

# Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

## Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Risk Factors of Childhood Obesity

*Çocukluk Çağı Obezitesinde Risk Faktörleri*

Erol et al.; İstanbul, Nevşehir, Turkey

Hereditary Angioedema in Untested Relatives

*Test Edilmemiş Akrabalarda Herediter Anjioödem*

Özdemir and Elmas; Sakarya, Turkey

Yumurta Alerjisi ve Aşılamalar

*Egg Allergy and Vaccinations*

Özdemir ve Ersavaş; Sakarya, Türkiye

Allergic Rhinitis, Inhalant and Food Allergy

*Alerjik Rinit, İnhalan ve Besin Alerjisi*

Elmas and Özdemir; Sakarya, Turkey

Pelvik Venöz Konjesyon

*Pelvic Venous Congestion*

Ekin ve Kurtul Yıldız; İstanbul, Türkiye

Meme Lezyonlarında Ultrason Elastografi

*Ultrasound Elastography for Breast Lesions*

Türker ve ark.; Mersin, Türkiye

Preliminer Rapor

*Preliminary Report*

Topak ve ark.; İstanbul, Türkiye

VOLUME:7 ISSUE:2 AUGUST 2017

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES G.O.P. TAKSİM TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL



## Baş Editör / Editor in Chief

### Ömer N. Develioğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

## Editörler / Editors

### Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Division of Endocrinology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Makbule Cavidan Arar

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
*Department of Anesthesiology and Reanimation, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey*

### Ali Ayyıldız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
*Clinic of Urology, University of Health Sciences Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

### Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Family Medicine, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Okan Demiray

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of General Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey*

### Erdoğan Civelek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Brain and Nerve Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Nevriye Gönüllü

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

### Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Mustafa Hasbahçeci

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey*

## Mine Kucur

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

## Veli Mihmanlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Obstetrics and Gynaecology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## İsmail Mihmanlı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Radiology, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

## Ufuk Özkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Orthopedics and Traumatology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## Nilda Turgut

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
Department of Neurology, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

## Sema Uçak Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Internal Diseases, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## Serdal Uğurlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Internal Diseases, Division of Rheumatology, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

## Ebru Yılmaz Yalçınkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## Ulviye Yiğit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Eye Diseases, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına sahibi / Owned by on behalf of the University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital: Atilla Sancar Parmaksızoğlu • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Executive Editor: Ömer N. Develioğlu • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Periodical • Basım yeri / Printed at: Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic.Ltd.Şti, Tefikbey Mah., Dr. Ali Demir Cad. No: 51, 34290 Sefaköy, Turkey (+90-212-624 21 11) • Basım tarihi / Printing Date: Ağustos 2017 / August 2017 • Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yayınlanmaktadır / Published by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Karayolları Mh. Osmanbey Cd. 621 Sk. No:10 Gaziosmanpaşa, İstanbul/ Turkey



**Yayıncı / Publisher**  
İbrahim KARA

**Yayın Yönetmeni / Publication Director**  
Ali ŞAHİN

**Yayın Yönetmeni Yardımcısı**  
Gökhan ÇİMEN

**Yayın Koordinatörleri / Publication Coordinators**  
Betül ÇİMEN  
Zeynep YAKIŞIRER  
Gizem KAYAN  
Melike Buse ŞENAY  
Özlem ÇAKMAK

**Ceren ALĞIN**  
Okan AYDOĞAN

**Proje Koordinatörü / Project Coordinator**  
Hakan ERTEN

**Proje Asistanları / Project Assistants**  
Aylin ATALAY  
Şükriye YILMAZ  
Cansu ERDOĞAN

**Grafik Departmanı / Graphics Department**  
Ünal ÖZER  
Neslihan YAMAN  
Deniz DURAN

**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

## Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

### Fisun Akdeniz

Ege Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İzmir, Türkiye  
*Retired Assistant Professor of Ege University, İzmir, Turkey*

