.K., O.B.; Materials - Ü.K.; Data Collection and/or Processing - Ü.K.; Analysis and/or Interpretation - Ü.K., O.B., S.U.B.; Literature Review - Ü.K., O.B., S.U.B.; Writer - Ü.K., O.B.; Critical Review - S.U.B., O.B.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih-sayı: 20/12/2012-49).

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

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - O.B., Ü.K., S.U.B.; Tasarım - O.B., Ü.K., S.U.B.; Denetleme - O.B., S.U.B., Ü.K.; Kaynaklar - Ü.K., O.B.; Malzemeler - Ü.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ü.K.; Analiz ve/veya yorum - Ü.K., O.B., S.U.B.; Literatür taraması - Ü.K., O.B., S.U.B.; Yazıyı yazan - Ü.K., O.B.; Eleştirel inceleme - S.U.B., O.B.

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

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

## REFERENCES

1. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population based study and risk characteristics of Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6. [CrossRef]
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80. [CrossRef]
3. Ho PJ. Establishing the Diagnosis in Diabetes in Old Age. In: Sinclair AJ, Finucane P editors. *Diabetes in Old Age*. 2nd ed. London: Wiley, 2001. p.25-39.
4. Murayama L, Ahmed I. The geriatric patient. In: Leigh H, Streltzer J editors. *Handbook of Consultation-Liaison Psychiatry*. 1st ed. New York: Springer, 2007. p.341-60. [CrossRef]
5. Yavuz BB. Geriatrik Değerlendirme ve Testler. *İç Hastalıkları Dergisi* 2007; 14: 5-17.
6. Rosenthal RA, Kavic SM. Assessment and management of the geriatric patient. *Crit Care Med* 2004; 32: 92-105. [CrossRef]
7. Wieland D, Hirth V. Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control* 2003; 10: 454-62.
8. Wieland D. The effectiveness and costs of comprehensive geriatric evaluation and management. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 227-37. [CrossRef]
9. Johnston B. Geriatric assessment. In: Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MA, editors. *Current Geriatric Diagnosis and Treatment*. 1st ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p.16-26.
10. Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, Alessi CA, Büla CJ, Gold MN, et al. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1995; 333: 1184-9. [CrossRef]
11. Cassel CK. *Geriatric Medicine. An Evidence-Based Approach*. 4th ed. New York: Springer, 2003.
12. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the Standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Türk Psikiyatri Derg* 2002; 13: 273-81.
13. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86. [CrossRef]
14. Fillenbaum G. Screening the elderly. A brief instrumental activities of daily living measure. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 698-706. [CrossRef]
15. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41: 31-9. [CrossRef]
16. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen* 2008; 23: 67-76. [CrossRef]
17. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am* 2004; 39: 545-59. [CrossRef]
18. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-72. [CrossRef]
19. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007; 55: 1280-6. [CrossRef]
20. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukiermann-Yaffe T, et al. ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012; 35: 787-93. [CrossRef]
21. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2342-56. [CrossRef]
22. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Studenski SA, Ziqubu-Page T, Wall WE Jr. Factors associated with suboptimal analgesic use in community-dwelling elderly. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 739-44.
23. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 293-5.
24. Çiçilçi S, Ünal PC. Yaşlılarda Fonksiyonel Kayıplara Yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg* 2004; 8: 166-73.
25. Maty SC, Fried LP, Volpato S, Williamson J, Brancati FL, Blaum CS. Patterns of disability related to diabetes mellitus in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 148-53. [CrossRef]
26. Huang ES, Gorawara-Bhat R, Chin MH. Self-reported goals of older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 306-11. [CrossRef]
27. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Diabetes as a predictor of change in functional status among older Mexican Americans: a population based cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26: 314-9. [CrossRef]
28. Ruscin JM, Semla TP. Assessment of medication management skills in older outpatients. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1083-8.



# HbA1c Ölçümünde Architect C 8000 ile MQ-2000PT Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparing the HbA1c Assay Results of Architect C 8000 and MQ-2000PT

Buket Kın Tekçe<sup>1</sup>, Hikmet Tekçe<sup>2</sup>, Gülali Aktaş<sup>3</sup>, Mehmet Tosun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Tıbbi laboratuvarlarda cihaz değişimi ve ölçüm yöntemindeki değişiklikler sıklıkla karşı karşıya kalınan durumlardır. Söz konusu değişikliklerin hasta sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmalı ve olası değişiklikler hakkında klinisyenler bilgilendirilmelidir. Hemogloblin A1c (HbA1c), diyabetik hastaların tedavi ve izlenmesinde en sık kullanılan analitlerden biridir. Biz bu çalışmamızda HbA1c için iki farklı ölçüm yönteminin hasta örnekleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Bu çalışma için hastanemiz laboratuvarına HbA1c analizi için başvurmuş olan 57 hastanın K3-EDTA'lı tüpe alınan kanları kullanılmıştır. HbA1c; immünotürbidimetrik (Architect C 8000, Abbot Laboratories Inc, Middletown, USA) ve iyon değiştirme kromatografisi yöntemleri (MQ-2000PT, Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd, Shangai, China) kullanılarak ölçülmüştür. Her iki sistemde de hastaların örnekleri çift çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar, MedCalc istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** İmmünotürbidimetrik yöntem sonuçlarının ortalaması %6,6 (en düşük: %4,1; en yüksek: %11,4), iyon değiştirme kromatografisi yöntemi sonuçlarının ortalaması %6,9 (en düşük: %4,9, en yüksek: %11,8) bulunmuştur. Lineer regresyon analizinde  $r < 0,975$  ( $r = 0,9533$ ) bulunmuştur. Passing-bablok regresyon analizinde  $y = 0,4 + 1,0 \times$  (kesişim CI:  $-0,22-0,68$ , eğim CI:  $0,97-1,09$ ) denklemi elde edilmiştir. Yöntemler arasında sabit ya da orantısal sistematik hata gözlenmemiştir. Bland-Atman grafiklerinde iki yöntem arasında HbA1c ortalamaları arasında 0,37 fark olduğu gözlemlenmiştir (Bias %5,7).

**Sonuç:** HbA1c harmonizasyonu için tüm dünyada çalışmalar halen sürmektedir. Ancak günümüzde yöntemler ve cihazlar arasında farklılıklar söz konusudur. NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program); metotlar arasındaki farkın HbA1c $\pm 0,70$  aralığında olması gerektiğini öngörmektedir. Bu çalışmada iyon değiştirme kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçları immünotürbidimetrik yöntemle göre 0,37 daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içindedir. Ancak yine de klinisyenlerin bu farklılık konusunda bilgilendirilmesinin diyabetik hastaların hem takibi hem de tedavisi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. (JAREM 2015; 5: 52-5)

**Anahtar Sözcükler:** HbA1c, standardizasyon, metod karşılaştırma

## ABSTRACT

**Objective:** Changes in a device and the modification of measurement methods are frequent issues in medical laboratories. The effects of such modifications on assay results should be investigated. HbA1c is a widely used analyte in treatment and in the follow-up of diabetic patients. We aimed to evaluate the effects of two different assay methods on the detection of the percentage of HbA1c.

**Methods:** We used blood samples with K3-EDTA of 57 diabetic patients who were admitted to our laboratories for the HbA1c assay. HbA1c assays were performed using immunoturbidimetric (Architect C 8000; Abbot Laboratories Inc., Middletown, USA) and ion exchange chromatography (MQ-2000PT; Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd., Shangai, China) methods. HbA1c assays were repeated two times in both devices. Results were analyzed using MedCalc software.

**Results:** Mean HbA1c level in immunoturbidimetric and ion exchange chromatography assays were 6.6 (min:4.1 and max:11.4) and 6.9 (min:4.9 and max:11.8), respectively. In the linear regression analysis, we detected an  $r$  value of 0.9533 ( $r < 0.975$ ). In Passing-Bablok analysis, we found the following equation,  $y = 0.4 + 1.0 \times$  (intercept CI:  $-0.22-0.68$ ; slope CI:  $0.97-1.09$ ). We did not observe any constant or proportional systematic errors between the assay methods. We found a 0.37 difference between the two methods in the Bland-Altman graphs of mean HbA1c measurements (Bias 5.7%).

**Conclusion:** Researches on the harmonization of HbA1c are still increasing worldwide. However, at present, there are variations in methods and devices. NGSP suggests that the difference between methods should not exceed HbA1c $\pm 0.70$ . We found that mean HbA1c results were higher by 0.37 times in ion exchange chromatography assay compared with those in immunoturbidimetric assay. This difference is within the range suggested by NGSP. (JAREM 2015; 5: 52-5)

**Keywords:** HbA1c, standardization, method comparison

## GİRİŞ

Hemogloblin; kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve oksijenin taşınmasından sorumlu proteindir. Hemogloblinin sentezinden sonra posttranslasyonel modifikasyonlara uğraması ile modifiye hemoglobinler oluşur ve bunların içinde en sık hemogloblin A1c

(HbA1c) karışımına çıkar (1). HbA1c düzeyinin; ölçümünden önceki 6-8 haftalık ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı ve diyabetin geç komplikasyonları ile korele olduğu uzun zamandır bilinmektedir (2). 1988 yılında ADA (American Diabetes Association) HbA1c'nin diyabetin takibinde kullanımını önermiştir (3). HbA1c

Bu çalışma 25. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde sunulmuştur, 3-6 Eylül 2013, İzmir, Türkiye.  
This study was presented at the 25<sup>th</sup> National Biochemistry Congress, 3-6 September 2013, İzmir, Turkey.



**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Buket Kın Tekçe,  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Bolu, Türkiye  
Tel: +90 374 253 46 56/3065 E-posta: btekece@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received Date:** 24.02.2015 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 09.03.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

DOI: 10.5152/jarem.2015.684

için öngörülen tedavi hedefleri ilk defa 1994 yılında yine ADA tarafından belirlenmiştir (4). Günümüzde HbA1c diyabetin takibinde olan önemini korurken bir yandan da diyabetin tanı kriteri olarak da kullanılmaya başlanmıştır (5).

Hemoglobin A1c biyolojik varyasyonunun düşük olması, test öncesinde özel bir hazırlık gerektirmemesi, akut stres durumundan etkilenmemesi, preanalitik stabilitesinin yüksek oluşundan dolayı diyabetin tanısı ve tedavisinin izlemi için kullanışlı bir parametredir (6). HbA1c analizi için dünya çapında kullanılan 70'ten fazla yöntemin söz konusu olduğu bildirilmektedir (7). Bu yöntemlerin her biri glikozillenmiş hemoglobinin farklı fraksiyonlarını farklı yollarla ölçtüğünden elde edilen sonuçlar birbirinden farklı olabilmektedir (8). 1993 yılında AACC (American Association for Clinical Chemistry) tarafından HbA1c ölçüm yöntemleri arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) oluşturulmuştur (9). 1995'te IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) HbA1c için standardizasyon çalışmalarını başlatmıştır. 2001 yılına gelindiğinde IFCC tarafından HbA1c için oluşturulan referans metod onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır (10). Gerek IFCC gerekse NGSP'nin çalışmaları ile metotlar arasındaki farklılıklar bu şekilde giderilmeye çalışılmış olsa da günümüze kadar dünya çapında kullanılan tüm yöntemleri kapsayan bir standardizasyon henüz sağlanamamıştır (8).

Tıbbi laboratuvarlarda cihaz değişimi ve ölçüm yöntemindeki değişiklikler sıklıkla karşı karşıya kalınan durumlardır. Yapılan çalışmalar farklı yöntemlerle saptanan HbA1c düzeyleri arasında önemli ölçüde bias olduğunu göstermiştir (11). Söz konusu değişikliklerin hasta sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmalı ve olası değişiklikler hakkında klinisyenler bilgilendirilmelidir. Biz bu çalışmamızda HbA1c için iki farklı ölçüm yönteminin hasta örnekleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEMLER

### Kan Örneklerinin Alınması

Bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi laboratuvarına HbA1c analizi için başvurmuş olan 57 hastanın örnekleri kullanılmıştır. Hastaların venöz kan örnekleri antikoagülan olarak K3-EDTA içeren tüplere alınmıştır. Tüm örnekler çalışılincaya kadar oda ısısında bekletilmiş ve en geç 4 saat içinde analiz tamamlanmıştır.

### Hemoglobin A1c Ölçüm Yöntemleri

Hemoglobin A1c her iki yöntemle de üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü. Her iki sistemde de hastaların örnekleri çift çalışıldı.

**1. İmmüntürbidimetrik yöntem:** Bu yöntemle HbA1c ölçümü otoanalizör (Architect C 8000, Abbot Laboratories Inc, Middletown, USA) aracılığı ile gerçekleştirildi. Ölçüm öncesinde örnekler denatüre edici (MULTIGENT Hemoglobin Denaturant) ile ön işleme tabi tutuldu. Bu şekilde osmotik basınca maruz bırakılan eritrositlerin parçalanması sağlandı. Daha sonra elde edilen hemolizattan otoanalizör aracılığı ile HbA1c ve total hemoglobin olmak üzere iki ölçüm yapıldı. Hemoglobin Zander ve ark.nın (12) tanımlanmış olduğu yöntem ile ölçüldü. HbA1c mikropartikül aglutinasyon inhibisyon metodu ile immüntürbidimetrik olarak ölçüldü. Kullanılan kalibratör değerleri NGSP ve IFCC tarafından izlenebilir idi. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki formül ile HbA1c

sonucuna dönüştürüldü. Bu formül yardımıyla HbA1c sonuçlarının NGSP sertifikasyonlu yöntem ile korele hale getirildiği bildirilmektedir.

$$\left[ \frac{\text{HbA1c (g/dL)} \times 100}{\text{THb (g/dL)}} - 3 + [0,2 \times \text{THb (g/dL)}] \right] = \% \text{HbA1c}$$

**2. İyon değişim kromatografisi yöntemi:** Bu yöntemle HbA1c ölçümü Otomatik HbA1c analiz cihazında (MQ-2000PT, Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd, Shanghai, China) gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz HPLC prensibi ile iyon değişim kromatografisi yöntemini kullanarak ölçüm yapmaktadır. Hasta, örneğindeki HbA1c kolon materyali ile iyonik etkileşime girmekte ve diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayrılmaktadır. Bu esnada meydana gelen absorpsiyon değişimleri 415 nm'de ölçülmektedir. Ölçülen HbA1c yüzde olarak ifade edilmektedir. Bu yöntem IFCC tarafından kullanılan referans yöntem ile izlenebilir idi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler MedCalc istatistik programının demo sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Ortalamalar arasındaki farklılıklar Student t-testi ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Her iki cihazdan elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. İyon değişim kromatografisi ile elde edilen sonuçlar bağımlı değişken olarak tanımlandı. Lineer regresyon analizi sonucunda bulunan r değeri  $< 0,975$  bulunduğu için Passing-bablok regresyon analizi yapıldı. Metod karşılaştırma amacıyla Bland-Altman plots uygulandı.

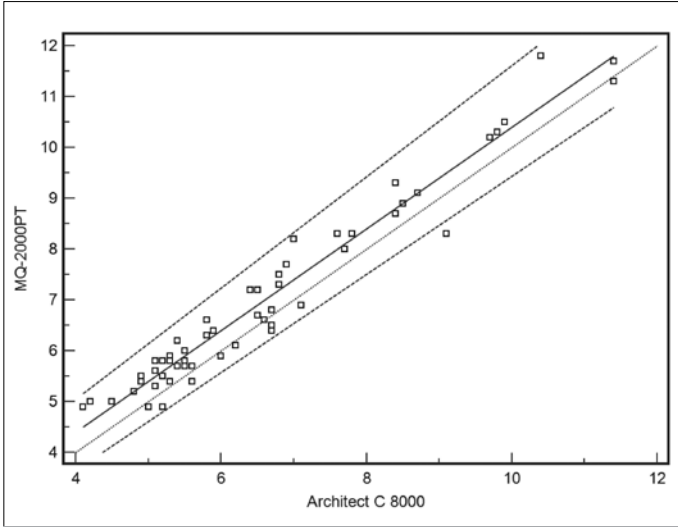
## BULGULAR

İmmüntürbidimetrik ve iyon değişim kromatografisi yöntemleri ile çift çalışılan örneklerin her bir yöntem için ortalaması alındı. Bu sonuçlar istatistiksel analizde kullanıldı. Elde edilen sonuçlar normal dağılıma uymaktaydı. İmmüntürbidimetrik yöntem ile elde edilen sonuçların ortalaması %6,6 (en düşük %4,1 ve en yüksek %11,4); iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen sonuçları ortalaması %6,9 (en düşük %4,9 ve en yüksek %11,8) olarak bulundu. Her iki cihaza ait ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,27$ ). Lineer regresyon analizinde  $r=0,9533$  bulundu. Passing-bablok regresyon analizinde  $y=0,4+1,0x$  (kesişim güven aralığı:  $-0,22 - 0,68$ , eğim güven aralığı:  $0,97-1,09$ ) denklemi elde edildi (Şekil 1). Yöntemler arasında sabit ya da orantısız sistematik hata gözlenmedi. Yöntemler arasında lineeriteden sapma gözlenmedi ( $p>0,1$ ). Bland-Altman grafiklerinde iki yöntem karşılaştırıldığında iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçlarının immüntürbidimetrik yöntem ile elde edilene göre ortalama 0,37 daha yüksek olduğu ve bunun %5,7 biasa karşılık geldiği tespit edildi (Şekil 2).

## TARTIŞMA

İki farklı ölçüm yönteminin HbA1c için hasta örnekleri üzerindeki etkisinin değerlendirdiği bu çalışmada her iki yöntem ile elde edilen sonuçların ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra yöntemler arasında lineer bir ilişki olduğu, sabit veya oransal bir hata olmadığı tespit edilmiştir. Tüm bunlara rağmen iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen sonuçların ortalama 0,37 daha yüksek olduğu ve bunun %5,7 biasa karşılık geldiği ortaya koyulmuştur.

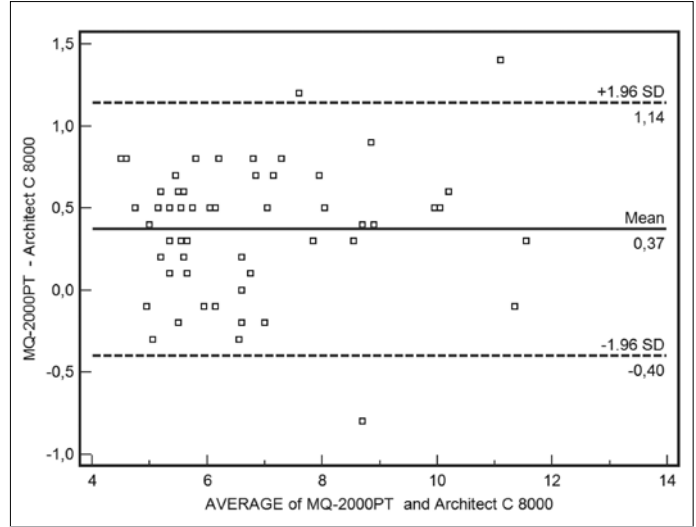




**Şekil 1.** Passing-bablok regresyon grafiği. Passing-bablok regresyon analizinde  $y=0,4+1,0x$  (kesişim güven aralığı:  $-0,22 - 0,68$ , eğim güven aralığı:  $0,97 - 1,09$ ) denklemi elde edildi.

Hemoglobin A1c; diyabetin tanı ve tedavisindeki kullanımının yanı sıra günümüzde diyabet taramalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle yüksek doğruluk ve güvenilirlikle ölçülmelidir (13). Buna ek olarak aynı laboratuvar için verilecek sonuçların kendi içinde standardizasyonunun sağlanması da özellikle önemlidir. Bizim bu çalışmamızda yapmış olduğumuz metod karşılaştırması, yöntem değişiminin hasta sonuçları üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada iyon değiştirme kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçları immüno-türbidimetrik yöntemle göre  $0,37$  (%5,7) daha yüksek bulundu. NGSP; metotlar arasındaki farkın HbA1c $\pm 0,70$  aralığında olması gerektiğini öngörmektedir (8). Bizim bulduğumuz bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içinde kalmaktadır.