### İbrahim Özkan Akıncı

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

### M. Derya Balbay

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

### M.B. Can Balcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research 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 School of Medicine, Istanbul, Türkiye*

### Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, Acıbadem University School 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 School 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 School Hospital, Istanbul, Türkiye*

### 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 School 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 School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Ferda Çiftçi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Eye Diseases, Yeditepe University School 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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatric Surgery, University of Health Sciences 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 School 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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiovascular Surgery, University of Health Sciences 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 School 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 School of Medicine, Samsun, Turkey*

### Abdülaziz Gül

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

**H. Canan Hasanoğlu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye  
*Clinic of Chest Diseases, University of Health Sciences Atatürk Training  
and Research Hospital, Ankara, Turkey*

**Hakan İlaslan**

Radyoloji Bölümü, Cleveland Klinik, OH, ABD  
*Department of Radiology, Cleveland Clinic, OH, USA*

**Feruh Kemal İşman**

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

**Tunaya Kalkan**

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

**Tolga Kapusuz**

Maimonides Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Ağrı Tedavisi Bölümü,  
Brooklyn, NY, ABD  
*Maimonides Medical Center, Department of Anesthesiology, SUNY  
Downstate Medical School, Brooklyn, NY, USA*

**Ayhan Kılıç**

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Acıbadem Taksim Hastanesi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology Acıbadem Taksim Hospital,  
İstanbul, Turkey*

**Reyhan Diz Küçükçkaya**

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

**Metin Küçükçkaya**

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

**Mehmet Külekçi**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa  
Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Asiye Nuhuğlu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, University of Health Sciences Şişli Hamidiye  
Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Barış Nuhuğlu**

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa  
Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, İstanbul Yeni Yüzyıl University Özel Gaziosmanpaşa  
Hospital, İstanbul, Turkey*

**Ayşe Emel Önal**

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

**Perihan Ergin Özcan**

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

**Türker Özkan**

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

**Cengiz Pata**

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

**H. Soner Tatlıdede**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Plastic Surgery, University of Health Sciences Şişli Hamidiye  
Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, 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 School Hospital,  
İstanbul, Turkey*

**Sinan Uslu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, University of Health Sciences Şişli Hamidiye  
Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Nafiye Urgancı**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Eğitim Görevlisi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, University of Health Sciences  
Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Yıldız Yıldırım**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Eğitim Görevlisi, İstanbul, Türkiye  
*Lecturer, Clinic of Pediatrics, University of Health Sciences Şişli Hamidiye  
Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Orhan Yılmaz**

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

**Ayşe Ayça Vitriuel**

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

**Biröl Özkan**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiology, University of Health Sciences Kartal Koşuyolu  
Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

**Gürsel Soybir**

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Tekirdağ, Türkiye  
*Department of General Surgery, Namık Kemal University School 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 Sağlık Bilimleri Üniversitesi 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, Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL, ve ProQuest tarafından dizinlenmektedir.

### 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: Ömer N. Develioğlu

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Telefon: +90 212 252 43 00

E-posta: [odevelioğlu@yahoo.com](mailto:odevelioğlu@yahoo.com)

### Yayıncı

AVES

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)

Web: [www.avesyayincilik.com](http://www.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. Sağlık Bilimleri Üniversitesi 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.



## 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 University of Health Sciences 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 Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBIM TR Index, EBSCO, CINAHL and ProQuest.

### 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: Ömer N. Develioğlu

Address: Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Phone: +90 (212) 252 43 00

E-mail: [odevelioglu@yahoo.com](mailto:odevelioglu@yahoo.com)

### Publisher

AVES

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

Phone: +90 (212) 217 17 00

Fax: +90 (212) 217 22 92

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

Web: [www.avesyayincilik.com](http://www.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. University of Health Sciences 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 yayınlar. 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 firmalarının 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 2016 - <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 kanaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yayınları, 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 yazar, 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; atif 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 önünde gelen otörü 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 içeriği anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir. Özgün Araştırma yazılarının yazar sayısı 5 ile sınırlanmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

**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 bölümlü 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 ortalamaya±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 sayfeler 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: Bengtsson S, Sotheman 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 anılmasında 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 Görüntüler

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 sunumlar: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video/hareketli görüntü formatında sunumlar: 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. Orijinal 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 varlığı 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 özeti 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:** Otörlerce de çok nadir görülen, tanı ve tedavide güçlü 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. Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş 250 kelimeyi geçmeyen özeti ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır. Olgu Sunumu yazılarının yazar sayısı 3 ile sınırlanmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

**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 özeti 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 2015 - <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. Number of authors should be limited to 5 with original articles. When there are more than 5 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

**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. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Case report contains the subheadings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion. Number of authors should be limited to 3 with case reports. When there are more than 3 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

**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

### Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 45 Factors Affecting the Risk of Childhood Obesity in the Bağcılar region of İstanbul  
*İstanbul Bağcılar Bölgesinde Çocukluk Çağında Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri ve Obezitenin Sonuçları*  
Meltem Erol, Özgül Yiğit, Oğuzhan Zengi, Muhammet Çömçe, Özlem Bostan Gayret, Dilara Fuçucuoğlu, Suna Kılınç; İstanbul, Nevşehir, Turkey
- 51 Prevalence and Clinical Manifestations of Hereditary Angioedema in Untested Close and Distant Blood Relatives of Hereditary Angioedema Index Patients in a City, Turkey  
*Türkiye’de Bir Şehirde İndeks Herediter Anjiödem Hastalarının Uzak ve Yakın Test Edilmemiş Akrabalarında Herediter Anjiödem Prevalans ve Klinik Belirtileri*  
Öner Özdemir, Bahri Elmas; Sakarya, Turkey
- 58 Yumurta Alerjisi olan Çocuklarda Kızamık, Kızamık-Kızamıkçık- Kabakulak (KKK) ve Suçiçeği Aşılımları  
*Measles, Measles-Mumps-Rubella, and Varicella Vaccinations in Children with Egg Allergy*  
Öner Özdemir, Dilek Ersavaş; Sakarya, Türkiye
- 63 Sensitization Prevalence of Children with Allergic Rhinitis for Inhalant and Food Allergens in the Province of Sakarya, Turkey  
*Türkiye’nin Sakarya İlinde Alerjik Rinitli Çocukların Inhalan ve Besin Alerjenlerine Duyarlılık Prevalansı*  
Bahri Elmas, Öner Özdemir; Sakarya, Turkey
- 70 Kronik Pelvik Ağrı Ayırıcı Tanısında Pelvik Venöz Konjesyon  
*Pelvic Venous Congestion in the Differential Diagnosis of Chronic Pelvic Pain*  
Elif Evrim Ekin, Hülya Kurtul Yıldız; İstanbul, Türkiye
- 74 Solid Meme Lezyonlarının Karakterizasyonunda Ultrason Elastografinin Tanısal Değeri  
*Diagnostic Value of Ultrasound Elastography Characterization of Solid Breast Lesions*  
Mehmet Fatih Türker, Sermin Tok, Tamer Akça, Tuba Karabacak, Kaan Esen, Yüksel Balcı, Feramuz Demir Apaydın; Mersin, Türkiye
- 82 Mastoidektomi Uygulanan Hastalarda Tur Çalışmasının Oluşturduğu Titreşimin Fasiyal Sinir Motor Fonksiyonlarına Etkisi  
*Vibration Effect of Drill on Facial Nerve Motor Functions During Mastoidectomy*  
Murat Topak , Ülgen Kökeş, Ceki Paltura, Ömer Necati Develioğlu, Erdem Çağlar; İstanbul, Türkiye