Hekimler diyabet hastalarından düzenli aralıklarla HbA1c analizi istemekte ve sonuçlarını güncel kılavuzların rehberliğinde, sabit eşik değerler üzerinden değerlendirmektedir (8). Ardışık sonuçlar arasındaki olası farklılıklar diyabetik regülasyonun etkileri olarak yorumlanmaktadır. Yaygın görüşe göre hastanın sonuçları arasındaki  $0,5$  HbA1c değişimi klinik olarak anlamlı bir değişim olarak yorumlanmaktadır (14). Oysa iki ölçüm arasındaki sonuçların farklılığına neden olabilecek biyolojik varyasyon ve analitik varyasyondan kaynaklanabilecek bazı faktörler söz konusudur. Birbirine karşılaştırılan iki ardışık ölçüm, farklı iki yöntem ile ölçülmüş ise sonuçlar arasında görülen farkın nedenlerinden birinin de yöntemler arası fark olduğu kuşkusuzdur (15). Bizim hasta grubumuzda elde ettiğimiz iki ölçüm yöntemi arasındaki  $0,37$  HbA1c farkı esasen klinik olarak anlamlı sayılan  $0,5$  HbA1c değişimi düzeyinin altında kalmaktadır. Ancak bu farklılığın üzerine biyolojik ve analitik varyasyondan kaynaklanabilecek etkiler eklendiğinde ardışık sonuçlar arası değişimin  $0,5$  HbA1c sınırını aşabileceği unutulmamalıdır. HbA1c için biyolojik varyasyonun etkisinin  $<2\%$  olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle hasta sonuçları üzerindeki etkisi azdır. Analitik varyasyonun etkisi de yöntemden yöntemle değişkenlik göstermekle birlikte karşılaştırma yaptığımız iki ölçüm yönteminin de değişkenlik katsayılarının  $2\%$ 'nin altında olduğu belirtilmektedir. Bu koşullar altında ardışık sonuçlarda biyolojik ve analitik varyasyon tek başına sonuçların değerlendirilmesini



**Şekil 2.** Bland-Altman grafiği. İyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçlarının immüno-türbidimetrik yöntemle elde edilene göre ortalama  $0,37$  daha yüksek olduğu saptandı.

olumsuz yönde etkileyecek bir faktör olarak gözükmemektedir. Ancak bunların üzerine yöntem farklılıklarının etkisi de eklendiğinde klinik karar düzeyini olumsuz yönde etkileyebileceğine dikkat çekmek gerekir. Bu nedenle yöntem değişiminden sonraki sonuçlar değerlendirilirken tüm bu faktörlerin hasta sonuçları üzerindeki toplam etkisi göz önünde bulundurulmalı ve sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır.

Hemoglobin A1c ölçümü için kullanılan yöntemler temel iki prensibi kullanmaktadır (16). İlk yol HbA1c'yi diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayıran kromatografi veya elektroforez gibi yöntemlerdir. Diğer yaklaşım ise HbA1c'yi hedef alan antijenlerin kullanıldığı immüno-kimyasal yöntemlerdir. Bu yöntemler ile elde edilen sonuçlar birbiriyle korele değildir, yöntemler ve cihazlar arasında bazı farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıkların hasta sonuçları üzerindeki muhtemel olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla tüm dünyada HbA1c harmonizasyonu için çalışmalar halen sürmektedir. Ancak tüm yöntem ve cihazları kapsayan bir standardizasyon söz konusu değildir (17). Bizim karşılaştırdığımız her iki yöntem de NGSP ve IFCC tarafından izlenebilir kalibratörler kullanılmaktadır. Elde edilen sonuçlar her ne kadar birbiri ile uyumlu bulunsa da yine de iki cihaz arasında göz önünde bulundurulması gerekli bir fark söz konusudur. Bu fark bize laboratuvarlarda cihaz değişimi söz konusu olduğunda -yöntemler standardize yöntemle izlenebilir olsa da- sonuçlar üzerindeki etkisinin mutlaka değerlendirmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada yöntem karşılaştırma çalışmalarının istatistiksel analizinde altın standart kabul edilen Bland-Altman analizi ile yapılmış olması çalışmanın güçlü yönüdür. Bu istatistiksel analiz yöntemi göre iki yöntemle ait ölçüm farklılıkları objektif olarak ortaya koyulmakta ve farklılıkların kabul edilebilirlik düzeyinin yorumu klinisyenin görüşüne bırakılmaktadır.

Bu çalışmanın zayıf yönleri tek merkezli olarak tasarlanması ve ancak sınırlı bir hasta popülasyonu için değerlendirme yapılmış olmasıdır. Bunun yanı sıra kullanılan yöntemler için tekrarlılık çalışması yapılmamasıdır.

## SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları göstermektedir ki; iyon değiştirme kromatografisi yöntemini kullanan MQ-2000PT cihazı ile elde edilen HbA1c sonuçları, immüntürbidimetrik yöntemi kullanan ARCHİTECT C 8000'e göre ortalama 0,37 daha yüksek ölçülmektedir. Bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içindedir. Ancak yine de klinisyenlerin bu farklılık konusunda bilgilendirilmesinin diyabetik hastaların hem takibi hem de tedavisi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma klinik araştırmalar hakkındaki yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

**Hasta Onamı:** Çalışma klinik araştırmalar hakkındaki yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Tasarım - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Denetleme - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Kaynaklar - B.K.T.; Malzemeler - B.K.T.; Veri toplanması ve/veya işleme - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Analiz ve/veya yorum - B.K.T., H.T.; Literatür taraması - B.K.T., H.T.; Yazıyı yazan - B.K.T., H.T.; Eleştirel inceleme - B.K.T., H.T., G.A.

**Teşekkür:** Yazarlar, laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederler.

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

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

**Ethics Committee Approval:** The study is outside of the regulations about clinical trials.

**Informed Consent:** The study is outside of the regulations about clinical trials.

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

**Author Contributions:** Concept - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Design - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Supervision - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Resource - B.K.T.; Materials - B.K.T.; Data Collection and/or Processing - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Analysis and/or Interpretation - B.K.T., H.T.; Literature Review - B.K.T., H.T.; Writer - B.K.T., H.T.; Critical Review - B.K.T., H.T., G.A.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank the laboratory staff.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 388-94. [\[CrossRef\]](#)
2. Kaiser P, Reinauer H. Diabetes mellitus: the long way of standardization of HbA(1c) to the level of highest metrological order. *Ger Med Sci* 2011; 9: Doc28.
3. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012; 35: 2674-80. [\[CrossRef\]](#)
4. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011; 57: 205-14. [\[CrossRef\]](#)
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Day A. HbA1c and diagnosis of diabetes. The test has finally come of age. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 7-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. Desirable performance standards for HbA(1c) analysis - precision, accuracy and standardisation: consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA). *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1083-97. [\[CrossRef\]](#)
8. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011; 57: 205-14. [\[CrossRef\]](#)
9. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: A five-year progress report. *Clin Chem* 2001; 47: 1985-92.
10. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA(1c) in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89. [\[CrossRef\]](#)
11. Genc S, Omer B, Aycan-Ustyoel E, Ince N, Bal F, Gurdol F. Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated haemoglobin determination. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 481-5. [\[CrossRef\]](#)
12. Zander R, Lang W, Wolf HU. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method. *Clin Chim Acta* 1984; 136: 83-93 [\[CrossRef\]](#).
13. Juarez DT, Demaris KM, Goo R, Mnatzaganian CL, Wong Smith H. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 487-94. [\[CrossRef\]](#)
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203. [\[CrossRef\]](#)
15. Holmes EW, Erşahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, Murrell JV, et al. Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1c: a cause for concern? *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 540-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA(1c) results. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 148-54.
17. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34. [\[CrossRef\]](#)





# The Effect of Ejaculation Frequency on Serum Prostate-Specific Antigen Level

## Ejakülasyon Sıklığının Serum Prostat Spesifik Antijen Düzeyine Etkisi

Mehmet Karabakan<sup>1</sup>, Serkan Akdemir<sup>2</sup>, Alp Özgür Akdemir<sup>3</sup>, Çetin Volkan Öztekin<sup>3</sup>, Özer Güzel<sup>3</sup>, Cevdet Serkan Gökkaya<sup>3</sup>, Mesut Çetinkaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Urology, Erzincan University Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Erzincan, Turkey

<sup>2</sup>Department of Urology, İzmir University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Urology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** Serum prostate-specific antigen (PSA) levels are very important in the diagnosis of prostate cancer. Besides prostate cancer, PSA levels can also be increased by cystoscopy, prostate biopsy, prostatitis, and manipulation. There are also studies reporting that ejaculation affects serum PSA levels. In this study, we aimed to investigate the effects of ejaculation frequency on serum PSA level.

**Methods:** A total of 135 male patients aged in the range of 48–69 years who presented with lower urinary tract symptoms at the urology outpatient clinic between October 2009 and August 2012 were included in the study. Three groups divided according to ejaculation frequency (Group 1, Group 2, and Group 3) were compared by total and free PSA (t/f PSA) values, age, International Prostate Symptom Score (IPSS), prostate volumes, and PSA density (PSAD).

**Results:** There was no significant difference between t/f PSA values, age, IPSS, prostate volumes, and PSAD values of the groups.

**Conclusion:** In our study, ejaculation frequency was found to have no effect on serum PSA levels. (*JAREM 2015; 5: 56-9*)

**Keywords:** Ejaculation frequency, prostate specific antigen, ejaculation

### ÖZET

**Amaç:** Serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri prostat kanserinin tanısında oldukça önemlidir. PSA düzeyini prostat kanseri haricinde sistoskopi, prostat biyopsisi, prostatit ve manüplasyon gibi sebepler de yükseltebilmektedir. Ayrıca ejakülasyonun serum PSA düzeyini etkilediğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Biz bu çalışmada ejakülasyon sıklığının serum PSA düzeyi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık

**Yöntemler:** Çalışmaya Ekim 2009 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında üroloji polikliniğine alt üriner sistem semptomları (LUTS) ile başvuran 48-69 yaş aralığındaki toplam 135 erkek hasta dâhil edildi. Aylık ejakülasyon sayısı 0-5 olanlar Grup 1, 6-10 olanlar Grup 2 ve 11-20 arasında olan hastalar Grup 3 olarak gruplandırıldı. Ejakülasyon sıklığına göre ayrılan üç grup (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3) total ve serbest PSA (t/s PSA) değerleri, yaş, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve prostat volümleri, uluslararası erektil fonksiyon değerlendirme skoru (IIEF), PSA dansitesi (PSAD) açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında total ve serbest PSA düzeyleri, yaş, IPSS, prostat volümü ve PSA dansitesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda ejakülasyon sıklığının serum PSA düzeyi üzerine etkisinin olmadığı görüldü. (*JAREM 2015; 5: 56-9*)

**Anahtar Sözcükler:** Ejakülasyon sıklığı, prostat spesifik antijen, ejakülasyon

### INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is one of the most common types of cancer among men in the United States. In 2013, the American Cancer Society estimates that 238,590 U.S. men will develop PCa and 29,720 men will die from PCa. It occupies the second place among the causes of cancer-related deaths (1). For the detection of PCa at an early stage, regular prostate-specific antigen (PSA) measurements, digital rectal examination (DRE), PCa antigen 3 (PCA3 or DD3), prostate biopsies, taken if necessary, are of great importance, and Prostate Health Index (PHI) use is highly effective to benefit from early diagnosis and curative PCa treatment (2, 3). The introduction of PSA as a marker for PCa in the 1980s was a revolution in the diagnosis of PCa. However, though PSA is specific for the prostate organ, it is not specific for PCa. Elevated levels of serum PSA is caused by the entry of more PSA into circulation because of changes in the structure of prostate cells and defects formed in the basal layer. Besides PCa, PSA level may

also be increased by cystoscopy, prostate biopsy, prostatitis, and benign prostatic hyperplasia (BPH) (4). There are studies in the literature that suggest that ejaculation increases, decreases or does not change serum PSA levels (5-7). In a study by Tchertgen et al. (5), PSA values before and after the ejaculation of 64 patients were taken into consideration. A statistically significant increase in PSA was observed in 87% of the patients, particularly within the first 24 h. An increase of 41%, 9%, and 8% was observed at 1 h, 6 h, and 24 h, respectively. In 95% of the same patients, increased PSA level was demonstrated to return to the baseline value within the first 48 h. In another study, by Simak et al. (6), serum PSA levels on day 1 and 7 before and after the ejaculation of 18 patients aged between 20 and 39 years were evaluated; as a result, a significant decline was identified in serum PSA levels after ejaculation. In that study, the decline in PSA values after ejaculation was associated with the depletion of PSA stocks in conjunction with ejaculation. Although the effect of ejaculation



on PSA levels was investigated in studies conducted so far, there is no report on the effect of ejaculation frequency on PSA in the literature.

In this study, we aimed to investigate the effects of ejaculation frequency on total and free PSA (t/f PSA).

## METHODS

A total of 135 male patients aged in the range of 48–69 years who presented with lower urinary tract symptoms at the urology outpatient clinic between October 2009 and August 2012 were included in the study. Ejaculation number has been investigated by the survey method.

Patients taking the therapeutic 5-alpha reductase inhibitor and/or testosterone preparations or other hormonal effective drugs for BPH, patients with genitourinary tract malignancies who have a history of previous prostate surgery, cystectomy or other pelvic surgery, and those who had ejaculation in the last 48 h were excluded from the study.

Routine examinations of all patients as well as t/f PSA values, International Prostate Symptom Score (IPSS), number of ejaculations, PSA density (PSAD) value, and prostate volume were recorded.

The patients were divided into three groups by ejaculation frequency. Patients with 0–5 ejaculations per month were classified as Group 1, and those with 6–10 ejaculations and 11–20 ejaculations per month were classified as Group 2 and 3, respectively.

Prostate specific antigen (PSA) and free PSA measurements of the patients were performed by the radioimmunoassay method using a UniCel® DxI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc., USA) device. PSAD was obtained by dividing total PSA level by prostate volume.

Transrectal ultrasound procedure was performed on patients in the left lateral knee, chest position, using a 6.5-MHz biplanar transrectal probe (Hitachi™ EUB-400, Tokyo, Japan).

## Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Version 15.0 was used for statistical analysis. Groups were compared using one-way Anova test by age, t/f PSA values, IPSS, PSAD, and prostate volumes. A p value of <0.05 was accepted to be statistically significant.

In this study, the approval of the local ethics committee of the hospital was obtained. The patient gave an informed consent for the publishing of data.

## RESULTS

Mean age of all patients was 58.23, and mean age for Group 1, 2, and 3 was 58.70±5.00, 58.20±5.46, and 55.38±5.56, respectively. No statistically significant difference was detected by mean age between the groups (p=0.106).

Mean tPSA values of the patients were found to be 1.29±0.89 ng/mL (0.21–3.98) for Group 1, 1.26±0.86 ng/mL (0.26–3.24) for Group 2, and 1.62±0.79 ng/mL (0.70–3.15) for Group 3. No significant difference was found between the groups by tPSA values (p=0.405).

**Table 1. Demographic features and result of the groups**

|                                       | Group 1<br>(n=81) | Group 2<br>(n=41) | Group 3<br>(n=13) | p<br>value* |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Age (years)                           | 58.70±5.00        | 58.20±5.46        | 55.38±5.56        | 0.106       |
| tPSA (ng/mL)                          | 1.29±0.89         | 1.26±0.86         | 1.62±0.79         | 0.405       |
| fPSA (ng/mL)                          | 0.35±0.20         | 0.34±0.18         | 0.37±0.17         | 0.892       |
| IPSS                                  | 13.93±6.70        | 13.39±6.85        | 10.00±4.16        | 0.139       |
| Prostate volume<br>(cm <sup>3</sup> ) | 39.40±17.79       | 35.05±15.12       | 35.08±11.75       | 0.332       |
| PSAD                                  | 0.35±0.25         | 0.38±0.025        | 0.51±0.026        | 0.129       |

\*Used one-way Anova test  
IPSS: International Prostate Symptom Score; PSAD: PSA density; tPSA: total PSA; sPSA: free PSA; PSA: prostate specific antigen

Mean fPSA values of the patients were 0.35±0.20 ng/mL (0.08–1.01) for Group 1, 0.34±0.18 ng/mL (0.7–0.8) for Group 2, and 0.37±0.17 ng/mL (0.18–0.74) for Group 3. There was no significant difference between fPSA values of the groups (p=0.892).

Mean IPSS values of the patients were 13.93±6.70 (0–32) for Group 1, 13.39±6.85 (3–29) for Group 2, and 10.00±4.16 (5–20) for Group 3. There was no significant difference between IPSS values of the groups (p=0.139).

Mean prostate volumes of the patients were 39.40±17.79 cm<sup>3</sup> (19–110) for Group 1, 35.05±15.12 cm<sup>3</sup> (20–92) for Group 2, and 35.08±11.75 cm<sup>3</sup> (19–58) for Group 3. There was no significant difference between prostate volumes of the groups (p=0.332).

Mean PSAD values of the patients were 0.35±0.25 (0.0042–0.14) for Group 1, 0.038±0.25 (0.007–0.10) for Group 2, and 0.51±0.26 (0.12–0.98) for Group 3. There was no statistically significant difference between PSAD values of the groups (p=0.129). Table 1 shows results and demographic features of the groups.

## DISCUSSION

Nowadays, serum PSA testing is widely used in the diagnosis of PCa, and an annual check of serum PSA level after the age of 50 years is recommended for early diagnosis. However, the low specificity of the PSA test has resulted in a large number of unnecessary biopsies and overtreatment. PCA3 and PHI are among the most promising biomarkers that could complement PSA for early PCa diagnosis. A non-invasive, PCR-based method is able to detect PCA3 after prostate stimulation. Diagnostic urine test is more accurate than PSA, and it may reduce the likelihood of false-positive results (8). Different regions of the prostate contain varying proportions of fPSA isoforms, including proPSA that is associated with PCa. PHI, a mathematical formula that combines total PSA, free PSA, and [-2] proPSA, should be considered for biopsy decisions, risk stratification, and treatment selection (9).

PSA was reported to be non-specific for PCa, and it was suggested to increase based on conditions such as BPH and prostatitis as well as urological procedures, including cystoscopy, prostate biopsy, and DRE (10).

Thus, it is obvious that several factors may affect the serum levels of PSA. Several studies have addressed the effect of single ejaculation

on serum PSA levels (5-7). The results in such studies are variable, showing either increased or decreased PSA or the lack of effect. However, it is not known whether the ejaculation frequency is associated with PSA levels. We aimed to address this in the present study.

In a study by Oesterling et al. (11), it was observed that physiological membrane permeability and peri-prostatic PSA level increased as a result of weakening of the basal and epithelial cell membranes with advancing age. In that study, increasing permeability of barrier with ejaculation is thought to cause an increase in PSA levels. In a similar study by Herschman et al. (12), early stage PSA levels before and after the ejaculation of 20 patients was investigated. Total PSA values were found to be increased at 1h, 6 h, and 24 h after ejaculation, while free PSA value was reported to increase at 1 h and decrease at 6 h.

In the same period, Heidenreich et al. (13) obtained results distinct from other studies. In their study, PSA values of 100 patients aged within the range of 25–35 years were examined at 1hr and 24 h before and after ejaculation, and no statistically significant change was found in PSA level.

In the studies by Netto et al. (14) and Kirkali et al. (7), no significant rate of change in PSA was observed after ejaculation. In our study, the number of ejaculations within the last 1 month was found to cause no significant change in PSA level between groups. Further evaluations of free and total PSA values as well as PSAD also revealed no significant difference between the groups.

Stenner et al. (15) assessed a total of 707 patients in their study, in which ejaculation time was considered. The first group of patients (n=618) were enquired about their last ejaculation time, and their PSA values were considered. The patients in the first group were divided into seven groups according to those with last ejaculation time of 0.5, 1, 2, 3, 7, 30, and more than 60 days. No significant difference was found in PSA when these groups were evaluated within themselves. PSA values before and after the ejaculation of the patients in the second group (n=89) were compared; however, no significant difference was found. In that study, a significant difference was found between PSA values of the patients in the group with last ejaculation time of 1 day and PSA values of the patients in the group with last ejaculation time of 60 days.

In a recent study by Rajaei et al. (16), a group with a mean age of 31.3 years and another group with a mean age of 56.9 years were compared. Significant increase in PSA was observed in both groups at 1 h after ejaculation; however, no significant increase in PSA was observed in both groups at 24 h after ejaculation. Contractions of the pelvic musculature and the peri-prostatic tissue during ejaculation are thought to cause a leakage of PSA into the blood stream, resulting in increased PSA.

## CONCLUSION

In our study, unlike previous studies, the effects of ejaculation frequency on serum PSA levels were investigated, rather than the existence of ejaculation. No statistically significant difference was established between PSA levels of the patients with a higher number of ejaculation and those of the patients with a lower number of ejaculation. According to our study, ejaculation frequency does not increase serum PSA levels. In previous studies, increased serum PSA after ejaculation was observed, particularly, at 1 h (5,12). However, the patients who had an ejaculation

within the last 48 h were excluded from the study, thereby having no significant change in PSA. It is unlikely that after this period, the timing of the last ejaculation affected the serum PSA levels. Future studies should be conducted, and what impact will ejaculation frequency have on other biomarkers such as PCA3 and PHI should be investigated.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ankara Numune Training and Research Hospital.