### Olgu Sunumları / Case Reports

- 86 Bladder Dysfunction in Behçet’s Disease  
*Behçet Hastalığında Mesane Disfonksiyonu*  
Murat Dinçer, Ömer Onur Çakır, Onur Fikri, Engin Kandıralı; İstanbul, Edirne, Turkey
- 89 Incomplete Bladder Duplication in an Asymptomatic Pregnant Female  
*Asemptomatik Gebe Bir Kadında İnkomplet Mesane Duplikasyonu*  
Erdal Alkan, Miraç Turan, Altuğ Semiz, Mevlana Derya Balbay; İstanbul, Turkey
- 92 Aşırı Doz Siklopentolat Oftalmik Solüsyon Uygulamasına Bağlı Pediyatrik İntoksikasyon Olgusu  
*A Case of Pediatric Intoxication Due to Overdose Cylopentolate Ophthalmic Solution Application*  
Canan Ünlü, Betül Şen, Sibel Devrim, İbrahim Öztürk, Esin Öner, Yağmur Üstün, Melek Güra Çelik; İstanbul, Türkiye
- 95 Anaphylaxis Development after Intravenous Injection of Cow’s Milk  
*İnek Sütünün İntravenöz Enjeksiyonu Sonrası Gelişen Anafilaksi*  
Bahri Elmas, Öner Özdemir, Dilek Bingöl Aydın; Sakarya, Turkey
- 99 Thoracic Myelomeningocele with Hydrocephalus And Chiari Type 2 Malformation: A Case Report  
*Hidrosefali ve Chiari Tip 2 Malformasyonunun Eşlik Ettiği Torakal Myelomeningosel: Olgu Sunumu*  
Gökhan Canaz, Kaan Baturay, Nur Topyalın, İzzet Durmuşalioğlu, Ali Osman Akdemir; İstanbul, Turkey
- 102 Vena Kava İnförör Agenezili Hastada Derin Ven Trombozu  
*Deep Venous Thrombosis in a Patient with Inferior Vena Cava Agenesisi*  
Osman Nuri Tuncer, Oruç Alper Onk, Ümit Karahan, Bilgehan Erkut, Erzincan, Türkiye
- 105 Costal Osteochondroma Invaginating Into the Liver: A Case Report  
*Karaciğere İnvajine olan Kostal Osteokondrom: Olgu Sunumu*  
Emrah Aydın; İstanbul, Turkey



# Factors Affecting the Risk of Childhood Obesity in the Bağcılar region of İstanbul

İstanbul Bağcılar Bölgesinde Çocukluk Çağında Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri ve Obezitenin Sonuçları

Meltem Erol<sup>1</sup>, Özgül Yiğit<sup>1</sup>, Oğuzhan Zengi<sup>2</sup>, Muhammet Çömçe<sup>3</sup>, Özlem Bostan Gayret<sup>1</sup>, Dilara Fuçucuoğlu<sup>1</sup>, Suna Kılınç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Pediatrics, Ministry of Health University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Biochemistry, Ministry of Health University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Ministry of Health Public Hospitals Union General Secretary, Nevşehir, Turkey

**Cite this article as:** Erol M, Yiğit Ö, Zengi O, Çömçe M, Bostan Gayret Ö, Fuçucuoğlu D, et al. Factors Affecting the Risk of Childhood Obesity in the Bağcılar region of İstanbul. JAREM 2017; 7: 45-50.

## ABSTRACT

**Objective:** Childhood obesity has recently become a common health problem worldwide. In the struggle against obesity, studies have focused on the risk factors playing a role in the development of obesity. In this study, we assessed the risk factors playing a role in childhood obesity and the resulting obesity in the İstanbul Bağcılar Region.

**Methods:** In total, 250 obese children, aged 4-15 years, and 98 non-obese children of the same age were included in this study. A standardized questionnaire aimed at determining the sociodemographic characteristics, television-watching schedule, nutritional habits, physical activity, presence of obesity in the family, and duration of breastfeeding was provided to the study and control groups. Glucose, insulin, cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels were measured in fasting serum samples. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) values were calculated.

**Results:** The mean age of the study group was 10.71±2.69 years; there were 112 (44.80%) males and 138 (55.20%) females. The pubertal period ( $p=0.0001$ ), the presence of obese individuals in the family ( $p=0.021$ ), and watching television for more than 3 h per day ( $p=0.0001$ ) were found to be risk factors for childhood obesity. Increased HOMA-IR ( $p=0.0001$ ), increased fasting insulin ( $p=0.003$ ), and decreased HDL ( $p=0.037$ ) levels were the most influential parameters in obesity.

**Conclusion:** Childhood obesity can lead to serious health problems by affecting obesity in adulthood. To initially prevent obesity requires a full understanding of the risk factors and biological and social pathways leading to obesity in early life.

**Keywords:** Childhood, obesity, risk factors, HOMA-IR

## ÖZ

**Amaç:** Çocukluk çağı obezitesi son yıllarda tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son zamanlarda obezite ile mücadelede obezitede rol oynayan risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada İstanbul Bağcılar Bölgesinde obezite gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve obezitenin sonuçları değerlendirilmiştir.

**Yöntemler:** Yaş aralığı 4-15 olan 250 obez hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan obez hastaların vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastalara sosyodemografik verilerini değerlendirmek üzere televizyon izleme süresini, beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite durumunu, ailede obez birey varlığını ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanını sorgulayan anket formları uygulandı. Açlık glukoz, insülin, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserit düzeyleri ölçüldü. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışma grubunun yaş ortalaması 10,71±2,69 yıldır. Hastaların 112'si (%44,80) erkek, 138'i (%55,20) kızdır. Pubertal dönemin ( $p=0,0001$ ), ailede obez birey varlığının ( $p=0,021$ ), günlük 3 saatten fazla televizyon izleme süresinin ( $p=0,0001$ ) çocukluk çağı obezitesinde risk faktörü olduğu görüldü. HOMA-IR yüksekliğinin ( $p=0,0001$ ), açlık insülin düzeyi yüksekliğinin (0,003) ve yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğünün ( $p=0,037$ ) obeziteden en fazla etkilenen parametreler olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Çocukluk dönemi ve adölesan dönemde obez olmak yetişkin dönemde de devam edip ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Obezitede risk faktörlerinin saptanıp beslenme konusunda ailelerin ve çocukların bilinçlendirilmesi obezite ile mücadelede önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, obezite, risk faktörleri, HOMA-IR

## INTRODUCTION

Obesity is a metabolic disease characterized by an abnormal or excessive level of fat, decreasing the health status of the body (1, 2). Recently, the prevalence of obesity has increased rapidly, and it

has become a public health issue not only in developed countries but also in developing countries (3). Obesity causes both health and social problems, and it also results in approximately 30,000 early deaths in Turkey and worldwide (4). If obesity begins before the age of 5 years or after the age of 15 years, it can be



Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Meltem Erol  
E-mail: drmeltemerol@yahoo.com

Received Date / Geliş Tarihi: 08.01.2016 Accepted Date / Kabul Tarihi: 27.04.2016  
© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2016.1037

more dangerous. It can cause depression, fatty liver syndrome, asthma, sleep apnea, hypertension, orthopedic problems, and type 2 diabetes (5). There are different methods to decrease the frequency of obesity, such as pharmacological treatments, diet, education, and behavioral methods, but their success has been very limited to date. Thus, studies to determine environmental factors to decrease calories and enable active lifestyles have continued, but the relative effects of environmental factors on obesity have not been clearly identified. These factors have generally been called "obesogenic" factors (6). According to Swinburn (7), who suggested the concept of an obesogenic environment, obesity in society or individuals can be prevented by decreasing obesogenic factors. Swinburn (7) stated that more than one factor may cause obesity, and the living environment has a significant effect on nutrition and physical activity. Risk factors for childhood obesity in developing countries have been suggested to include rapidly changing nutritional habits, sedentary lifestyles, increased socioeconomic level, increased urbanization, being female, misconceptions about nutrition, and limitations on physical activity (8). Childhood obesity is rapidly increasing in our country, as it is worldwide. Dealing with childhood obesity is very difficult, and instances of weight loss have been observed to be very low during childhood. Recent studies have concentrated on "obesogenic reasons" behind this problem. Attempts have been made to determine risk factors in obesity development (9). In this study, we evaluated the risk factors playing roles in childhood obesity.