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

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

**Author Contributions:** Concept - M.K., M.Ç.; Design - A.Ö.A., S.A.; Supervision - M.Ç., M.K.; Resource - Ö.G., M.K., C.S.G.; Materials - M.K., A.Ö.A.; Data Collection and/or Processing - Ö.G., C.S.G.; Analysis and/or Interpretation - M.K., M.Ç., Ç.V.Ö.; Literature Review - Ç.V.Ö., S.A.; Writer - M.K.; Critical Review - M.Ç., C.S.G., A.Ö.A., Ö.G.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

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

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.K., M.Ç.; Tasarım - A.Ö.A., S.A.; Denetleme - M.Ç., M.K.; Kaynaklar - Ö.G., M.K., C.S.G.; Malzemeler - M.K., A.Ö.A.; Veri toplanması ve/veya işleme - Ö.G., C.S.G.; Analiz ve/veya yorum - M.K., M.Ç., Ç.V.Ö.; Literatür taraması - Ç.V.Ö., S.A.; Yazıyı yazan - M.K.; Eleştirel inceleme - M.Ç., C.S.G., A.Ö.A., Ö.G.

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

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

## REFERENCES

1. American Cancer Society (ACS) (2013) Cancer facts & figures 2013 [online]. Atlanta, GA: American Cancer Society; Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>.
2. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185: 1650-5. [CrossRef]
3. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 259-64. [CrossRef]
4. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-4. [CrossRef]
5. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-6. [CrossRef]
6. Simak R, Madersbacher S, Zhang ZF, Maier U. The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 150: 895-7.

7. Kirkali Z, Kirkali G, Esen A. Effect of ejaculation on prostate specific antigen levels in normal men. *Eur Urol* 1995; 27: 292-4.
8. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079-92. [\[CrossRef\]](#)
9. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6: 74-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Dew T, Coker C, Saadeh F, Mulvin D, Coptcoat MJ, Sherwood RA. Influence of investigative and operative procedures on serum prostate specific antigen concentration. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 340-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Oesterling JE, Bilhartz DL, Tindal DJ. Clinically useful serum markers for adenocarcinoma of prostate, II: prostate-specific antigen. *Am Urol Assoc Update Ser* 1991; 10: 137-44.
12. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50: 239-43. [\[CrossRef\]](#)
13. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW. The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 157: 209-11.
14. Netto NR Jr, Apuzzo F, de Andrade E, Sruizon GB, Cortado PL, Lima ML. The effects of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 1996; 155: 1329-31. [\[CrossRef\]](#)
15. Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, Crawford ED. The effects of ejaculation on prostate specific antigen in a prostate cancer screening population. *Urology* 1998; 51: 455-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Rajaei M, Momeni A, Kheiri S, Ghaheri H. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. *J Res Med Sci* 2013; 18: 387-90.



# Correlation between the Fetal Liver Length and Crown-Rump Length During the First Trimester Screening

Birinci Trimester Taraması Sırasında Baş-Popo Mesafesi ile Fetal Karaciğer Uzunluğu Arasındaki Korelasyon

Erzat Toprak<sup>1</sup>, Murat Bozkurt<sup>2</sup>, Yetkin Karasu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Başkent University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study was to determine the correlation between fetal liver length (FLL) at the 11+0–13+6 week of pregnancy and crown-rump length (CRL).

**Methods:** Pregnant women (n=63) referring to the Başkent University Konya Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between January and March 2014 for first trimester screening were included in the study. Patients were excluded for the following reasons: two for type II DM, one for metabolic disease, and three because they refused to share their information. FLL was measured in patients at the 11+0–13+6 week of gestation and in those who had normal ultrasonographic findings. Exclusion criteria were as follows: nuchal translucency of  $\geq 3.5$  mm, antenatal first trimester combined test results of  $\geq 1/250$ , reverse flow of the ductus venosus and tricuspid valve, absence of nasal bone (NB), and fetal malformation in second trimester. Fifty-seven women who fulfilled inclusion criteria were included in the study. Statistical Package for the Social Sciences version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Descriptive statistics and Pearson's correlation test was used for correlation between FLL and CRL.

**Results:** Mean age of patients was  $28.18 \pm 4.7$  (19–39). Mean gravida and parity were  $2.05 \pm 1.2$  (1–6) and  $1 \pm 0.8$  (0–5), respectively. Mean gestational age was 12.4 weeks (min: 11.1 – max: 13.6), and mean FLL of the study group was  $11.2 \pm 1.1$  mm (8.2–13.7 mm). Mean NT was  $1.1 \pm 0.3$  (0.5–2.4) mm. In the present study, it was established that FLL was correlated with CRL ( $r$  (57): 0.840;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that there was a significant, strong, positive correlation between FLL and CRL at the 11<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> week of pregnancy. (JAREM 2015; 5: 60-3)

**Keywords:** Ultrasound, first trimester, fetal liver, liver length

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı 11+0–13+6 gebelik haftalarında fetal karaciğer uzunluğu (FKU) ile baş-popo mesafesi (BPM) arasındaki korelasyonun değerlendirilmesidir.

**Yöntemler:** Ocak ve Mart 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 1. trimester taraması için başvuran 63 gebe kadın dahil edildi. Çalışma süresince iki hastada DM Tip 2 ve 1 hastada metabolik hastalık bulunması üzerine; 3 hasta ise verilerinin çalışmada kullanılması istememeleri üzerine çalışma dışına alındı. Ultrasonografi bulguları normal olan 11+0 – 13+6 gebelik haftaları içerisindeki gebelerde FKU ölçüldü. Nükal saydamlığın 3,5 mm'den büyük olan, kombine birinci trimester tarama testi 1/250'den yüksek olanlar, trikuspid kapakta ve duktus venosusta ters akım saptananlar ile nazal kemiğin olmadığı ve ikinci trimesterde fetal anomali saptanan olgular dışlama kriteri olarak seçildi. İstatistiksel analiz için SPSS testi ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistik ve FKU ile BPM korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyonu kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan olguların ortalama yaşı  $28,18 \pm 4,7$  (19- 39). Ortalama gravide ve parite sırasıyla  $2,05 \pm 1,2$  (1- 6) ve  $1 \pm 0,8$  (0-5) idi. Ortalama gebelik yaşı 12,4 hafta (min: 11,1 - maks: 13,6) ve ortalama FKU  $11,2 \pm 1,1$  mm (8,2 - 13,7 mm) idi. Ortalama NT  $1,1 \pm 0,3$  (0,5 - 2,4) mm idi. FKU ile BPM arasında korelasyon vardı ( $r$  (57): 0,840,  $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** FKU ile BPM arasında güçlü ve pozitif korelasyon olduğu bu çalışmada gösterildi. (JAREM 2015; 5: 60-3)

**Anahtar Sözcükler:** Ultrason, birinci trimester kanaması, fetal karaciğer, karaciğer uzunluğu

## INTRODUCTION

Although it is not a standardized part of fetal ultrasonography, measurement of fetal liver length (FLL) may be useful for the diagnosis of diseases such as Rh isoimmunization (1), hemoglobin Bart's disease (2), maternal diabetes (3), intrauterine growth retardation (4), twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) (5), and Down's syndrome (6). FLL is usually measured in the second or

third trimester (1, 7). However, it is possible to measure FLL even at 7<sup>th</sup>–9<sup>th</sup> week of pregnancy (8). Crown-rump length (CRL), nuchal translucency (NT), nasal bone (NB), tricuspid valve (TV) regurgitation, and ductus venosus (DV) blood flow can be assessed in the second trimester ultrasound (9-12).

In the present study, we investigated the correlation between FLL and CRL at 11+0–13+6 gestational week of pregnancy.





**METHODS**

This prospective study included pregnant women admitted to the Başkent University Konya Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between January and March 2014 for the first trimester screening. Informed written and oral consents were obtained from all pregnant women participating in the study. The approval of the Ethics Committee was obtained from the Başkent University Faculty of Medicine.

Fetal liver length was measured in fetuses who had no anomaly in ultrasound scan and who had a CRL measurement of 45–84 mm. Exclusion criteria were as follows: NT of  $\geq 3.5$  mm; antenatal first trimester combined test results of  $\geq 1/250$ ; reverse flow of the DV and TV; absence of NB; and fetal malformation in the second trimester. Sixty-three women who fulfilled inclusion criteria were included in the study.

All fetuses were measured for FLL on sagittal image using high-resolution real-time ultrasound with a GE Voluson Pro V (GE Healthcare, Tiefenbach, Austria) 4–7-MHz abdominal convex transducer (Figure 1).

In all cases, fetal CRL, NT, NB, tricuspid regurgitation, and DV blood flow wave were evaluated. FLL was measured in longitudinal axis from the dome of the diaphragm to the lower most point of the right lobe of the liver (Figure 1) (1, 7).

**Statistical Analysis**

Statistical Package for the Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Descriptive statistics and Pearson’s Correlation test was used. A p value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

**RESULTS**

Two patients were excluded because of type II DM, one patient was excluded because of metabolic disease, and three patients were excluded because they refused to share their information. Therefore, there were 57 patients included in the study. Mean age of the patients was  $28.18 \pm 4.7$  (19–39) years. Mean gravida and parity were  $2.05 \pm 1.2$  (1–6) and  $1 \pm 0.8$  (0–5), respectively. Mean gestational age was 12.4 weeks (min: 11.1; max: 13.6), mean gestational age at delivery was  $38.8 \pm 0.8$  (37.0–40.0) weeks, and mean birth weight was  $3355 \pm 336$  (2700–3950) g. Mean NT was  $1.1 \pm 0.3$  (0.5–2.4) mm. We summarized the ultrasonographic findings of the patients in Table 1. Mean FLL was measured as  $11.2 \pm 1.1$  mm (8.2–13.7 mm). A scatter graph suggested that there may be a positive correlation between CRL and longitudinal FLL (Figure 1). Pearson’s product moment revealed that there was a significant, strong, positive correlation between CRL and FLL, which accounted for 94% of the variance  $r(57): 0.840$  ( $p < 0.001$ ) (Figure 2).

**DISCUSSION**

This present study revealed that there was a significant, strong, positive correlation between CRL and FLL, which accounted for 94% of the variance  $r(57): 0.840$  ( $p < 0.001$ ). Similar to our study, Tongprasert et al. (13) reported that FLL increases as pregnancy progresses. They formulized this result as  $FLL(\text{mm}) = 1.61(\text{GA, week}) - 6.75$  ( $r(2) = 0.94; p < 0.001$ ). Although it is not fully functional, still fetal liver plays a critical role in glucose, fat metabolism, and hematopoiesis during fetal development. It has both endo-

**Table 1. Demographic characteristics and ultrasound findings of the patients (n=57)**

| Patients parameters and results |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Maternal age (year)             | $28.18 \pm 4.7$ (19-39)*    |
| Gravidity                       | $2.05 \pm 1.2$ (1-6)*       |
| Parity                          | $0.8 \pm 1.0$ (0-5)*        |
| Gestational age (weeks)         | $12.4 \pm 0.5$ (11.1-13.6)* |
| CRL (crown-rump length)         | $61.3 \pm 7.5$ (47-77)*     |
| Nuchal translucency (NT)        | $1.1 \pm 0.3$ (0.5-2.4)*    |
| Fetal liver length              | $11.2 \pm 1.1$ (8.2-13.7)*  |
| Delivery weeks                  | $38.8 \pm 0.8$ (37.0-40.0)* |
| Birth weights (gram)            | $3355 \pm 336$ (2700-3950)* |
| *: mean $\pm$ SD (range)        |                             |



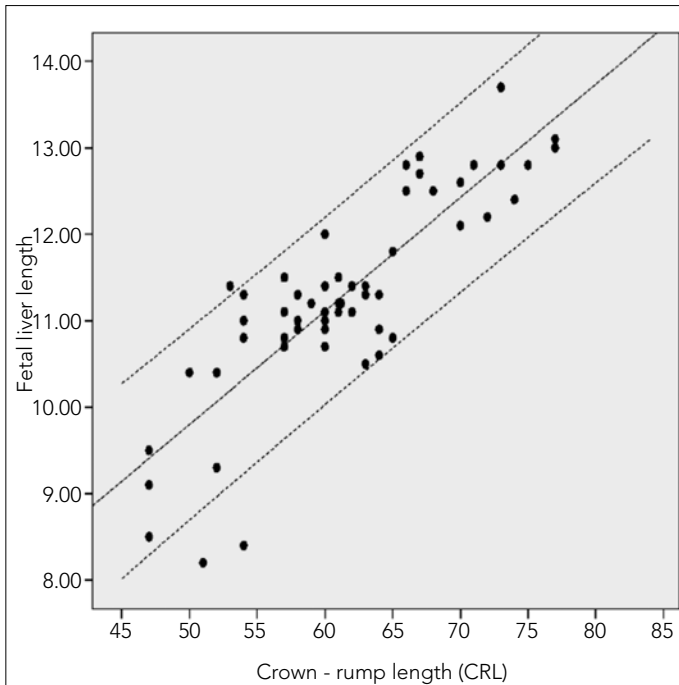
**Figure 1.** Measurement of Fetal liver length

crine and metabolic functions. In this manner, fetal problems may affect fetal liver development even at early stages of the fetal development (13). Therefore, the evaluation of fetal liver may ensure early diagnosis of many diseases.

Morphologically, fetal liver is divided into four types: I. trapezoid (Type 1); II. triangular (Type 2); III. square (Type 3); and IV. rectangular (Type 4). Type III is the most common form. Size, weight, volume, and number of lobes are usually correlated with gestational age. Fetal liver acquires the characteristics of adult liver morphology at term (14).

Factors affecting FLL can be either physiologic or pathologic. It was reported that racial factors may play a role in the length of fetal liver (7, 15, 16). Roberts et al. (3) showed that in diabetic pregnant women, the length of fetal liver is 12% longer than that in women with uncomplicated pregnancies. In addition, Roberts and Mitchell (5) established that in TTTS, fetal liver is larger in donor and recipient twins.

Hematopoiesis is divided into three periods in the embryo and fetus, which overlap. Mesoblastic, hepatic, and myeloid periods develop in the yolk sac, liver, and spleen and bone marrow, re-



**Figure 2.** The correlation between fetal liver length and crown-rump length (The percentiles 50<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> were showed)

spectively. Hepatic period continues from 10<sup>th</sup> week to 24<sup>th</sup> week (17). Roberts et al. (1) demonstrated that in cases with Rh isoimmunization complicated by anemia, fetal liver is enlarged because of extramedullary hematopoiesis. Fetal liver assessment in isoimmunized patients may give some clue about the severity of the disease and the need for prompt intervention (transfusion or delivery) (16).

Down's syndrome is accompanied by fetal liver enlargement. In these cases, hepatomegaly usually is a result of hydrops and myeloproliferative diseases. Compared with the euploid fetuses, in trisomy 21, there is no correlation between liver enlargement and NT, tricuspid failure, and abnormal DV blood flow (6).

Three-dimensional (3D) ultrasound can be used for fetal liver assessment. Although it requires more time, it has been shown that 3D fetal liver volume is also correlated with gestational age (17, 18).

There are some other diseases that may not affect the fetal liver diffusely. Focal fetal tumors or tumor-like diseases may also be diagnosed during the sonographic assessment of the fetal liver. Hemangiomas and mesenchymal hamartomas are the most commonly seen lesions during fetal development (19). In utero development of these lesions may also cause polyhydramnios and fetal hydrops. Although they are rare, routine evaluation of the fetal liver in utero may also help the early diagnosis of these problems.

In another study, it has been shown that there is a strong correlation between FLL and OGTT results, with FLL possibly serving as a valid marker for the prediction of GDM in high-risk populations (20).

In the present study, it is suggested that FLL can be measured at the visit for second trimester Screening, and this measurement was correlated with CRL. FLL measurement is important for the

diagnosis of metabolic or chromosomal diseases accompanying liver impairment. FLL measurement is not difficult, and it can be standardized. We suggest that it is more difficult to evaluate NT because it is highly dependent on fetal position. Also, interobserver and intraobserver differences may affect NT measurement. Gestational diabetes is usually diagnosed in the second half of the pregnancy; FLL may give information about the prognosis of gestational diabetes. FLL measurement may be used for gestational age determination. In our opinion, the present study is important as a preliminary report for future studies working on these hypotheses.

## CONCLUSION

Although relatively few number of cases may limit the power of this study, we suggest that in non-complicated pregnancies, there is a correlation between FLL and CRL measurement at 11<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> gestational week.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Başkent University Faculty of Medicine.

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

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

**Author Contributions:** Concept - E.T., M.B.; Design - M.B., E.T., Y.K.; Supervision - E.T., M.B., Y.K.; Resource - E.T., M.B., Y.K.; Materials - E.T.; Data Collection and/or Processing - M.B., E.T., Y.K.; Analysis and/or Interpretation - M.B., E.T., Y.K.; Literature Review - M.B., Y.K.; Writer - M.B., E.T., Y.K.; Critical Review - M.B.

**Acknowledgements:** Authors would like to thank Assistane Professor, H. Duygu Kara Bozkurt for English grammatical editing.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

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

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.T., M.B.; Tasarım - M.B., E.T., Y.K.; Denetleme - E.T., M.B., Y.K.; Kaynaklar - E.T., M.B., Y.K.; Malzemeler - E.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.B., E.T., Y.K.; Analiz ve/veya yorum - M.B., E.T., Y.K.; Literatür taraması - M.B., Y.K.; Yazıyı yazan - M.B., E.T., Y.K.; Eleştirel İnceleme - M.B.

**Teşekkür:** Yazarlar, İngilizce dil bilgisi düzenlemeleri için Yrd. Doç. Dr. H. Duygu Kara Bozkurt'a teşekkür eder.

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

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

## REFERENCES

1. Roberts AB, Mitchell JM, Pattison NS. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 42-6. [\[CrossRef\]](#).

2. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 73-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Roberts AB, Mitchell J, Murphy C, Koya H, Cundy T. Fetal liver length in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1308-12. [\[CrossRef\]](#)
4. Roberts AB, Mitchell JM, McCowan LM, Barker S. Ultrasonographic measurement of liver length in the small - for - gestational - age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 634-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Roberts AB, Mitchell JM. Fetal liver length in twin – twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 30-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Gielchinsky Y, Zvanca M, Minekawa R, Persico N, Nicolaides KH. Liver volume in trisomy 21 and euploid fetuses at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 28-32. [\[CrossRef\]](#)
7. Vintzileos AM, Neckles S, Campbell WA, Andreoli JW Jr, Kaplan BM, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 477-80.
8. Hata T, Fujiwaki R, Senoh D, Hata K. Intrauterine sonographic assessments of embryonal liver length. *Hum Reprod* 1996; 11: 2758-61. [\[CrossRef\]](#)
9. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 400-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0– 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18-22. [\[CrossRef\]](#)
12. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, et al. Ductus venosus blood flow assesment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 341-5 [\[CrossRef\]](#).
13. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. *J Clin Ultrasound*. 2011; 39: 74-7.
14. Albay S, Malas MA, Cetin E, Cankara N, Karahan N. Development of the liver during the fetal period. *Saudi Med J* 2005; 26: 1710-5.
15. Murao F, Takamori H, Hata K, Hata T, Kitao M. Fetal liver measurements by ultrasonography. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25: 381-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Phatihattakorn C, Ruangvutilert P, Sansaneevithayakul P, Boriboonhirsarn D. Reference centile chart for fetal liver length of Thai fetuses. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 750-4.
17. Arbeille P, Fornage B, Boucher A, Ruiz J, Georgescu M, Blouin J, et al. Telesonography: virtual 3D image processing of remotely acquired abdominal, vascular, and fetal sonograms. *J Clin Ultrasound* 2014; 42: 67-73. [\[CrossRef\]](#)
18. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 381-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Makin E, Davenport M. Fetal and neonatal liver tumours. *Early Hum Dev* 2010; 86: 637-42. [\[CrossRef\]](#)
20. Perovic M, Gojnic M, Arsic B, Pantic I, Stefanovic T, Kovacevic G, et al. Relationship between mid-trimester ultrasound fetal liver length measurements and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes* 2014 Aug 14. doi: 10.1111/1753-0407.12207. [\[CrossRef\]](#)



# Yoğun Bakımda Takip Edilen Uzamış Entübasyonlu Hastalarda Orta Kulakta Efüzyon Sıklığının ve Efüzyon Gelişmesinde Rol Oynayan Etkenlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Prevalence and Factors Affecting the Development of Middle Ear Effusion in Patients with Prolonged Intubation in Intensive Care Unit

Denizhan Dizdar<sup>1</sup>, Mehmet Emre Dinç<sup>1</sup>, Seçkin Ulusoy<sup>1</sup>, Abdullah Dalğış<sup>1</sup>, Mehmet Özgür Ayrıncsal<sup>1</sup>, Cengiz Yumru<sup>2</sup>, Murat Topak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Yoğun bakımda hasta takibi birden çok branşın ortak çalışmasını gerektiren, önemli ve zor bir konudur. Çoğu zaman bilinci kapalı olan veya entübe hastalarla iletişim kurmak mümkün olmayıp, bazı hastalıkları gözden kaçabilmektedir. Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda 7 günden uzun entübe olan hastalarda efüzyonlu otit sıklığının araştırılması ve efüzyon gelişmesinde rol oynayan etkenlerin ortaya konmasıdır.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesinde Mart-Aralık 2014 tarihlerinde yatmış olan 20 hasta dahil edildi. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi çalışmayı Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberine göre onayladı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü 18 yaş ve üzerindedir. Trafik kazası ya da travmaya bağlı entübe olan, kronik otitis media, kulak burun boğaz ameliyatı, baş-boyun tümörü öyküsü olan, kulak zarı perforasyonu, dış kulak yolu patolojisi, nazofarenkste kitlesi, kronik sinüziti olan, nazal polip veya ağır septal deviasyonu gibi nazal pasajı tıkayan patolojileri olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Hastaların yakınlarından ayrıntılı anamnez alınmasını takiben, otoskopik muayene, burun muayenesi, timpanometri ve akustik refleks ölçümleri yapıldı. Kulak muayenesi konvansiyonel taşınabilir otoskop ile yapıldı.

**Bulgular:** Yirmi hastanın 12'sinde bilateral efüzyon saptandı (24/40 kulak, %60). İki hastada tip C timpanogram elde edilirken (4/40 kulak, %10), geri kalan 6 hastanın 12 kulağı normal bulundu. Entübasyon süreleri incelendiğinde 14 günden uzun entübe kalmış 13 hastanın 11 tanesinde (%84) efüzyon geliştiği saptandı. Entübasyon süresi ve efüzyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. Bilinç durumu değerlendirildiğinde, bilinci kapalı olan 12 hastanın 11'inde (%91) efüzyon gözlemlendi. Bilinç durumu ile efüzyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

**Sonuç:** On dört günü geçen uzamış entübasyonlu ve şuur kaybı olan yoğun bakım hastalarında orta kulak efüzyonu gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Bu bilgi ışığında uzamış entübasyonlu hastaların yoğun bakım takip rutinlerine periyodik otoskopik muayene de eklenebilir. (JAREM 2015; 5: 64-7)

**Anahtar Sözcükler:** Efüzyonlu otit, yoğun bakım, uzamış entübasyon

## ABSTRACT

**Objective:** Monitorization of patients in intensive care units requires a multidisciplinary approach. As cooperation with unconscious or intubated patients is often not possible, some conditions may be overlooked. The aim of this study is to reveal the incidence and factors affecting otitis media with effusion in ICU patients intubated longer than 7 days.

**Methods:** Twenty patients hospitalized in the intensive care unit of the Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital from March to December 2014 were included in the study. The Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital Ethics Committee approved the study according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices guidelines. All of the patients included in the study were aged ≥18 years. Patients intubated because of traffic accidents or trauma, patients with a history of chronic otitis media or ear, nose, and throat operations, patients with head and neck tumors, and patients with tympanic membrane perforation, external auditory canal pathology, nasopharyngeal mass, and chronic sinusitis as well as patients with a pathology leading to nasal obstruction, such as nasal polyposis or severe septal deviation, were excluded. After a detailed history by patients' relatives, an otoscopic examination, nasal examination, tympanometry, and acoustic reflex measurements were performed. Ear examination was performed using a conventional portable otoscope.

**Results:** Among 20 patients, 12 had bilateral effusion (24 out of 40 ears, 60%). In two patients, a type C tympanogram was obtained (four out of 40 ears, 10%), and the remaining 12 ears of six patients were normal (30%). When intubation time is evaluated, among 13 patients intubated longer than 14 days, 11 had effusion (84%). A significant correlation was found between the duration of intubation and effusion development. Assessing the state of consciousness, 11 of 12 unconscious patients (91%) were found to have effusion. There was a significant correlation between effusion development and state of consciousness.

**Conclusion:** In unconscious patients intubated longer than 14 days, the risk of having middle ear effusion is demonstrated to be higher. Consequently, in the periodic follow-up of intensive care patients with prolonged intubation, a routine otoscopic examination has to be considered. (JAREM 2015; 5: 64-7)

**Keywords:** Otitis media with effusion, intensive care, prolonged intubation



**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Denizhan Dizdar, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 555 547 68 56 E-posta: denizhandizdar@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received Date:** 03.02.2015

**Kabul Tarihi / Accepted Date:** 31.03.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2015.663

## GİRİŞ

Yoğun bakımda hasta takibi birden çok branşın ortak çalışmasını gerektiren, önemli ve zor bir konudur. Çoğu zaman bilinci kapalı ve solunum cihazına bağlı olan hastalarla iletişim kurmak mümkün olmayıp, bazı hastalıklar gözden kaçabilmektedir.

Efüzyonlu otitis media (EOM) genellikle kulakta dolgunluk hissi ve iletim tipi işitme kaybı ile karşımıza çıkar. EOM çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür, çocukların %70-80'i hayatlarında en az bir kere EOM geçirmektedirler (1). Çocuklarda östaki tüpü daha kısa ve yatay olduğundan dolayı, EOM'a erişkinlerden daha meyillidirler. Erişkinlerde EOM gelişme ihtimali daha düşüktür ve muhtemel EOM sebepleri arasında sinüzit, sigara ve nazofarenks kanseri bulunmaktadır (2). Erişkinlerde orta kulak efüzyonu önceden var olan sensörinöral işitme kaybını ağırlaştırarak yaşa bağlı işitme kaybını arttırabilir (3). EOM erişkinlerde yoğun bakım hastalarında (%25-43) daha yüksektir (2, 4). Özellikle nazal entübe edilmiş hastalarda bu ihtimal daha da artmaktadır. Uzun süreli entübasyon 14 günden sonrası olarak kabul edilmektedir. Entübasyon süresi uzadıkça EOM riski ve sıklığının da artması beklenmektedir. Yoğun bakım hastalarında orta kulakta basınç değişiklikleri ile beraber efüzyon; nazogastrik entübasyon, yaş ve bilinç durumu gibi etkenlerden etkilenmektedir (5). Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda 7 günden uzun entübe olan hastalarda EOM sıklığının araştırılması ve olası sebeplerin ortaya konmasıdır.

## YÖNTEMLER

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışmanın Helsinki bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar kılavuzuna uygunluğuna dair 36/2014 no'lu etik kurul onayı alındı. Hasta yakınlarına yapılacak uygulama ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesinde Mart-Aralık 2014 tarihlerinde yatmış olan 20 hasta dahil edildi. Bu hastaların hepsi 7 günden fazla oral entübe hastalardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi 18 yaşından büyüktü, daha önce geçirilmiş kulak hastalıkları ve kronik otit öyküleri yoktu. Trafik kazası veya travma nedeniyle entübe olan, kulak burun boğaz operasyonu öyküsü, baş-boyun tümörü, kronik otiti, kulak zarı perforasyonu, dış kulak yolu patolojisi, nazofarenks kitlesi, kronik sinüziti, nazal poliposis veya ileri derece septum deviasyonu gibi nazal pasajı engelleyecek patolojisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların yakınlarından ayrıntılı anamnez alınmasını takiben, otoskopik muayene, burun muayenesi, timpanometri ve akustik refleks ölçümleri yapıldı.

Kulak muayeneleri konvansiyonel taşınabilir otoskop ile yapıldı. Serumen bulunan hastaların dış kulak yolu küret ile temizlendi. Dış kulak yolu patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kulak zarlarının renk, parlaklık ve gözle görülen efüzyon varlığı not edildi.

Timpanometri ve akustik reflektometri için taşınabilir AT235h (Interacoustics, DIC 5610, Assens, Danimarka) kullanıldı. Elde edilen timpanogram sonuçları, Jerger'in (6) 1970'de tanımladığı sınıflamaya göre A, B ve C olarak ayrıldı. Tip A normal kulaklarda, Tip B EOM mevcut olan kulaklarda, tip C ile östaki disfonksiyonu olarak kabul edildi. Hastaların yattıkları, 7. ve 14. gün timpanometrik incelemeleri yapıldı. Timpanometrik incelemeleri takiben akustik

refleks ölçümleri yapıldı. Kulak zarı normal, Tip A olan ve akustik reflektometri de spektral gradient açısı 95 dereceden fazla olanlar normal değerlendirildi. Kulak arkasında sıvı seviyesi görülmesi, tip B timpanogram ve spektral gradientin 70 derecede az olması efüzyon olarak kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, entübasyon süreleri, bilinç durumları, nazogastrik tüpün tarafı kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Kesikli değişkenler Yates düzeltmeli Ki-kare testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlere ait ortalama değerler Student t-testi ile analiz edildi. Hipotezler çift yönlü olup,  $p \leq 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 15,0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Toplam 20 erişkin hasta çalışmaya alındı (11 kadın, 9 erkek). Ortalama yaş 66,3 bulundu. Yaşlar 25-83 arasında değişmekteydi. Endotrakeal entübasyon süresi 7 ile 44 gün arasında değişmekteydi (ortalama 21,4 gün). Hastaların hepsinde nazogastrik sonda bulunmaktaydı. Nazogastrik sondalar 10 hastada sağda, 10 hastada sol taraftaydı. Otoskopik muayene, timpanometri ve akustik reflektometriye göre 12 hastada orta kulakta efüzyon saptandı, tüm hastalarda her 2 kulakta da efüzyon mevcuttu. Geri kalan hastaların 2 tanesinde tip C timpanogram (negatif orta kulak basıncı) saptandı. 6 hastanın kulakları muayene ve timpanometriye göre doğaldı. Entübasyon süresi 7 günden uzun olan hastalarda efüzyon görülme riski daha yüksekti. Toplam 40 kulağın 24'ünde efüzyon gözlemlendi (%60), 4 kulakta Tip C timpanogram, negatif basınç gözlemlendi (%10), 12 kulak ise normaldi (%30).

**Tablo 1. Orta kulakta efüzyon gelişmesinde etkili olabilecek çeşitli etkenler**

|                   | EOM Var (%) | EOM Yok (%) | Toplam |
|-------------------|-------------|-------------|--------|
| Entübasyon Süresi |             |             |        |
| 14 ve az          | 1 (14)      | 6 (86)      | 7      |
| 15 ve çok         | 11 (84)*    | 2 (16)      | 13     |
| Toplam            | 12          | 8           | 20     |
| Yaş               |             |             |        |
| <60               | 3 (42)      | 4 (58)      | 7      |
| >60               | 9 (69)      | 4 (31)      | 13     |
| Toplam            | 12          | 8           | 20     |
| Şuur              |             |             |        |
| Açık              | 1 (12)      | 7 (88)      | 8      |
| Kapalı            | 11 (91)*    | 1 (9)       | 12     |
| Toplam            | 12          | 8           | 20     |

\*İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )  
EOM: Efüzyonlu otitis media



Bazı risk faktörlerinin EOM gelişiminde anlamlı olabileceği görüldü (Tablo 1). Hastaların yaşlarına bakıldığında 60 yaşından genç olan 7 hastanın 3 tanesinde efüzyon saptandı. Altmış yaşından büyük 13 hastanın ise 9'unda (%69) EOM mevcuttu. Sonuç olarak her ne kadar 60 yaşından büyüklerde EOM görülme sıklığı yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,23$ ). Şuur durumu değerlendirildiğinde, şuuru kapalı olan 12 hastanın 11'inde (%91) EOM gözlemlendi, şuurun kapalı olmasının EOM gelişimini etkilediği görüldü ( $p=0,002$ ). Entübasyon süreleri incelendiğinde 14 günden uzun entübe kalmış 13 hastanın 11 tanesinde (%84) EOM geliştiği saptandı, entübasyon süresi ve EOM gelişimi arasında da anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,012$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan 14 günden uzun entübe kalmış ve şuuru kapalı olan hastalarda efüzyon gelişim sıklığının arttığını göstermiştir. Literatür incelendiğinde sonuçlarımızın benzer çalışmalarla paralellik gösterdiği görülmüştür (5, 7). Efüzyon gelişmesine sebep olabilecek 2 predispozan sebepten bahsedilebilir, bunlardan biri östaki tüp disfonksiyonu ve bu sebeple orta kulağa ulaşan patojenlerdir (2, 4). Entübe hastalarda mekanik ventilasyon mukosilyer fonksiyon ve mukus viskozitesini bozarak östaki disfonksiyonuna sebep olabilmektedir (2, 4). Ayrıca mekanik ventilasyon sonucu vücutta oluşan hipokapni spontan solunumu inhibe eder ve orta kulak basıncını negatif yönde etkiler (8, 9).

Ayrıca hastaların bilinç kaybının bulunması da nöromusküler sistemi ve yutmayı bozarak östaki disfonksiyonuna katkıda bulunur ve bu durum da negatif orta kulak basıncı ve efüzyona sebebiyet verebilir (5). Uzamış entübasyonun da (14 günden uzun), bilinç bozukluğuyla beraber efüzyon oluşumunu etkilediği bulunmuştur. Nazofarengeal irritasyon ve ödemin süresi bu durumun sebebi olabilir. Lin ve ark.nın (5) çalışmada da 14 gün sonrasında efüzyon gelişmesinde artış olmuştur. Hsiung ve ark.ları (9) tarafından yapılan çalışmada da trakeotomi açıldığında efüzyon oluşma sıklığının azaldığı gözlenmiştir.

Supin pozisyonda uzun süre kalmanın ve gastroözofageal reflünün de bakteriyel patojenlerin orta kulağa ulaşmasına etkisi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (4, 10). Pozisyon sebebiyle nazofarenkste biriken sıvılar östaki tüpü aracılığıyla orta kulağa geçebilmektedir. Ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonları ve sinüzitin de orta kulağa patojen göçünde potansiyel sebeplerden olabileceği belirtilmektedir (2, 10).

Her ne kadar nadir olsa da akut otit veya sinüziti olan yoğun bakım hastalarında sepsis gelişme olasılığı bildirilmiştir (11, 12). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde sepsis gözlenmemiş olup, bunun hastaların sistemik antibiyoterapi alıyor olmaları ve efüzyonlu otitin süperatif otite komplike olamamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

## SONUÇ

On dört günü geçen uzamış entübasyonlu ve şuur kaybı olan yoğun bakım hastalarında orta kulak efüzyonu gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Bunun sonucu olarak yoğun bakım takip rutinlerine uzamış entübasyonlu hastaların periyodik otoskopik kulak zarı muayenesi de eklenmelidir. Uzun süreli entübe kalan hastalarda orta kulakta efüzyon gelişme riski artmaktadır. Belli bir

süre entübe hastalarda efüzyon riski açısından otoskopik muayenelerin rutin olarak yapılması yararlı olacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı 36/2014).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - D.D., M.E.D., S.U., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Tasarım - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Denetleme - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A.; Analiz ve/veya yorum - D.D.; Literatür taraması - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A.; Yazıyı yazan - D.D., M.E.D., S.U., A.D.; Eleştirel İnceleme - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., M.T.

**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 Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital (Number: 36/2014).

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

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

**Author Contributions:** Concept - D.D., M.E.D., S.U., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Design - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Supervision - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., C.Y., M.T.; Data Collection and/or Processing - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A.; Analysis and/or Interpretation - D.D.; Literature Review - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A.; Writer - D.D., M.E.D., S.U., A.D.; Critical Review - D.D., M.E.D., S.U., A.D., M.Ö.A., M.T.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94. [CrossRef]
2. Christensen L, Schaffer S, Ross SE. Otitis media in adult trauma patients: incidence and clinical significance. *J Trauma* 1991; 31: 1543-5. [CrossRef]
3. Hamill-Ruth RJ, Ruth RA. Evaluation of audiologic impairment in critically ill patients: results of a screening protocol. *Crit Care Med* 2003; 31: 2271-77. [CrossRef]
4. Cavaliere F, Masieri S, Liberini L, Proietti R, Magalini SI. Tympanometry for middle-ear effusion in unconscious ICU patients. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9: 71-5.
5. Lin CC, Lin CD, Cheng YK, Tsai MH, Chang CS. Middle eareffusion in ICU patients with prolonged endotracheal intubation. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 109-11. [CrossRef]
6. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 311-24. [CrossRef]
7. Akdağ M, Çetin M, Baysal ZY, Kadiroğlu AK, Çelik MY, Meriç F. Middle Ear Pressure and Factors Affecting It in Intubated Patients Hos-

- pitalized in Intensive Care. Turk Arch Otolaryngol 2014; 52: 47-51. [\[CrossRef\]](#)
8. Derkay CS, Bluestone CD, Thompson AE, Kardatske D. Otitis media in the pediatric intensive care unit: a prospective study. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 100: 292-9.
  9. Hsiung KC, Ching CL, Chin YW, Chia DL, Ming HT, Chia SC. Improvement in otitis media with effusion in patients undergoing tracheostomy after prolonged endotracheal intubation. J Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 38: 532-6.
  10. Palmisano JM, Moler FW, Revesz SM, Custer JR, Koopmann C. Chronic otitis media requiring ventilation tubes in tracheotomized ventilator dependent children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1994; 30: 177-82 [\[CrossRef\]](#)
  11. Persico M, Barker GA, Mitchell DP. Purulent otitis media--a "silent" source of sepsis in the pediatric intensive care unit. Otolaryngol Head Neck Surg 1985; 93: 330-4. [\[CrossRef\]](#)
  12. Borman KR, Brown PM, Mezera KK, Jhaveri H. Occult fever in surgical intensive care unit patients is seldom caused by sinusitis. Am J Surg 1992; 164: 412-5. [\[CrossRef\]](#)



# The Reflux Finding Score: Reliability and Correlation to the Reflux Symptom Index

Reflü Bulgu Skoru: Güvenilirlik ve Reflü Semptom Endeksi ile Korelasyonu

Nermin Erdaş Karakaya<sup>1</sup>, Sevtap Akbulut<sup>2</sup>, Hande Altıntaş<sup>3</sup>, Mehmet Gökhan Demir<sup>4</sup>, Necdet Demir<sup>5</sup>, Derya Berk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Otorhinolaryngology, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Otorhinolaryngology, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Otorhinolaryngology, Acıbadem Health Care, Bağdat Medical Center, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Clinic of Otorhinolaryngology, Etimesgut State Hospital, Ankara, Turkey

<sup>5</sup>Clinic of Otorhinolaryngology, State Hospital, Tekirdağ, Turkey

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the correlation between the reflux symptom index (RSI) and the reflux finding score (RFS) in the patients with voice-related problems and to investigate the reliability of RFS.

**Methods:** Fifty-four patients presenting with the complaint of voice abnormality were included in the study. Patients were asked to complete an RSI score sheet, and they were examined by rigid laryngostroboscopy. Laryngostroboscopic examinations of the patients were evaluated and rated with RFS by three different otolaryngologists blinded to patient information in two different sessions to evaluate intra-rater and inter-rater reliability. The correlations between RSI and RFS, for both total RFS and individual variables from RFS, were investigated.

**Results:** Sixty-three percent were female and 37% were male, with a mean±SD age of 39.09±14.43 years. RSI ranged from 4 to 31, and RFS ranged from 8 to 22. All three raters demonstrated highly consistent intra-rater and inter-rater reliability for both total RFS and individual variables from RFS. There was a highly significant statistical correlation between RSI and total RFS ( $r=0.696$ ;  $p=0.0001$ ). Individual variables from RFS, except the posterior commissure hypertrophy, also demonstrated a significant positive correlation with RSI scores ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** RFS is a simple scale that could easily be administered with high intra-rater and inter-rater reliability for the evaluation of laryngopharyngeal reflux. RSI is highly correlated with both total RFS and all the individual variables from RFS, except posterior commissure hypertrophy. (JAREM 2015; 5: 68-74)

**Keywords:** Laryngopharyngeal reflux, reflux symptom index, reflux finding score, hoarseness, reliability, correlation

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada amaç ses kısıklığı olan hastaları Reflü semptom indeksi (RSİ) ve Reflü bulgu skoru (RBS) ile değerlendirilerek aralarındaki ilişkiyi belirlemek ve Reflü Bulgu Skorunun (RBS) güvenilirliğini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Ses kısıklığı şikayeti ile başvuran 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastadan RSİ Formu doldurması istendi ve rijit laringostroboskop ile muayene edildi. Larengostroboskopik muayene üç ayrı kulak burun boğaz hastalıkları hekimi tarafından iki ayrı zamanda değerlendirme içi ve değerlendirme arası güvenilirlik için hastanın bilgilerinden habersiz reflü bulgu skoru (RBS) ile değerlendirildi ve skorlandı. RSİ ile RBS arasındaki korelasyon, RBS ve RBS alt parametreleri araştırıldı.