## METHODS

The study was conducted between April 2014 and May 2015, approved by the local ethics committee (protocol no. 2014/231), and performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all the patients.

We studied 250 obese children aged 4-15 years. No child had a chronic disease or was under medical treatment. Obesity was considered present when a patient's body mass index (BMI) was above the 95<sup>th</sup> percentile. Patients who needed to use drugs due to chronic disease and who had genetic problems were excluded from the study. In addition, patients who were considered to have developed obesity due to causes such as hypothyroidism (Cushing's syndrome) were excluded from the study. The control group comprised 98 children in the same age range with BMI percentiles <95%. The body weight and height of the children were measured by the same person. Weight was measured using a portable electronic scale with the subject wearing light clothes and no shoes. Height was measured using a stadiometer with the subject's shoes off, feet together, and head in the horizontal plane. All the children were examined by a pediatrician and a pediatric endocrine specialist; pubertal stage was scored using the Tanner scale. A testicle volume of  $\geq 4$  mL in males and the presence of breast development Tanner stage  $\geq 2$  in females were accepted as signs indicating the initiation of puberty. Blood samples taken from patients after 8-10 h of fasting were evaluated with standard methods using a Roche Modular P 800 device.

A standardized questionnaire was completed by these patients and their parents. Gender, age, physical activity, computer use, watching television (TV) time, weight status of parents, family

history of obesity, nutritional habits, duration of breastfeeding, and birth weight were included in the questionnaire. Skipping breakfast and snacking instead, as well as snacking while studying, watching TV, or using a computer were considered atypical nutrition habits. To gather information on eating habits, we requested a 7 - day eating record from the children and their families. In these forms, families were questioned about how many meals their children eat a day, what they eat while snacking, and about whether they have breakfast. The level of physical activity was considered normal if the duration of such activity was  $>7$  h/week. Breastfeeding duration was categorized as  $<6$  months or  $\geq 6$  months. Daily screen time was categorized as  $< 3$  h/day, 3-6 h/day, and  $>6$  h/day. Glucose, insulin, cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride levels were measured in fasting serum samples. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) values were calculated using the following equation: fasting insulin concentration ( $\mu\text{U/mL}$ )  $\times$  fasting glucose concentration (mmol/L)/22.5 (10). A HOMAIR level  $> 2.5$  in pre-pubertal patients was considered pathological; for pubertal patients, the value was  $> 3.16$  (11). A fasting insulin level  $>15$   $\mu\text{U/mL}$  was considered pathological in pre-pubertal patients; for pubertal subjects, this value was  $> 20$   $\mu\text{U/mL}$ . Triglyceride levels  $>50$   $\mu\text{g/dL}$  and HDL-C levels  $<40$   $\mu\text{g/dL}$  were considered pathological (12).

## Statistical Analysis

We used the Number Cruncher Statistical System 2007 (NCSS, Utah, USA) to conduct all the analyses. Continuous variables are reported as means with standard deviations. The independent *t*-test was used to compare data between groups, and the  $\chi^2$  test was used to compare qualitative data. Logistic regression analysis was used to define risk factors for obesity. Here,  $p < 0.05$  was considered to indicate statistical significance, and 95% confidence intervals were calculated.