**Bulgular:** Yüzde altmış üç kadın ve %37 erkekten oluşurken ortalama yaş 39,09±14,43'tü. RSİ 4 ile 31 arasında değişirken, RBS 8 ile 22 arasında değişmekteydi. Her 3 değerlendirmeci de hem total RBS hem de RBS alt değerlendirmesi yönünden oldukça yüksek değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası güvenilirlik saptandı. RSİ ve total RBS arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı pozitif yönde korelasyon gözlemlendi ( $r=0,696$ ,  $p=0,0001$ ). RSİ total değerleri ile RBS alt değişkenlerinin karşılaştırılmasında posterior komissür hipertrofisi dışındaki tüm bulgularda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** RBS ses kısıklığı şikayeti bulunan hastaların larengofarengal reflü yönünden değerlendirilmesinde kolay ve hızlı uygulanabilir, değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası güvenilirliği yüksek olan bir skaladır. RSİ ve RBS hem total Reflü bulgu skorları hem de -posterior komissür hipertrofisi dışındaki reflü bulgu skoru alt parametreleri açısından, istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı korelasyon göstermektedir. (JAREM 2015; 5: 68-74)

**Anahtar Sözcükler:** Larengofarengal reflü, reflü semptom indeksi, reflü bulgu skoru, ses kısıklığı, güvenilirlik, korelasyon

## INTRODUCTION

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is the retrograde flow of gastric contents to the larynx and pharynx. It is a clinical entity related to, but also distinct from, gastroesophageal reflux disease (GERD). LPR is considered to be the most common extraesophageal manifestation of GERD (1). It causes symptoms such as chronic irritative cough, excessive throat clearing, globus sensation, sore

throat, and dysphonia. It has been estimated that 4%–10% of the patients referred to an otolaryngology clinic have symptoms and/or signs related to LPR (2, 3). LPR has been found to be related to chronic pharyngitis and laryngitis, contact ulcer, granuloma, subglottic stenosis, vocal fold nodules, and laryngospasm; it is also suggested to be implicated for premalignant lesions and squamous cell carcinoma of the larynx (1, 4-6).



Address for Correspondence/ Yazışma Adresi: Dr. Sevtap Akbulut, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 532 575 99 96 E-mail: sevtap.akbulut@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 04.03.2015 Accepted Date / Kabul Tarihi: 12.04.2015  
© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2015.698

**Table 1. Reflux symptom index (RSI)**

| Within the last month, how did the following problems affect you?<br>Circle the appropriate response | 0=No Problem<br>5=Severe problem |   |   |   |   |   |
|--|----------------------------------|---|---|---|---|---|
|  | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. Hoarseness or a problem with your voice   | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Clearing your throat  | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Excess throat mucus or postnasal drip   | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills   | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Coughing after you eat or after lying down  | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Breathing difficulties or choking episodes  | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Troublesome or annoying cough   | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Sensation of something sticking to your throat or a lump in your throat                           | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up                                     | 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | Total                            |   |   |   |   |   |

Twenty-four-hour ambulatory dual-probe pH monitoring is currently considered to be the gold standard for the objective diagnosis of LPR (1). However, it is a time-consuming, relatively invasive, and expensive technique (1, 7, 8). Novel diagnostic techniques such as triple-probe pH monitoring, combined pH and impedance measurement, and pepsin immunoassay detection have recently been introduced, but none of these tests are currently appropriate for routine clinical practice (9-12).

Belafsky et al. (11, 12) developed the reflux symptom index (RSI) and the reflux finding score (RFS) for the assessment of the patients with LPR. RSI is a 9-item self-administered outcomes questionnaire for evaluating symptoms of LPR. Each item is scored between 0 (no problem) and 5 (severe problem), with a maximum total score of 45. An RSI of greater than 13 is considered to indicate LPR (11). The reflux finding score is an 8-item clinical severity scale used to interpret the most common laryngoscopic findings related to LPR, including subglottic edema (pseudosulcus); ventricular obliteration; erythema/hyperemia; diffuse laryngeal edema; vocal fold edema; posterior commissure hypertrophy; granuloma; and excessive, thick endolaryngeal mucus. The scale ranges from 0 (no abnormal findings) to a maximum of 26 (worst score possible). An RFS greater than 7 indicates that the patient has LPR with 95% certainty (12).

Although these two instruments are widely used in clinical practice, there are few reports investigating the correlation between them (13, 14). In this study, we evaluated the correlation between RSI and RFS in the patients with voice-related problems, and we also investigated the reliability of RFS.

## METHODS

### Patients

After obtaining approval from the Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital's ethics committee, the study started with a group of 105 patients presented to the academic otolaryngology clinic with primarily a voice-related complaint. Patients with premalignant or malignant laryngeal diseases, chronic pulmonary or sinonasal infections, acute laryngitis were excluded from the study group. The remaining 54 patients were selected to form

the study population. Before the procedure, informed consent was obtained from each participant.

Patients were asked to complete the 9-item self-administered RSI score sheet (Table 1). The laryngostroboscopic examination was performed with a 70° rigid endoscope (70° rigid endoscope; Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and a stroboscope (Pulsar Stroboscope; Karl Storz, Tuttlingen, Germany), with digital video recording following the same examination protocol.

### Raters

The laryngostroboscopic examinations of the patients were evaluated and rated by three different otolaryngologists. They were all working for the study hospital. Two of them (Rater 1 and 2) were full-time attending surgeons, while Rater 3 was a last-year otolaryngology resident. All three raters had viewed various laryngostroboscopic examinations together 2 months before the study started and had agreed on a severity scale of each RFS sign.

Each rater was provided with the laryngostroboscopic examinations of all 54 patients and with RFS rating scales (Table 2). They viewed and rated the 54 videos separately under identical conditions without getting information about the medical history of individual patients, including RSI scores.

However, they were aware that each patient was being evaluated for voice-related complaints. In order to determine intra-rater reliability, laryngostroboscopic examinations were rated again by all the raters 4–6 weeks later in a separate session.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with NCSS 2007 (NCSS LLC; Kaysville, Utah, USA). One RSI score and six RFSs, resulting from the evaluation of each laryngostroboscopic examination by three raters in two different sessions were obtained for each patient. Inter-rater and intra-rater reliability were determined using the intra-class correlation coefficient (ICC) for a two-way random effects model (15, 16). ICC is used to evaluate the agreement between repeated measurements from the same subject or between measurements of two or more different raters on the same subject. ICC ranges from 0.0 to 1.0. If there is not much variance between the scores assigned by different raters (i.e., if all raters

**Table 2. Reflux finding score (RFS)**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Pseudosulcus (infraglottic edema) | 0=Absent<br>2=Present                             |
| Ventricular obliteration          | 2=Partial<br>4=Complete                           |
| Erythema and hyperemia            | 2=Arytenoids<br>4=Diffuse                         |
| Vocal fold edema                  | 1=Mild<br>2=Moderate<br>3=Severe<br>4=Polypoid    |
| Diffuse laryngeal edema           | 1=Mild<br>2=Moderate<br>3=Severe<br>4=Obstructing |
| Posterior commissure hypertrophy  | 0=Absent<br>2=Present                             |
| Granuloma/granulation tissue      | 0=Absent<br>2=Present                             |
| Thick endolaryngeal mucus         | 0=Absent<br>2=Present                             |

assigned the same or similar scores), ICC would be relatively high (i.e., close to +1) (16).

### Correlation Assessment

Based on the percent of agreement between all the raters, a final RFS was established for each variable on laryngostroboscopic examination. Spearman's rank coefficient of correlation was used to evaluate the correlation between RSI and final RFSs. The threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### RESULTS

A total of 54 patients with voice-related complaints were included in the study. Sixty-three percent (34 of 54) were females and 37% (20 of 54) were males, with a mean  $\pm$ SD age of  $39.09 \pm 14.43$  years. RSI ranged from 4 to 31, and RFS ranged from 8 to 22. Of the 54 patients, 28 presented with vocal cord lesions (e.g., nodules, polyps, cysts, Reinke's edema, and granulomas), 14 were diagnosed with functional voice disorders, 10 presented with vocal cord paralysis/paresis, and two had vocal cord atrophy.

The most commonly encountered symptoms from RSI were hoarseness (53 of 54; 98.2%), frequent throat clearing (48 of 54; 92.7%), heartburn (45 of 54; 86.3%), and sensation of a lump in the throat (37 of 54; 71.3%) (Figure 1). The most frequently found findings on laryngostroboscopic examination were vocal fold edema (54 of 54; 100%), posterior commissure hypertrophy (54 of 54; 100%), diffuse laryngeal edema (53 of 54; 98.2%), and laryngeal erythema/hyperemia (53 of 54; 98.2%), followed by ventricular

obliteration (37 of 54; 71.3%), subglottic edema (20 of 54; 36.2%), and thick endolaryngeal mucus (11 of 54; 18.2%) (Figure 2). No patient exhibited granuloma.

### RFS Reliability Results

All three raters demonstrated highly consistent intra-rater reliability with high agreement between the first and second evaluations. ICCs of the total RFS were more than 0.900 for all the raters. Rater 1 exhibited the highest reliability (ICC=0.918), followed by the Raters 2 and 3 (ICC=0.910 and 0.907, respectively) (Table 3). The inter-rater reliability was also reasonably satisfactory, with ICC being 0.907 for the total RFS (Table 4). For all the individual variables from RFS, intra-rater ICCs ranged from 0.712 to 0.973, and inter-rater ICCs ranged from 0.670 to 0.956. All ICCs of the study were found to be considerably high.

### RSI-RFS Correlation

Reflux symptom index scores of the patients ranged from 4 to 31 (mean,  $18.3 \pm 4.4$ ). In 37 patients (68.5%), they were above 13 and suggestive of LPR, ranging from 13 to 31; in 17 patients (31.5%), RSI scores were LPR-negative, ranging from 4 to 12. All of the patients had RFSs suggestive of LPR ( $>7$ ), ranging from 8 to 22 (mean,  $14.2 \pm 4.6$ ). There was a highly significant positive statistical correlation between RSI and total RFS ( $r=0.696$ ,  $p=0.0001$ ) (Figure 3). Individual variables from RFS, except posterior commissure hypertrophy, also demonstrated a significant positive correlation with RSI scores (Table 5).

### DISCUSSION

In daily routine otolaryngologic practice, the diagnosis of LPR is based on the clinical assessment of the patients with dysphonia and on the recognition of associated reflux symptoms and findings through endoscopic examination of the larynx. It is well known that classic symptoms of GERD are not observed in 57%–80% of the patients with significant clinical manifestations of LPR. Therefore, otolaryngologists should inquire regarding specific symptoms of LPR and also acknowledge nonspecific findings of laryngeal irritation and inflammation observed through laryngoscopic examination (17, 18). RSI and RFS, developed by Belafsky et al. (11, 12), have been widely used for the diagnosis of LPR as they are simple, inexpensive, and noninvasive (14, 19).

This study was designed to evaluate the patients with voice-related complaints using both RSI and RFS and to determine the reliability of RFS. The correlation between RFS and RSI was also compared. Both intra-rater and inter-rater reliability results for all three raters were quite high. The ICC was above the acceptance level of 0.70; furthermore, it was even higher than 0.90 for total RFS. In addition, there was a highly significant positive correlation between RSI and RFS ( $p=0.0001$ ). Our results confirm the results of previous studies and suggest that these two scales can be quite useful for potential LPR patients (13, 14).

The main limitation of our study is the lack of 24-hour pH monitoring in the patients; thus, LPR actually was not confirmed in the patients. However, 24-hour pH monitoring is a relatively invasive technique and has limited use in an outpatient setting (1, 7).

The highest intra-rater and inter-rater agreement in this study was observed for vocal fold edema and for thick endolaryngeal mucus. Laryngeal erythema is significantly dependent on the vid-



**Table 3. Assessment of intra-rater reliability of the reflux finding score with intra-class correlation coefficient**

| Intra-rater                      | Rater 1 |        |       | Rater 2 |        |       | Rater 3 |        |       |
|----------------------------------|---------|--------|-------|---------|--------|-------|---------|--------|-------|
|                                  | ICC     | 95% CI |       | ICC     | 95% CI |       | ICC     | 95% CI |       |
|                                  |         | Min    | Max   |         | Min    | Max   |         | Min    | Max   |
| Diffuse laryngeal edema          | 0.89    | 0.791  | 0.953 | 0.885   | 0.779  | 0.924 | 0.862   | 0.784  | 0.916 |
| Erythema and hyperemia           | 0.875   | 0.782  | 0.914 | 0.864   | 0.803  | 0.911 | 0.852   | 0.768  | 0.909 |
| Vocal fold edema                 | 0.911   | 0.871  | 0.943 | 0.923   | 0.897  | 0.966 | 0.929   | 0.888  | 0.956 |
| Posterior commissure hypertrophy | 0.822   | 0.712  | 0.888 | 0.857   | 0.712  | 0.888 | 0.817   | 0.712  | 0.888 |
| Ventricular obliteration         | 0.834   | 0.783  | 0.921 | 0.863   | 0.798  | 0.920 | 0.852   | 0.768  | 0.910 |
| Subglottic edema                 | 0.787   | 0.764  | 0.851 | 0.812   | 0.765  | 0.876 | 0.790   | 0.762  | 0.871 |
| Thick endolaryngeal mucus        | 0.894   | 0.811  | 0.952 | 0.846   | 0.814  | 0.935 | 0.874   | 0.801  | 0.922 |
| Reflux finding score             | 0.918   | 0.887  | 0.973 | 0.910   | 0.842  | 0.949 | 0.907   | 0.854  | 0.943 |

ICC: Intra-class correlation coefficient; CI: confidence interval; Min: minimum; Max: maximum

**Table 4. Assessment of inter-rater reliability of the reflux finding score with intra-class correlation coefficient**

| Inter-rater                      | Intra-class coefficient |         |         |
|----------------------------------|-------------------------|---------|---------|
|                                  | ICC                     | 95% CI  |         |
|                                  |                         | Minimum | Maximum |
| Diffuse laryngeal edema          | 0.862                   | 0.784   | 0.916   |
| Erythema and hyperemia           | 0.852                   | 0.768   | 0.909   |
| Vocal fold edema                 | 0.929                   | 0.888   | 0.956   |
| Posterior commissure hypertrophy | 0.817                   | 0.712   | 0.888   |
| Ventricular obliteration         | 0.852                   | 0.768   | 0.910   |
| Subglottic edema                 | 0.790                   | 0.670   | 0.871   |
| Thick endolaryngeal mucus        | 0.874                   | 0.801   | 0.922   |
| Reflux finding score             | 0.907                   | 0.854   | 0.943   |

ICC: Intra-class correlation coefficient; CI: confidence interval

eo-endoscopic equipment; subtle changes in erythema are difficult to quantify. Even though posterior commissure hypertrophy is a frequent finding in LPR, the posterior larynx is the most difficult area for consistent rating and assessment (12, 20). However, we found relatively high intra-rater and inter-rater agreement for both laryngeal edema and posterior commissure hypertrophy.

Among all the individual variables from RFS, only posterior commissure hypertrophy did not exhibit significant correlation with RSI ( $r=0.98$ ;  $p=0.152$ ). It has been shown that the exposure of the interarytenoid area to gastric secretions results in some degree of keratinization and epithelial hyperplasia (21). This histopathological transformation could represent an irreversible process. Hill et al. demonstrated no change in the degree of posterior commissure hypertrophy in the patients with LPR on long-term acid-suppressive therapy (22). They concluded that posterior commissure hypertrophy, as an isolated finding, is unreliable in determining the presence of active LPR.

Mesallam et al. (13) determined good intra-rater reliability but low-to-moderate inter-rater reliability for RFS in 40 symptomatic

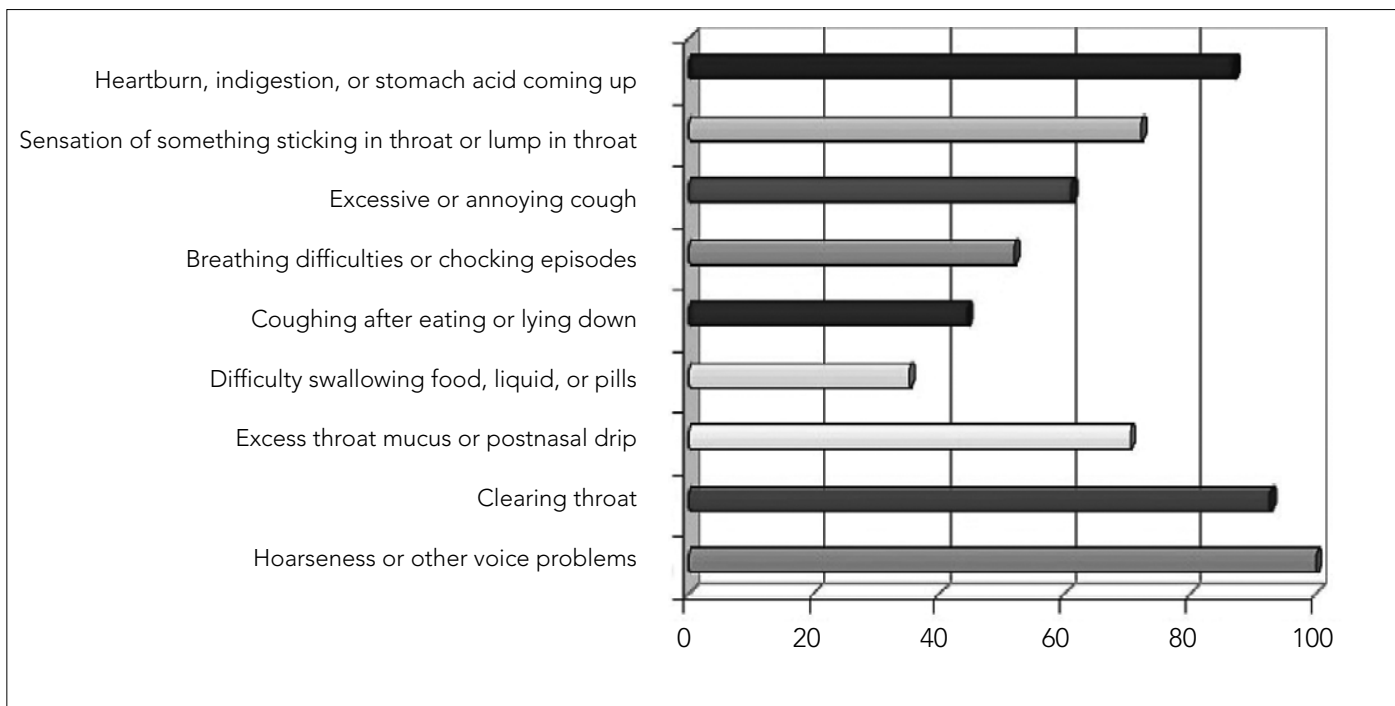
**Table 5. Relation between the reflux symptom index and individual variables from the reflux finding score**

| Signs                            | Spearman's rho |         |
|----------------------------------|----------------|---------|
|                                  | r              | p       |
| Diffuse laryngeal edema          | 0.53           |         |
|                                  |                | 0.0001* |
| Erythema and hyperemia           | 0.442          |         |
|                                  |                | 0.001*  |
| Vocal fold edema                 | 0.406          |         |
|                                  |                | 0.002*  |
| Posterior commissure hypertrophy | 0.198          |         |
|                                  |                | 0.152   |
| Ventricular obliteration         | 0.349          |         |
|                                  |                | 0.01*   |
| Subglottic edema                 | 0.276          |         |
|                                  |                | 0.043*  |
| Thick endolaryngeal mucus        | 0.269          |         |
|                                  |                | 0.049*  |

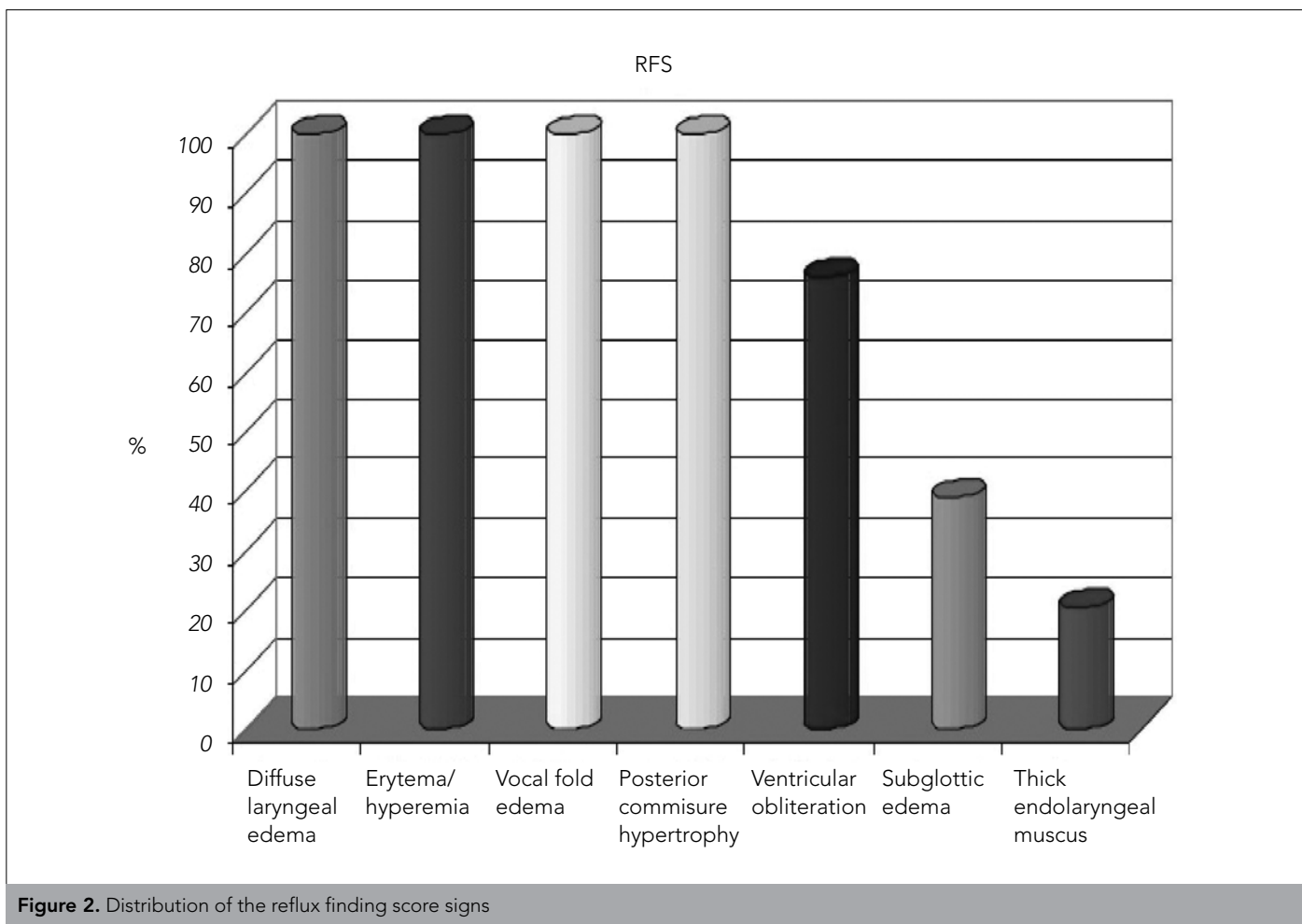
\* $p<0.05$ : statistically significant

ally diagnosed LPR patients. There was a strong positive correlation observed between RSI and total RFS. Comparison of individual variables from RFS and RSI demonstrated that hoarseness correlated with vocal fold edema, diffuse laryngeal edema, thick endolaryngeal mucus, and erythema. Throat clearing correlated with thick endolaryngeal mucus and vocal fold edema, and globus sensation correlated with erythema and posterior commissure hypertrophy (13).

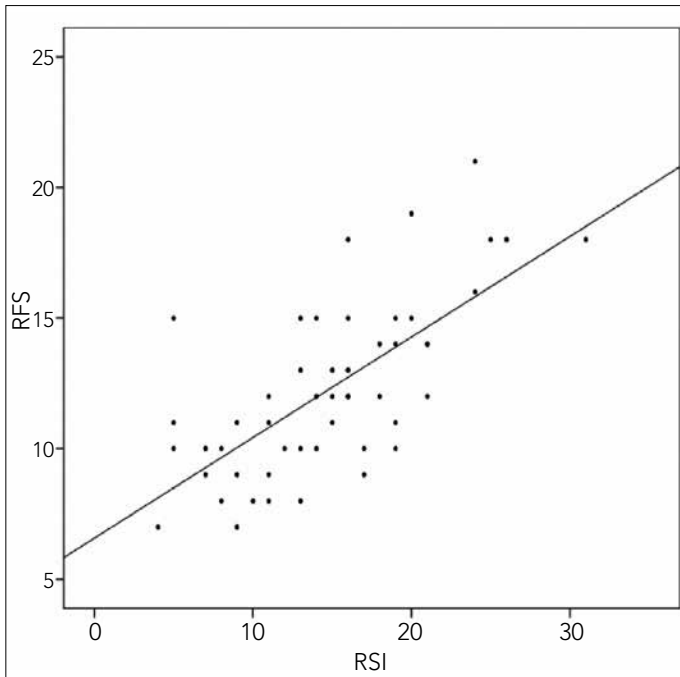
Branski et al. (20) investigated the reliability of the assessment of laryngoscopic findings, potentially associated with LPR among otolaryngologists. Five otolaryngologists rated the presence of and the degree of severity of rigid laryngoscopic findings, such as edema, erythema, and interarytenoid pachydermia, for 100



**Figure 1.** Distribution of the reflux symptom index symptoms



**Figure 2.** Distribution of the reflux finding score signs



**Figure 3.** Correlation between the reflux finding score and the reflux symptom index ( $r=0.696$ ;  $p=0.0001$ )

dysphonic patients. Their data showed that both inter-rater and intra-rater reliability for these physical findings were low in the endoscopic assessments of the larynx. As a solution for the problem of unreliability of laryngeal examination findings, they recommended to “train” otolaryngologists with a set of standardized examinations (20). In our study, all three raters had viewed and discussed together various laryngostroboscopic examinations 2 months before the study started. This was intended for obtaining consistency among our raters for the scoring of each RFS sign. This practice is similar to recommendation of “training” by Branski et al. (20). We believe that this “training” contributed to our high intra-rater and inter-rater reliability. However, having additional raters for assessing laryngoscopic findings would have strengthened our study.

Preparing standardized video examinations to identify each individual variable of RFS and to rate their degree of severity would be valuable. Training otolaryngologists with this video material could be an appropriate method to obtain reliability in the evaluation of LPR.

RSI was translated into Turkish for use in our study. A translation of RSI has not been validated before, but Habermann et al. (14) used the German translation of RSI and suggested that the translation can be used for identifying the patients with LPR. As in their study, the missing Turkish validation of RSI is a potential bias for our study.

The study in which RFS was originally validated by Belafsky et al. (12) used flexible fiberoptic laryngoscopy to perform laryngoscopic evaluations. Instead, we used rigid laryngoscope in our study. Habermann et al. (14) reported in their multicenter, prospective study that the patients suspected of having LPR could be evaluated with RSI and RFS, and then, they could be selected for the treatment on the basis of abnormal results of these scales.

They used a rigid endoscope for the evaluation of the larynx in their study as well. The comparison of findings between flexible and rigid laryngoscopes on healthy volunteers, laryngeal signs such as arytenoid erythema and pseudosulcus were more likely to be detected with a flexible rather than a rigid endoscope (23). For this reason, reliability of RFS with flexible laryngoscope should also be investigated with future studies.

In our study, all the patients demonstrated an RFS above the diagnostic score of LPR ( $>7$ ) (mean,  $14.2\pm 4.6$ ), while some of them reported lower RSI scores than the diagnostic value of 13 for LPR. However, these patients also had lower RSI scores ranging from 4 to 12 (mean,  $8.4\pm 2.5$ ). This is in accordance with the overall positive correlation observed between RSI and RFS. We did not exclude the patients under current antireflux medication in our study. It is demonstrated that the laryngeal findings of LPR resolve more slowly than the symptoms for 6 months of treatment (24). In our institute, the patients on LPR treatment are routinely examined at 6 weeks and at 3 and 6 months of treatment. Patients who had an RFS of  $>7$  with an RSI of  $<13$  could be the LPR patients under current antireflux medication at the time of the laryngoscopic examination for the study. Nevertheless, these results may also indicate that a positive RFS may not always accompany a positive RSI. Therefore, both of these scales should be accepted as complementary to each other for the evaluation of LPR.

## CONCLUSION

Reflux finding score is a simple scale that could easily be administered with high intra-rater and inter-rater reliability for the evaluation of LPR in the patients with voice-related complaints. RSI and total RFS demonstrate a highly significant positive statistical correlation. All individual variables from RFS, except posterior commissure hypertrophy, show a positive correlation with RSI score. It may be appropriate to prepare standardized educational recordings to increase the reliability for RFS. Using these scales for symptoms and findings of the patients in daily practice enables otolaryngologists to develop a common language for LPR.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Informed consent was taken from each participant before the procedure.

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

**Author Contributions:** Concept - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Design - N.E.K., S.A., D.B.; Supervision - N.E.K., S.A., D.B.; Resource - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Materials - N.E.K., S.A., H.A., D.B.; Data Collection and/or Processing - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Analysis and/or Interpretation - N.E.K., S.A., D.B.; Literature Review - N.E.K., S.A., M.G.D., N.D.; Writer - S.A., N.E.K., H.A., M.G.D., N.D.; Critical Review - N.E.K., S.A., D.B., M.G.D., N.D., H.A.

**Acknowledgements:** The authors wish to thank Daniel B. Magraw from Johns Hopkins University for editorial assistance in the preparation of this manuscript and Doğan Çakan for his company.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Her katılımcıdan prosedür öncesinde yazılı onam alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Tasarım - N.E.K., S.A., D.B.; Denetleme - N.E.K., S.A., D.B.; Kaynaklar - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Malzemeler - N.E.K., S.A., H.A., D.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.E.K., S.A., H.A., M.G.D., N.D., D.B.; Analiz ve/veya yorum - N.E.K., S.A., D.B.; Literatür taraması - N.E.K., S.A., M.G.D., N.D.; Yazıyı yazan - S.A., N.E.K., H.A., M.G.D., N.D.; Eleştirel inceleme - N.E.K., S.A., D.B., M.G.D., N.D., H.A.

**Teşekkür:** Yazarlar, John Hopkins Üniversitesi'nden Daniel B. Magraw'a yazının hazırlanması sırasında editöryel yardımlarından ve Doğan Çakan'a desteklerinden dolayı teşekkür ediyor.

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

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

## REFERENCES

- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1-78.
- Koufman JA, Wiener CJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour pH monitoring. *J Voice* 1988; 2: 78-89. [CrossRef]
- Toohill RJ, Mushtag E, Lehman RH. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. In: Sacristan T, Alvarez-Vincent JJ, Bartual J, eds. Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Amsterdam, the Netherlands: Kugler and Ghedini Publications, 1990. p.3005-9.
- Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 19-23.
- Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 1861-5. [CrossRef]
- Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, Ferri T, Muzzeto P, Leandro G, et al. Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2004; 29:5 45-8.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 32-5. [CrossRef]
- Issing WJ, Karkos PD, Perreas K, Folwaczny C, Reichel O. Dual-probe 24-hour ambulatory pH monitoring for diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 845-8. [CrossRef]
- Maldonado A, Diederich L, Castell DO, Gideon RM, Katz PO. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design: defining normal values and excluding artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113: 349-55. [CrossRef]
- Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 14-8.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 274-7. [CrossRef]
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-7. [CrossRef]
- Mesallam TA, Stemple JC, Sobeih TM, Elluru RG. Reflux symptom index versus reflux finding score. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 436-40. [CrossRef]
- Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF. Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. *J Voice* 2012; 26; 123-7. [CrossRef]
- Shrout P, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86: 420-8. [CrossRef]
- Ateş C, Oztuna D, Genç Y. The use of intraclass correlation coefficient (ICC) in medical research: review. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2009; 1: 59-64.
- Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 785-802. [CrossRef]
- Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005; 294: 1534-40. [CrossRef]
- Bilgen C, Ogüt F, Kesimli-Dinç H, Kirazlı T, Bor S. The comparison of an empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe pH monitoring in laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 386-90. [CrossRef]
- Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 1019-24. [CrossRef]
- Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis: Aetiology, histology, diagnosis, and treatment. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 1237-40. [CrossRef]
- Hill RK, Simpson CB, Velazquez R, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 1557-61. [CrossRef]
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005; 115: 2256-61. [CrossRef]
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111: 979-81. [CrossRef]



# Nöroblastom Tanılı Hastada Kateter İlişkili *Bacillus Cereus* Bakteriyemisi

*Bacillus Cereus* Catheter-Related Bacteremia in a Patient Diagnosed with Neuroblastoma

Fatma Köksal Çakırlar<sup>1</sup>, Nevriye Gönüllü<sup>1</sup>, Şule Çelik<sup>1</sup>, Zafer Habip<sup>1</sup>, Gülen Tüysüz<sup>2</sup>, Nuri Kiraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

*Bacillus* türleri havada, suda, toprakta, dışkıda ve özellikle yatış süresi uzamış hastaların normal florasında bulunabilmektedir. Bu nedenle, klinik örneklerden bu mikroorganizmaların izole edilmesi sık rastlanan bir durumdur ve genellikle kontaminant olarak değerlendirilmektedir. Geçmişte seyrek olarak gerçek klinik enfeksiyonla ilişkilendirilmiş olan *Bacillus cereus* son yıllarda damar içi ilaç bağımlılığı, travma, bağışıklık yetmezliği sendromu, altta yatan malignite ve granülositopeni hikayesi olan immünsüpre hastalarda bakteriyel patojen olarak giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir. Bu yazımızda özel bir merkeze emmede azalma şikayeti ile başvuran daha sonra sürrenal bezde kitle tespit edilen 3 aylık kız çocuğunu sunmaktayız. Klinik inceleme sonucunda nöroblastom evre 4 S tanısı konan, karaciğer ve kemik iliğinde metastazlar tespit edilen hastaya sürrenalektomi yapılmış ayrıca 14 kür kemoterapi uygulanmıştır. Kalıcı tünelli kateteri ile taburcu edilen hasta sonrasında yüksek ateş şikayeti ile tekrar çocuk acil servise başvurmuştur. Yapılan tetkikler sonucunda febril nötropeni tanısı konularak seftazidim ve amikasin tedavisi başlanmıştır. Alınan periferik ve kateter kan kültürlerinde *B. cereus* üremesi üzerine seftazidim tedavisi kesilerek yerine teikoplanin başlanmıştır. Anestezi altında kateteri çekilmiştir ve takiben hastanın ateşinin düşmesi bakteriyeminin kateter kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Sonuç olarak *B. cereus*'un kan kültürlerinde üremesinin her zaman kontaminasyon anlamına gelmeyebileceğini, immün sistemi baskılanmış hastalarda kateter ilişkili enfeksiyonlara neden olabileceğini hatırlatmayı istedik. (JAREM 2015; 5: 75-7)

**Anahtar Sözcükler:** *Bacillus cereus*, kateter, bakteriyemi

## ABSTRACT

*Bacillus* species can be found in air, water, soil, feces, and particularly in the normal flora of patients with a prolonged length of hospitalization. Therefore, isolation of these microorganisms from clinical samples is a common condition and usually regarded as contaminants. Previously, *Bacillus cereus* has been rarely associated with infections, but in the last few years, it has been reported with increasing frequency as the bacterial pathogen in patients with intravenous drug abuse, trauma, immunodeficiency syndrome, immunosuppressed patients with a history of underlying malignancy and granulocytopenia. In this study, we present a 3-months-old baby girl who was presented to a private health center with a complaint of not sucking well enough. After clinical examination she was diagnosed with neuroblastoma stage 4 S, metastasis was detected in the liver and bone marrow and surrenalectomy and 14 cures of chemotherapy were applied to the patient. Patient was discharged from the hospital with a permanent tunneled catheter, but she returned to the pediatric emergency department with high fever. After laboratory tests she was diagnosed with febrile neutropenia and ceftazidime and amikacin treatment was started. Ceftazidime treatment was stopped after the isolation of *B. cereus* from peripheral and catheter blood cultures of the patient and teicoplanin treatment was started. Permanent tunneled catheter was removed under anesthesia, and this suggested the case as a catheter-originated bacteremia after reducing fever of the patient. As a result, we suggest that *B. cereus* isolation in blood cultures could not everytime mean contamination, and *B. cereus* may cause catheter-related infections in immunosuppressed patients. (JAREM 2015; 5: 75-7)

**Keywords:** *Bacillus cereus*, catheter, bacteremia

## GİRİŞ

*Bacillus cereus* Gram-pozitif aerobik, spor oluşturan çomak şeklinde, çevrede her yerde bulunabilen ve genelde kontaminant olarak değerlendirilen bir bakteridir (Resim 1). Bu nedenle, klinik örneklerden bu mikroorganizmaların izole edilmesi sık rastlanan bir durumdur ve genellikle kontaminant olarak değerlendirilmektedir. *B. cereus* genellikle iyi huylu ve normal konakta kendini sınırlayan gıda zehirlenmesine neden olmaktadır. Ancak son yıllarda giderek artan sıklıkta nötropenik ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonların nedeni olarak tespit edilmektedir. *B. cereus*, parenteral ilaç bağımlıla-

rında, intraventriküler şant veya diğer cihaz kullanan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve yeni doğanlarda bakteriyemi, septisemi, menenjit, solunum yolu enfeksiyonları, cerrahi yaralar, panoftalmi, pnömoni ve endokardit gibi sistemik enfeksiyonların sebebi olarak rapor edilmiştir (1-5).

Bu yazıda kateter kaynaklı *B. cereus* bakteriyemisi olan nöroblastom evre 4 S tanılı 2 yaşında kız hasta sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Doğum tarihi 06.09.2010 olan hasta üç aylık iken ağlama ve emmede azalma şikayeti ile gittiği özel bir merkezde yapılan abdo-

Bu olgu 35. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur, 3-7 Kasım 2012, Kuşadası, Aydın, Türkiye.

This case was presented as a poster at the 35<sup>th</sup> Turkish Microbiology Congress, 3-7 November 2012, Kuşadası, Aydın, Turkey.



**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Nevriye Gönüllü, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 212 414 30 00/22462 E-posta: nevriegonullu@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received Date:** 24.11.2014

**Kabul Tarihi / Accepted Date:** 08.04.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

DOI: 10.5152/jarem.2015.612



**Tablo 1. B. cereus'un disk difüzyon yöntemiyle yapılan deneyi ve çeşitli antibiyotik disklerinin zon çapları ve MİK değerleri**

|                             | Zon çapı (mm) | MİK (µg/mL) |                             | Zon çapı (mm) | MİK (µg/mL) |
|-----------------------------|---------------|-------------|-----------------------------|---------------|-------------|
| Ampisilin                   | 12            | 32          | Amikasin                    | 24            | 1,5         |
| Sefazolin                   | 13            |             | Netilmisin                  | 24            |             |
| Sefoksitin                  | 11            |             | Siprofloksasin              | 30            | 0,94        |
| Sefuroksim                  | 6             |             | Tetrasiklin                 | 22            | 2           |
| Seftazidim                  | 10            | ≥256        | Teikoplanin,                | 19            | ≤0,016      |
| Sefotaksim                  | 12            | 128         | Vankomisin                  | 19            | 6           |
| Seftriakson                 | 11            | ≥256        | Linezolid                   | 30            |             |
| Sefepim                     | 12            |             | Levofloksasin               | 25            |             |
| Amoksisilin-klavulanik asit | 13            | 3           | Trimetoprim-sulfametoksazol | 10            |             |
| Piperasilin-tazobaktam      | 26            | 0,75        | Klaritromisin               | 23            | ≤0,016      |
| İmipenem                    | 25            | 0,94        | Eritromisin                 | 27            |             |
| Meropenem                   | 26            |             | Klindamisin                 | 27            | 0,064       |
| Ertapenem                   | 28            |             |                             |               |             |

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

**Resim 1. B. cereus'un Gram görüntüsü**

minal ultrasonografisinde görülen sol sürrenal kaynaklı kitle şüphesiyle çekilen abdominal MR'ında karaciğerde yaygın metastaz tespit edilmesi üzerine tetkik için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İ.Ü.C.T.F.) Çocuk Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji servisine yatırılmıştır. 09.12.2010 tarihinde çekilen abdominal ultrasonografisinde sol sürrenal bezde 46 x 53 x 32 mm boyutlarında heterojen yapıda nispeten düzgün kontürlü hiperekojen kitle tespit edilmiş, karaciğerinde ve kemik iliğinde metastazları saptanmış, nöroblastom evre 4 S tanısı konularak tedavisi planlanmıştır. 2011 yılında İ.Ü.C.T.F. Çocuk Cerrahi servisinde sol sürrenalektomi yapılmış ve Çocuk Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji servisinde de 14 kür kemoterapi tedavisi uygulanmıştır.