## RESULTS

The mean age of the obese group was  $10.71 \pm 2.69$  years and that of the control group was  $10.13 \pm 3.25$  years; this difference was not significant ( $p = 0.09$ ). In the obese group, 112 (44.80%) children were males and 138 (55.20%) children were females, and in the control group, 50% were females and 50% were males; this difference in gender between the groups distribution was not significant ( $p = 0.38$ ). The BMI percentile of the control group was  $18.17 \pm 2.4$ , where as that of the obese group was  $28.63 \pm 5.32$ ; the difference was statistically significant ( $p = 0.0001$ ). In the study group, patients were above the 95<sup>th</sup> percentile, and therefore, considered obese. In the control group, children were between the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles. Demographic data for the study and control groups are presented in Table 1. The adolescent age in the study group was significantly larger than that in the control group ( $p = 0.0001$ ). Irregular dietary habits ( $p = 0.0001$ ) were significantly more common in obese individuals in the study group ( $p = 0.003$ ) than the control group. Watching TV more than 6 h/day was significantly more common in the obese group than the control group ( $p = 0.0001$ ).

The mean fasting glucose, insulin level, HOMA-IR, cholesterol, triglyceride, and LDL levels in the obese group were significantly higher than those in the control group ( $p < 0.005$ ), whereas the

**Table 1. Demographic features of the control group and study group**

		Control group n=98		Obese Group n=250		p
Puberty	Prepubertal	53	54.08%	79	31.60%	0.0001
	Pubertal	45	45.92%	171	68.40%	
Birth weight		3368.37±554.71		3377.88±626.7		0.895
Obesity in family	Not present	63	64.29%	116	46.40%	0.003
	Present	35	35.71%	134	53.60%	
Physical activity	Irregular	31	31.63%	105	42.00%	0.097
	Regular	67	68.37%	145	58.00%	
Nutrition habits	Regular	98	100.00%	81	32.40%	0.0001
	Irregular	0	0.00%	169	67.60%	
Breastfeeding duration	<6 months	25	25.51%	75	30.00%	0.483
	>6 months	73	74.49%	175	70.00%	
TV watching duration	<3 h/day	50	51.02%	56	22.40%	0.0001
	3 - 6 h/day	37	37.76%	76	30.40%	
	>6 h/day	11	11.22%	118	47.20%	

**Table 2. Laboratory findings of the study group and control group**

	Control group n=98	Obese Group n=250	p
Fasting glucose level (mg/dL)	91.01±9.12	93.77±7.2	0.008
Fasting insulin level (IU/mL)	10±4.73	20.74±12.2	0.0001
HOMA-IR	2.33±1.12	4.71±2.93	0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	147.36±23.96	164.46±29.85	0.0001
Triglyceride (mg/dL)	86.56±50	123.53±67.81	0.0001
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.1±12.95	48.68±11.83	0.003
LDL-cholesterol (mg/dL)	82.39±16.73	91.91±27.25	0.001
HDL:high-density lipoprotein; LDL:low-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostasis model assessment–insulin resistance			

mean HDL level of the obese group was significantly lower than the control group (p=0.003, Table 2).

Univariate regression analysis was used to define the risk factors for obesity, and the results showed that irregular eating habits [49.7 (5.11-87.2)], daily screen time >6 h/day [9.58 (4.63-19.8)], obesity in the family [2.8 (1.28-3.36)], and puberty [2.54 (1.58-4.11)] were risk factors for childhood obesity. Furthermore, 3-6 h/day of screen time was also a risk factor for childhood obesity. HOMA-IR [2.16 (1.75-2.66)], increased fasting insulin levels [1.23 (1.16-1.29)], increased triglyceride levels [1.01 (1.00-1.02)], total cholesterol level [1.02 (1.01-1.03)], LDL-C level [1.02 (1.00-1.03)],

fasting glucose level [0.96 (0.94-0.99)], and decreased HDL-C level [0.977 (0.95-0.99)] influenced obesity (Table 3). In the multivariate logistic regression analysis with the same variables, increased HOMA-IR and cholesterol levels and decreased HDL-C levels were associated with childhood obesity.

## DISCUSSION

Childhood obesity is caused by excess energy intake resulting from unhealthy dietary habits and insufficient physical activity. Pediatric obesity develops due to genetic and non-genetic factors and/or their interaction. Genetics and the social environment (socioeconomic status, race, physical environment, media, and shopping culture) affect the energy consumption and energy expenditure (13). Children and adolescents with BMI above the 95<sup>th</sup> percentile are considered obese (14). The worldwide prevalence of childhood obesity has increased greatly over the last three decades (15, 16).