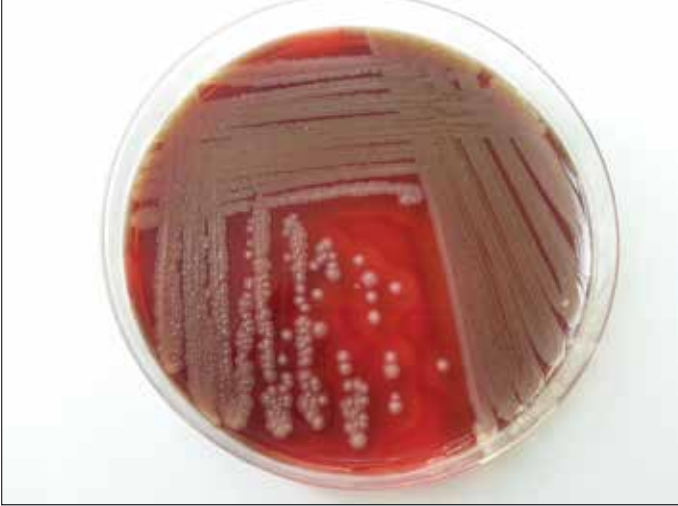
Kalıcı tünelli kateteri olan hasta 06.09.2012 tarihinde yüksek ateş şikayeti ile İ.Ü.C.T.F. Çocuk Hastalıkları Acil Polikliniğine başvurdu. Gelişteki kan basıncı: 90/60 mmHg, ateş: 38,5°C, lökosit: 2300/mm<sup>3</sup>, PNL: 300/mm<sup>3</sup>, PLT: 21300/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 10,8 g/dL olan hasta febril nötropeni tanısı ile yatırıldı. Boğaz, idrar ve

kan kültürleri alınarak 150 mg/kg/gün seftazidim, 15 mg/kg/gün amikasin başlandı. Boğaz ve idrar kültürlerinde patojen bakteri saptanmadı. Üç periferik kan ve kateterden alınan kan kültürlerinde (BACTEC 9120, Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD) aerobik ve Gram pozitif sporlu basillerin üremesi üzerine seftazidim kesilerek hastaya 10 mg/kg/gün teikoplanin başlandı (Resim 2). Kalıcı tünelli kateter genel anestezi altında çıkarıldı. Kalıcı kateteri çekilen hastanın ateşinin düşmesi ve tekrarlamaması, genel durumunun iyi olması üzerine hasta taburcu edildi. Bakteriyeminin kateter kaynaklı olduğu düşünüldü.

Kan kültürlerinde bakterinin tiplendirilmesi için otomatize idenfikasyon sistemi Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD)'de Gram pozitif çomak paneli kullanıldı. Sonuç %99 olasılıkla *B. cereus* olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılığı Kirby-Bauer yöntemi ile yapıldı. Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerinde *B. cereus* için duyarlılık sınır değerleri belirlenmemiş olduğundan zon çapları sadece milimetre olarak ifade edildi (Tablo 1) (6).

## TARTIŞMA

*Bacillus* türleri havada, suda, toprakta, dışkıda ve özellikle yatış süresi uzamış hastaların normal florasında bulunabilmektedir. Düşük patojenitesine rağmen toksinleri veya doku invazyonu özellikleriyle besin zehirlenmesi yanı sıra lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (1). Geçmişte seyrek olarak gerçek klinik enfeksiyonla ilişkilendirilmiş olan *B. cereus* son yıllarda damar içi ilaç bağımlılığı, travma, bağışıklık yetmezliği sendromu, altta yatan malignite ve granülositopeni hikayesi olan, immünsüprese hastalarda bakteriyel patojen olarak giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir (7-9). Yol açtığı bakteriyemilerin çoğunlukla geçici olduğu bildirilen *B. cereus*'un, özellikle lösemi tanılı hastalarda fulminan septisemik sendrom gibi ağır seyredabilen hatta ölümcül olabilen enfeksiyonlara yol açtığı rapor edilmiştir (10, 11). Bu enfeksiyonlar çoğunlukla kateter ilişkilidir. *B. cereus*'un üretmiş olduğu biyofilm tabakası, kateterlere yapışmasından büyük oranda sorumlu yapılardır, ayrıca bu tabaka bakteriler için daha



Resim 2. *B. cereus*'un kanlı agar besiyerindeki kolonilerin görüntüsü

güvenli bir bölge oluşturarak, antibiyotiklerin etkisinin sınırlı olmasına neden olmaktadır. Bu sebeple *B. cereus* kateter enfeksiyonlarında genellikle antibiyoterapi tek başına yeterli olmamakta ve kateterin çekilmesi gerekmektedir (12, 13).

*B. cereus* beta-laktamaz üretir ve penisilin, sefalosporin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençlidir. Genellikle aminoglikozid, klindamisin, vankomisin, teikoplanin, kloramfenikol, imipenem ve eritromisine duyarlıdır. Ancak vankomisin ve amikasin ile optimum antibiyotik tedavisine rağmen, immün sistemi baskılanmış konaklarda "refrakter" *B. cereus* bakteriyemi ve sürekli gelişen fulminan meningeal enfeksiyon olguları bildirilmiştir (11). Buna ilave olarak, bir immünkompromize yenidoğanda vankomisin, gentamisin, imipenem ve klindamisin dahil çoklu antibiyotik tedavisine rağmen fatal *B. cereus* enfeksiyonu rapor edilmiştir (14). Bu gözlemler *B. cereus* suşlarına karşı in vitro etkin görülseler bile bazı olgularda seçilen antimikrobisyonların in vivo etkinliğinin olmadığını göstermektedir. Nöroblastom evre 4 S tanılı kız çocuğu olan olgumuz, *B. cereus* ile gelişen bakteriyemi sonrasında, kalıcı tünelli kateteri çıkarıldıktan sonra teikoplanin ile tedavi edilerek şifa ile taburcu edildi.

## SONUÇ

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen immün sistemi baskılanmış hastalarda *B. cereus* ile oluşan septisemileri ölümcül olabilmektedir, bu nedenle kateter ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyonlarda *B. cereus*'un da etken olabileceğinden şüphelenilmelidir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.K.Ç., N.G., G.T.; Tasarım - F.K.Ç., N.G., G.T.; Denetleme - N.G.; Literatür taraması - F.K.Ç., Ş.Ç., Z.H.; Yazıyı yazan - F.K.Ç.; Eleştirel inceleme - N.G., G.T., N.K.

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

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

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

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

**Author Contributions:** Concept - F.K.Ç., N.G., G.T.; Design - F.K.Ç., N.G., G.T.; Supervision - N.G.; Literature Review - F.K.Ç., Ş.Ç., Z.H.; Writer - F.K.Ç.; Critical Review - N.G., G.T., N.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Drobniwski FA. Bacillus cereus and related species. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 324-38.
2. Thuler LC, Velasco E, de Souza Martins CA, de Faria LM, da Fonseca NP, Dias LM, et al. An outbreak of Bacillus species in a cancer hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 856-8. [CrossRef]
3. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29: 490-4. [CrossRef]
4. Musa MO, Al Douri M, Khan S, Shafi T, Al Humaidh A, Al Rasheed AM. Fulminant septicaemic syndrome of Bacillus cereus: three case reports. J Infect 1999; 39: 154-6. [CrossRef]
5. Sliman R, Rehm S, Shlaes DM. Serious infections caused by Bacillus species. Medicine (Baltimore) 1987; 66: 218-23. [CrossRef]
6. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement. CLSI document M100-S20. CLSI, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2011.
7. Hernaiz C, Picardo A, Alos JI, Gomez-Garces JL. Nosocomial bacteraemia and catheter infection by Bacillus cereus in an immunocompetent patient. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 973-5. [CrossRef]
8. Gurler N, Oksuz L, Muftuoglu M, Sargin F, Besisik S. Bacillus cereus catheter related bloodstream infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4: e2012004. [CrossRef]
9. Banerjee C, Bustamante CI, Wharton R, Talley E, Wade JC. Bacillus infections in patients with cancer. Arch Intern Med 1988; 148: 1769-74. [CrossRef]
10. Akiyama N, Mitani K, Tanaka Y, Hanazono Y, Motoi N, Zarkovic M, et al. Fulminant septicemic syndrome of Bacillus cereus in a leukemic patient. Intern Med 1997; 36: 221-6. [CrossRef]
11. Ginsburg A, Salazar LG, True LD, Disis ML. Fatal Bacillus cereus sepsis following resolving neutropenic enterocolitis during the treatment of acute leukemia. Am J Hematol 2003; 72: 204-8. [CrossRef]
12. Ash C, Farrow JA, Dorsch M, Stackenbrandt E, Collins MD. Comparative analysis of Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and related species on the basis of reverse transcriptase sequencing of 16S rRNA. Int J Syst Bacteriol 1991; 41: 343-6. [CrossRef]
13. Bottone EJ. Bacillus cereus, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 382-98. [CrossRef]
14. Tuladhar R, Patole SK, Koh TH, Norton R, Whitehall JS. Refractory Bacillus cereus infection in a neonate. Int J Clin Pract 2000; 54: 345-7.



# Tiroide Metastaz Yapmış Böbrek Hücreli Kanser

## Metastasis of Renal Cell Carcinoma into the Thyroid Gland

Murat Dinçer<sup>1</sup>, Selvi Dinçer<sup>3</sup>, Aliseydi Bozkurt<sup>2</sup>, Engin Kandıralı<sup>1</sup>, Atilla Semerciöz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

<sup>3</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Böbrek hücreli kanseri (BHK) böbreğin en sık görülen kanseridir. Tiroid bezi nadir metastaz bölgeleridir ve tiroid metastazları genellikle on yıl sonra ortaya çıkar. Olgumuzda, radikal nefrektomi (RN)'den 17 ay sonra boyunda şişlik şikayeti ile başvuran tiroide metastaz yapmış BHK'lı olguyu inceledik (JAREM 2015; 5: 78-9)

**Anahtar Sözcükler:** Tiroid, böbrek hücreli kanser, metastaz

### ABSTRACT

Renal cell cancer (RCC) is the most common cancer of the kidney. Thyroid gland rarest side of RCC metastasis which usually occur after 10 years. We present a very rare case of metastatic RCC in the thyroid gland in a patient who was referred to our clinic because of a neck mass 17 months after radical nephrectomy. (JAREM 2015; 5: 78-9)

**Keywords:** Thyroid, renal cell cancer, metastasis

### GİRİŞ

Böbrek hücreli kanseri (BHK) böbreğin en sık görülen kanseridir ve böbrekte görülen tümörlerin %80-85'i kadarını oluşturur (1). BHK'da kemikler, karaciğer ve akciğer en sık metastaz yerleridir. Tiroid bezi ve baş-boyun bölgesi nadir metastaz bölgeleridir. Tiroid metastazları genellikle on yıl sonra ortaya çıkar (2). Olgumuzda, radikal nefrektomi (RN)'den 17 ay sonra başvuran tiroide metastaz yapmış BHK'lı olguyu inceledik.

### OLGU SUNUMU

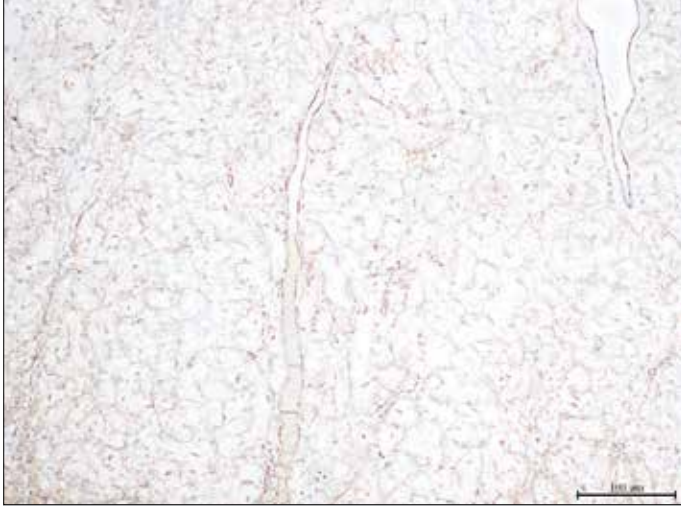
Altmış beş yaşında kadın hasta boyunda kitle şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın anamnezinde 17 ay önce BHK nedeniyle sol RN (berrak hücreli karsinom pT3N0M0) olduğu belirlendi. Yapılan genel cerrahi konsültasyonu sonucu kitle multinodüler guatr tanısı aldı. Hormonal değerlendirmede hipotiroidi olduğu, tiroid sintigrafisi sonucunda da hipoaktif nodüller saptanmıştır. Uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonucu benign gelmiştir. Şüpheli hipoaktif nodüller nedeniyle bilateral total tiroidektomi uygulanmıştır. Patolojik değerlendirmede, tümör hücreleri alveoler dizilim göstermekte olup arada ince vasküler ağ bulunmaktadır, immünohistokimyasal olarak malign hücrelerde RCC, CD10 ve vimentin ile kuvvetli immünreaktivite izlenirken, TTF-1 ile pozitif saptanmamıştır. Olgu histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguları ile "renal hücreli karsinom metastazı" tanısı almıştır. Ek tedaviye gerek duyulmamış ve takip protokolüne alınmıştır.

### TARTIŞMA

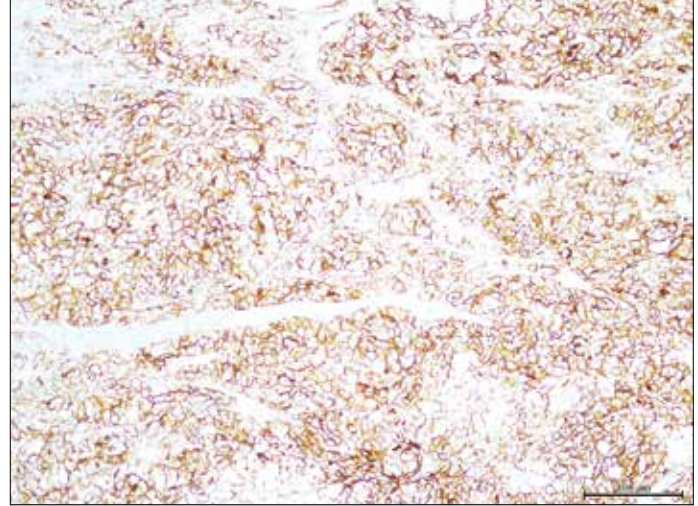
Tiroid malignitelerinin %2-3'ünü metastatik tümörler oluşturur (3). Tiroid nodülleri sık görülmesine rağmen, metastatik tiroid nodülleri oldukça nadirdir (4). Tiroide en çok metastaz yapan kanserler meme, akciğer, böbrektir. Metastatik tiroid lezyonları sıklıkla bulgu vermez. Tiroid glandına metastaz yapan BHK tüm sekonder tiroid tümörlerinin %12-34'ünü oluşturur (5). BHK' da genel uzak organ metastazlarının %85'i primer rezeksiyondan sonraki 3 yıl içinde görülür. Fakat birkaç dekat sonra görülen olgular da rapor edilmiştir (6, 7). Tiroid metastazları genellikle on yıl sonra ortaya çıkar (2). Ancak bizim olgumuzda tiroid metastazı RN' den 17 ay sonra ortaya çıkmıştır. Boyunda kitle ile başvuran ve hikayesinde BHK tanısı olan hastalarda metastatik lezyon olabileceği ve erken dönemde ortaya çıkabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Tiroid nodülü saptanan ve hikayesinde BHK olan hastalar için kılavuzlar İİAB önermektedir (1). Fakat sitolojik bulgular da primer ve sekonder tümör için benzer olabilir ve metastatik bir tümör primer tiroid tümörü gibi tanı alabilir. Berrak hücreli histopatolojye sahip paraganglioma, diferansiye tiroid kanserleri, akciğer ve tükürük bezi sekonder tümörleri de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (8). Metastatik berrak hücreli tümör ayırıcı tanısında immünohistokimyasal olarak CD10 (Resim 1), vimentin (Resim 2) pozitif ve tiroglobulin, kalsitonin ve TTF-1 negatiftir (9). Tiroid metastatik tümörleri tek nodül ya da multiple nodüller şeklinde görülebilir, çoğu ötiroid saptanır. Semptomlar büyüyen tiroid bezinin basısına bağlıdır. Olgumuzda yapılan İİAB'de özellik saptanmamasına





**Resim 1.** Tiroid dokusunda malign tümör infiltrasyonu: CD10 x 10



**Resim 2.** Tiroid dokusunda malign tümör infiltrasyonu: Vimentin x 10

rağmen tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodüller saptanması nedeniyle toplam tiroidektomi uygulanmıştır. İzole tiroid metastazı yapan böbrek hücreli kanserinin tedavisinde tiroidektomi yapılmalıdır (9, 10).

Olgumuzun tiroid patoloji incelemesinde BHK metastazı olarak değerlendirilmiş olup, yapılan tiroidektomi uygun bir tedavi yöntemi olmuştur.

## SONUÇ

Tiroid nodülü saptanan ve BHK hikayesi olan hastalarda tiroid metastazları akılda bulundurulmalıdır. Primer ve sekonder tümör ayırımı ancak şüpheli tiroid nodüllerin patolojik incelemesi ile mümkündür. İzole tiroid metastazı olan BHK'da tedavi tiroidektomidir.

**Hasta Onamı:** Bilgilendirilmiş onam formu hasta tarafından doldurulup imzalanmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.D., E.K.; Tasarım - S.D., M.D.; Denetleme - E.K., A.S.; Kaynaklar - A.S., A.B.; Malzemeler - S.D., M.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.K., M.D.; Analiz ve/veya yorum - A.B., S.D.; Literatür taraması - S.D., E.K.; Yazıyı yazan - M.D., E.K.; Eleştirel İnceleme - M.D.

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

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

**Informed Consent:** Informed consent document was written and signed by the patient.

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

**Author contributions:** Concept - M.D., E.K.; Design - S.D., M.D.; Supervision - E.K., A.S.; Resource - A.S., A.B.; Materials - S.D., M.D.; Data

Collection and/or Processing - E.K., M.D.; Analysis and/or Interpretation - A.B., S.D.; Literature Search - S.D., E.K.; Writing - M.D., E.K.; Critical Reviews - M.D.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Chin CJ, Franklin JH, Moussa M, Chin JL. Metastasis from renal cell carcinoma to the thyroid 12 years after nephrectomy. CMAJ 2011; 183: 1398-9. [CrossRef]
2. Ilesalnieks I, Trupka A, Raab M, Glockzin G, Woenckhaus M, Schlitt HJ, Agha A. Renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland-8 cases reported. Thyroid 2007; 17: 49-52. [CrossRef]
3. Bohn OL, De las Casas LE, Leon ME. Tumor-to-tumor metastasis: Renal cell carcinoma metastatic to papillary carcinoma of thyroid. Report of a case and review of the literature. Head Neck Pathol 2009; 3: 327-30. [CrossRef]
4. Romero Arenas MA, Ryu H, Lee S, Morris LF, Grubbs EG, Lee JE, et al. The role of thyroidectomy in metastatic disease to the thyroid gland. Ann Surg Oncol 2014; 21: 434-9. [CrossRef]
5. Medas F, Calò PG, Lai ML, Tuveri M, Pisano G, Nicolosi A. Renal cell carcinoma metastasis to thyroid tumor: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2013; 7: 265. [CrossRef]
6. Kihara M, Yokomise H, Yamauchi A. Metastasis of renal cell carcinoma to the thyroid gland 19 years after nephrectomy: a case report. Auris Nasus Larynx 2004; 31: 95-100. [CrossRef]
7. Wada N, Hirakawa S, Rino Y, Hasuo K, Kawachi K, Nakatani Y, et al. Solitary metachronous metastasis to the thyroid from renal clear cell carcinoma 19 years after nephrectomy: report of a case. Surg Today 2005; 35: 483-7. [CrossRef]
8. Stevens TM, Richards AT, Bewtra C, Sharma P. Tumors metastatic to thyroid neoplasms: a case report and review of the literature. Patholog Res Int 2011; 7: 238693. [CrossRef]
9. Koul H, Huh JS, Rove KO, Crompton L, Koul S, Meacham RB, et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. Am J Cancer Res 2011; 1: 240-54.
10. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. Thyroid 2012; 22: 258-68. [CrossRef]





# Safra Yollarının Nadir Görülen Anatomik Varyasyonu: Çift Duktus Sistikus, Çift Sistik Arter

Rare Observed Anatomical Variations of the Hepatobiliary System: Double Cystic Duct and Double Cystic Artery

Hüseyin Eken<sup>1</sup>, Sercan Büyükkıncak<sup>2</sup>, Hamza Çınar<sup>3</sup>, Koray Topgül<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup>Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>3</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

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

## ÖZET

Laparoskopik hepatobiliyer cerrahi girişimler öncesinde olası komplikasyonların önüne geçilebilmesi için anatominin ve potansiyel varyasyonların bilinmesi gerekmektedir. Biliyer sistemde intrahepatik ve ekstra hepatik düzeyde gelişimsel çok sayıda varyasyonlar mevcuttur. İlk laparoskopik kole-sistektominin uygulanmasından günümüze kadar geçen sürede deneyimin artmasına bağlı olarak komplikasyon oranları %0,5'ler düzeylerine inmiştir. Bu çalışmada kronik taşlı kolesistit nedeniyle ameliyata alınan hastada operasyon sırasında anatomik varyasyon (çift duktus ve çift sistik arter) tespit edilerek, safra yolunun anatomik varyasyonları kısaca gözden geçirilmiştir. (JAREM 2015; 5: 80-2)

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopik kolesistektomi, anatomik varyasyonlar, çift duktus sistikus

## ABSTRACT

The anatomy and the potential variations of bile ducts are required to be known to prevent possible complications before laparoscopic hepatobiliary surgical interventions. There are many congenital variations at intrahepatic and extrahepatic bile ducts. Together with the increase in experience, the rate of complications have been declined to 0.5% from the first laparoscopic cholecystectomies. In this case study, we found out anatomical variations during the laparoscopic surgery of a case with bile stone-induced chronic cholecystitis and shortly reviewed the literature about the anatomical variations of bile ducts. (JAREM 2015; 5: 80-2)

**Keywords:** Laparoscopic cholecystectomies, Anatomical variations, double cystic duct

## GİRİŞ

Laparoskopinin genel cerrahide kullanılmaya başlanmasıyla oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle anatomik varyasyonlar önem kazanmıştır. Safra yolları anomalileri oldukça sık gözükmemektedir, ancak bunlar izole arter anomalileri veya izole safra kanalı anomalileridir. Olgumuzda hem sistik arter hem sistik kanal varyasyonunun aynı anda görülebileceğini vurgulamak istedik.

## OLGU SUNUMU

Elli yaşında bayan hasta 2013 Şubat ayında kliniğimize karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Yaklaşık 10 yıldır bu şikayetlerinin zaman zaman tekrarladığını ifade eden hastanın hikayesinde bir özellik saptanmadı. Fizik muayenede sağ üst kadranda derin palpasyon ile hassasiyet dışında bir özellik yoktu. Yapılan karın ultrasonunda safra kesesi duvar kalınlığı, safra yolları normal sınırlarda, lümeninde büyüğü yaklaşık 1,5 cm ebadında birkaç adet taş izlendi. Laboratuvar bulguları normaldi. Kronik taşlı kolesistit tanısı konarak operasyon amaçlı kliniğe yatırıldı. Anestezi bölümünce de preoperatif değerlendirilip, riski American Society of Anesthesiologists (ASA) II olarak belirlendi ve uygun koşullarda hasta operasyona alındı. Laparoskopik kolesistektomi uygulandı. Operasyonda iki sistik kanal izole edildi ve disektörle dönüldü.

Diseksiyona yukarı doğru devam edildiğinde çift sistik arter ortaya çıkarıldı ve sağ hepatik arterden çıkmadıkları, gastroduodenal arterden çıkıp sistik kanallar düzeyinde ikiye ayrıldığı görüldü. Sistik arterler de izole edilip disektörle dönüldükten sonra hastada kalacak tarafa iki, kese tarafına birer adet klip konularak makas ile kesildi (Resim 1, 2). Kese yatağından keskin diseksiyon ile sınırlarak kolesistektomi tamamlandı (Resim 3).

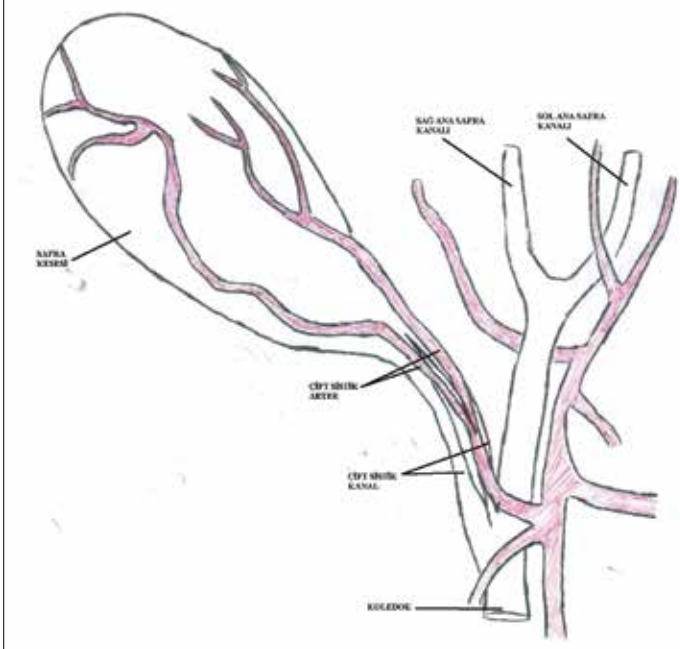
Hasta ameliyat sonrası 1. günde diyeti düzenlendi. Rejimi tole-re eden hasta kliniği ve laboratuvar değerleri iyi olması üzerine 2. gün şifa ile taburcu edildi. Yazılı ve sözlü hasta onamı hastadan alınmıştır.

## TARTIŞMA

Laparoskopik hepatobiliyer cerrahi girişimler öncesinde olası komplikasyonların önüne geçilebilmesi için anatominin ve potansiyel varyasyonların bilinmesi gerekmektedir (1). Biliyer sistemde intrahepatik ve ekstra hepatik düzeyde gelişimsel çok sayıda varyasyonlar mevcuttur (1). Günümüzde laparoskopik kolesistektomi sayısındaki artış ve deneyimle doğru orantılı olarak komplikasyon oranları %0,5'ler düzeylerine inmiştir (2). Laparoskopik kolesistektomiye göre açık kolesistektomide ana safra kanalı daha iyi ortaya konabilmektedir. Dolayısıyla safra yollarındaki anatomik varyasyonlar zorlanmadan ve daha fazla tehlike arz etmeden saptanabilmektedir. Safra yollarının







Resim 1. Çift sistik duktus, çift sistik arter temsili resim



Resim 2. Çift sistik duktus, çift sistik arter operasyon sırasındaki görüntüsü

daki yaralanma ihtimali laparoskopik cerrahide açık kolesistektomiye oranla yaklaşık 2 katı düzeyde (0,2-0,3) olduğu bildirilmektedir (3). Bu komplikasyonların %49' u intraoperatif olarak fark edilip yine laparoskopik müdahalelerle çözülmektedirler.



Resim 3. Spesmenin postoperatif görünümü

Anatomik varyasyonlar safra kanalı hasarlanmalarında majör risk faktörlerdir. Bu varyasyonların büyük kısmını %24-37 oranı ile safra yollarının dallanmasındaki anomaliler oluşturur (3). Bu anatomik varyasyonların çoğu "Calot üçgeni" içerisinde yer alır. Bu yüzden bu bölgenin diseksiyonlarında dikkatli olunmalıdır. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda hastane yatış süreleri genellikle 1-2 gündür. Postoperatif dönemdeki takiplerinde şiddetli karın ağrısı beraberinde bulantı, kusma, ateş ve karın şişliği safra kaçağını akla getirmelidir. Drenden gelen sıvının karakteri de önem arz eder. Bazı durumlarda dren tıkanmış olup cerrahi yanılabilir. Yine safranin yol açtığı peritonite bağlı genel durum bozukluğu gözlemlenir. Yanlış klipsleme veya çok sayıda atılan klipslere bağlı yanlış manüplasyonlarda tıkanmalarda olabilir. Bu durumda da 2-3. günde, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerlerinde artış gözlemlenir (4, 5).

İntrahepatik safra yollarındaki varyasyonlar başlıca 7 tipe ayrıldı (6). Buna göre sağ posterior segmental duktusun (RPSD) sağ anterior segmental duktusun (RASD) posteriorundan gelerek sağ anterior duktusun medialinden sağ hepatik duktusa (RHD) katılımı ve takiben sağ ve sol hepatik duktusun (LHD) ortak hepatik duktusu (CHD) oluşturmasıyla sonuçlanan Tip 1, tipik normal anatomi olarak kabul edildi. Tip 2; RASD, RPSD ve LHD'nin ortak olarak hepatik duktusa açılmasıyla tanımlanan varyasyon tipi idi. Tip 3 RPSD'nin LHD'ye (Tip 3A), CHD'ye (Tip 3B) ve sistik kanala (Tip 3C) açılım varyasyonu olarak tanımlandı. Tip 4 RHD'nin sistik kanala açılım varyasyonu olarak tanımlandı. Aksesuar duktus varlığı Tip 5, segment 2 ve 3'ün bağımsız olarak RHD veya CHD'ye dökülmesi Tip 6 ve yukarıdaki sınıflamalara girmeyen kompleks varyasyonlar Tip 7 olarak tanımlandı.

Aksesuar duktus varlığı oldukça nadir görülen bir varyasyondur ve biliyer sistem varyasyonlarının gösterilmesinde intraoperatif kolanjiyografi tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem yüksek kalitede görüntüler sağlamasına karşın tekniğin zaman alıcı olması, deneyim gerektirmesi ve düşük başarı oranları (%71) olması gibi nedenlerden ötürü sınırlayıcıdır.

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi, safra yollarının anatomisini ve varyasyonların tespit edilmesinde yararlı, girişimsel olmayan inceleme yöntemidir. Yine safra kaçaıklarında Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yaralanmanın tipini belir-

lemeye yardım ederken sfinkterotomi ve /veya stentleme yapılarak da tedaviye katkı sağlanabilir.

Vasküler sistemde varyasyonlar da sık görülür. Bunlardan en sık görülen sistik arter varyasyonudur ki bunda da sistik arterin çift olması ve/veya sistik kanalın altından dönmesi sayılabilir.

Cerrahi girişim öncesi çoğu zaman ayrıntılı tetkik yapılamamaktadır. Cerrahın her zaman şüpheli olması ve tetkiklerle anatomik varyasyonların gösterilmesi ile olası iyatrojenik travmalardan kaçınılabilmektedir. Genç hastalarda ve öyküsünde tekrarlayan pankreatit/kolanjit atağı geçirenlerde ve malignitelerde varyasyon riski açısından daha dikkatli olmalıyız.

## SONUÇ

Tüm laparoskopik cerrahilerde olduğu gibi safra yolu yaralanmalarında ve sorunun çözümünde de cerrahın tecrübesi önemli bir faktörü oluşturur. Ameliyat yapmadan tecrübe kazanabilmek bir ikilem oluşturmakla birlikte, az sayıda laparoskopik kolesistektomi deneyimi olan cerrahın safra yolu yaralanması riski yüksek iken, tecrübeli cerrahlarda düşük orandadır. Ameliyatta varyasyonu fark edip laparoskopik bitiremeyeceğimizi düşünüp açığa geçmişsek bu bir komplikasyonu değil, aksine doğabilecek daha kötü olayların önünü kesmiş oluruz. Ve cerrah eğer intraoperatif dönemde yaralanmayı fark ettiyse ve hepatobiliyer cerrahide yeterli deneyime sahip değilse ilk 24 saatte bu alanda tecrübeli bir kuruma hastayı sevk etmeli, gereksiz manüplasyonlardan ve onarımlardan kaçınılmalıdır.

**Hasta Onamı:** Yazılı ve sözlü hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.B., H.E.; Tasarım - H.E., K.T.; Denetleme - H.E., S.B.; Kaynaklar - H.Ç., K.T., H.E.; Malzemeler - S.B., H.E.; Veri toplanması ve/veya işleme - H.Ç., K.T., H.E.; Analiz ve/veya yorum - K.T.; Literatür taraması - H.E.; Yazıyı yazan - H.Ç., H.E.; Eleştirel İnceleme - H.E., H.Ç.

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

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

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

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

**Author Contributions:** Concept - S.B., H.E.; Design - H.E., K.T.; Supervision - H.E., S.B.; Resource - H.Ç., K.T., H.E.; Materials - S.B., H.E.; Data Collection and/or Processing - H.Ç., K.T., H.E.; Analysis and/or Interpretation - K.T.; Literature Review - H.E.; Writer - H.Ç., H.E.; Critical Review - H.E., H.Ç.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

## KAYNAKLAR

1. Mortel  KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 389-94. [\[CrossRef\]](#)
2. Nuzzo G, Giuliante F, Giovannini I, Ardito F, D'Acapito F, Vellone M, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies. *Arch Surg* 2005; 140: 986-92. [\[CrossRef\]](#)
3. Düşünceli E, Erden A, Erden I. Anatomic variations of the bile ducts: MRCP findings. *Tani Girişim Radyol* 2004; 10: 296-303.
4. Lillemoie KD. Evaluation of suspected bile duct injuries. *Surg Endosc* 2006; 20: 1638-43. [\[CrossRef\]](#)
5. Sutton D. *Textbook of radiology and imaging, Volume 2, Sixth edition*, 2000; 955-80.
6. Choi JW, Kim TK, Kim KW, Kim AY, Kim PN, Ha HK, et al. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol* 2003; 4: 85-90. [\[CrossRef\]](#)



# A Sigmoid-Urachal-Cutaneous Fistula after Acute Diverticulitis

## Akut Divertikülit Sonrası Gelişen Sigmoido-Urako-Kutan Fistül

Can Balcı<sup>1</sup>, Doğan Gönüllü<sup>2</sup>, Mehmet Lari Gedik<sup>2</sup>, İsmet Hazar<sup>1</sup>, Elife Kımiloğlu<sup>3</sup>, Ferda Nihat Köksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Urology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of General Surgery, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Pathology, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital İstanbul, Turkey

### ABSTRACT

The urachus is an embryonic remnant of communication between the bladder and the umbilicus; it usually obliterates and becomes a fibrous cord, but the incomplete obliteration or partial recanalization leads to the development of anomalies such as urachal cyst or patent urachus. As a consequence of the diverticulitis episode, the sigmoid colon or peridiverticular abscess may adhere to the patent urachus and develop a colourachal fistula with feculent umbilical drainage. Here, we evaluated a case of sigmoid-urachal-cutaneous fistula in the light of the current literature. (*JAREM 2015; 5: 83-4*)

**Keywords:** Acute diverticulitis, urachus, sigmoid-urachal-cutaneous fistula

### ÖZET

Urakus mesane ile umblikus arasında uzanan ve normal şartlarda bir fibröz bant haline gelmesi gereken, bir embriyolojik kalıntıdır; ancak tamamen oblitere olmaması veya kısmi olarak rekanalize olması, urakal kist veya patent urakus gibi anomalilere yol açmaktadır. Gelişen bir divertikülit atağı sonrası sigmoid kolon veya peridivertiküler abse açık olan urakus kanalına açılmakta ve göbekten fekaloid akıntılı bir kolo-urakal fistül gelişir. Sigmoido-urako-kutan bir fistülü güncel literatür ışığında değerlendirdik. (*JAREM 2015; 5: 83-4*)

**Anahtar Sözcükler:** Akut divertikülit, urakus, sigmoido-urako-kutan fistül

### INTRODUCTION

The urachus is an embryonic remnant of communication between the bladder and the umbilicus (1, 2); usually, it obliterates and becomes a fibrous cord (3, 4), but the incomplete obliteration or partial recanalization leads to the development of anomalies such as urachal cyst or sinus, patent urachus, and urachal diverticula (4). The urachal rest may become infected or ruptured and fistulize to the adjacent organs (2). As a consequence of the diverticulitis episode, the sigmoid colon or peridiverticular abscess may adhere to the patent urachus and develop a colourachal fistula with feculent umbilical drainage, pneumaturia, and fecaluria; the colourachal fistula is very rarely reported in the present literature (1-6).

### CASE PRESENTATION

A 54-year-old male presented with feculent and gassy discharge from his umbilicus, pneumaturia, and blurines of urine; the discharge had started 3 months ago, and his history revealed an undefined abdominal pain at the right quadrant. Physical examination showed only limited periumbilical erythema and feculent discharge. The urinalysis revealed a small amount of leucocytes and erythrocytes, and the microscopic examination showed bacteriuria. The ultrasonography and magnetic resonance imaging showed a urachal remnant containing a cystic lesion and an adjacent mass from the colonic segment. Cystoscopy demonstrated an ostium with feculent drainage, and colonoscopy showed diverticular disease and obstruction at the level of sigmoid colon.

After an infraumbilical midline incision, the exploration of the abdomen revealed a fistulous tract from the umbilicus to the bladder dome in close vicinity with the sigmoid colon. We performed an "en bloc" resection of the involved sigmoid colon, excision of the urachal remnant with the umbilicus and the bladder cuff with end-to-end colonic anastomosis. The bladder was closed in two layers. Pathological examination demonstrated an inflamed fistula tract between the umbilicus, bladder, and sigmoid colon (Figure 1). Written informed consent was obtained from the patient described in this case report.

### DISCUSSION

The urachus is an embryonic remnant of the communication between the bladder and the umbilicus; the persistence of this communication is a 1 in 5000 incidence of urachal anomalies (1). Usually, the urachus obliterates prenatally or, sometimes, during the first year after birth; the obliterated urachal tube forms the median umbilical ligament; in the inner contain a epithelium similar to the urothelium.

Usually, urachal anomalies remain asymptomatic, and most symptomatic anomalies are present in the early childhood period. In a patent urachus, urachal cyst, or urachal sinus, the patient can present with an umbilical discharge or a sign of omphalitis; in cases of infected cysts, they present with an infraumbilical midline painful mass or peritonitis during the rupture of the cyst (1, 4, 5).



Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Dr. Doğan Gönüllü, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Phone: +90 212 273 03 37/3500 E-mail: dogangonullu@yahoo.com

Received Date / Geliş Tarihi: 04.12.2014 Accepted Date / Kabul Tarihi: 28.04.2015  
© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2015.639



**Figure 1.** The fistula tract between the umbilicus, bladder, and sigmoid colon

Adenocarcinomas are frequent in urachal rests, and the excision of the urachal rest must be accompanied by bladder cuff excision (5).

## CONCLUSION

Adults with urachal anomalies present with symptoms of complicated urachal cyst; these cysts can fistulize to the adjacent bowel, and the majority of reported entero-urachal fistulae were associated with Crohn's disease. Only few cases of urachal-sigmoid fistulae have been reported (1). Most of these cases were without any obvious colonic pathology; our case is of one of the rarely reported sigmoid urachal cutaneous fistula associated with diverticulosis. We suppose that the cutaneous fistula between the sigmoid colon and patent urachus developed after a complicated diverticulitis episode.

**Informed consent:** Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

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

**Author Contributions:** Concept - D.G., C.B.; Design - D.G., C.B., F.N.K.;

Supervision - M.L.G., D.G.; Resource - M.L.G., İ.H.; Materials - E.K.; Data Collection and/or Processing - E.K., D.G., C.B.; Analysis and/or Interpretation - F.N.K., D.G.; Literature Review - E.K., C.B., M.L.G.; Writer - D.G., C.B.; Critical Review - F.N.K., C.B., İ.H.

**Acknowledgements:** We would like to thank to Burak Gönüllü for his active contribution in the translation of this article.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - D.G., C.B.; Tasarım - D.G., C.B., F.N.K.; Denetleme - M.L.G., D.G.; Kaynaklar - M.L.G., İ.H.; Malzemeler - E.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.K., D.G., C.B.; Analiz ve/veya yorum - F.N.K., D.G.; Literatür taraması - E.K., C.B., M.L.G.; Yazıyı yazan - D.G., C.B.; Eleştirel inceleme - F.N.K., C.B., İ.H.

**Teşekkür:** Makale çevirisinde aktif katkılarından dolayı Burak Gönüllü'ye teşekkür ederiz.

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

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

## REFERENCES

1. Rapoport D, Ross A, Goshko V, McAuley I. Urachal-sigmoid fistula associated with diverticular disease. *Can Urol Assoc J* 2007; 1: 52-4.
2. Peters AL, Kruijer MJ, Wiese H, Verbeek PC. Case report: a colo-urachal-cutaneous fistula in an 88-year-old male. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 55-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Mutuş MH, Demircan M, Çetin S, Karaman K. Patent Urachus with Stone: A Case Report. *JIUTF* 2000; 7: 266-8.
4. Yiee JH, Garcia N, Baker LA, Barber R, Snodgrass WT, Wilcox DT. A diagnostic algorithm for urachal anomalies. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 500-4. [\[CrossRef\]](#)
5. Nimmonrat A, Na-ChiangMai W, Muttarak M. Urachal abnormalities: clinical and imaging features. *Singapore Med J* 2008; 49: 930-5.
6. Quek ML, Shapall AI, Daneshmand S. Colourachal fistula in an adult presenting with feculent umbilical drainage. *J Urol* 2003; 170: 184. [\[CrossRef\]](#)