The frequency of childhood obesity varies by country and by regions within the same country (8). One in four children is obese or overweight among children in the 6-14-year-old age group in developed and developing countries (17), and the obesity and overweight rate is 11-39% (18). In some studies, obesity prevalence differed between males and females; some studies reported that it was more common in females (17), more common in males (18, 19), or equally occurring between males and females (17). In our study, obesity was observed equally in males and females.

We also found that pubertal status was a risk factor for obesity. The 2011-2012 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) found that 31.8% children and 16.9% adolescents were overweight or obese. In terms of age, those aged 12-19 years were more likely to be overweight or obese than those aged 2-5 and 6-11 years (20). In one study, the prevalence of obesity in those aged 11-18 years was reported as 7.7% (8.4%

**Table 3. Univariate and multiple logistic regression analyses results**

		Univariate Risk		Multivariate Risk Family Feature		Multivariate Risk Laboratory	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Puberty		2.54 (1.58-4.11)	0.0001	0.48 (0.25-0.93)	0.031		
Obesity in family		2.8 (1.28-3.36)	0.003	0.67 (0.38-1.25)	0.021		
Feeding habits irregular		49.7 (5.11-87.2)	0.0001	0.01 (0.00-0.14)	0.992		
TV watching duration	3-6 h/d	1.83 (1.06-3.71)	0.0001	0.21 (0.11-0.59)	0.0001		
	>6 h/d	9.58 (4.63 -19.8)	0.0001	0.46 (0.17-0.87)	0.006		
Fasting glucose level (mg/dL)		0.96 (0.94-0.99)	0.008				
Fasting insulin level (IU/mL)		1.23 (1.16-1.29)	0.0001				
HOMA-IR		2.16 (1.75-2.66)	0.0001			2.02 (1.67-2.52)	0.0001
Total cholesterol (mg/dL)		1.02 (1.01-1.03)	0.0001			1.36 (1.09-1.56)	0.003
Triglyceride (mg/dL)		1.01 (1.00-1.02)	0.0001			0.99 (0.95-1.11)	0.764
HDL-cholesterol (mg/dL)		0.97 (0.95-0.99)	0.003			0.96 (0.94-1.10)	0.037
LDL-cholesterol (mg/dL)		1.02 (1.00-1.03)	0.001			0.99 (0.96-1.01)	0.238

HDL:high-density lipoprotein; LDL:low-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostasis model assessment–insulin resistance; CI: confidence interval

for females and 7% for males) (21). In that study, time watching TV or using computers >2h per day and the presence of obese persons in the family were found to be the risk factors responsible for obesity development. Among early adolescents (10-14 years), poor diet quality along with physical inactivity may contribute toward an increased risk of obesity (22). Puberty is a transition period, when physical and hormonal changes are observed. Physical inactivity, using a computer for fun or study, sitting with friends or hanging out, and reading for fun may be excessive. Because it restricts movement, intensive urbanization is one factor increasing obesity. Adolescence is the transitional period from childhood to adulthood, and it is associated with rapid change in behaviors. Adult habits may be initiated in adolescence, but social hierarchies that influence adolescent behavior may differ from those that influence adult behavior (14). Recent studies have shown that obesity is less prominently associated with morbidity in adolescence, but it is a strong precursor of obesity and related morbidity in adulthood, with 50%-80% of obese adolescents becoming obese adults (23).

We found, as have others, that an obese family member was a risk factor for obesity. Having obese parents has been shown to be a strong determinant of childhood obesity (24). Obesity in one or both parents is an important predictor for whether a child's obesity will persist into adulthood (25). A study by Burke et al. (26) demonstrated the association between child BMI and parental BMI. According to this study, if the father was obese, the obesity risk in both male and female children was increased by four times, and if the mother was obese, the obesity risk for female children was increased by eight times. Genetic factors also play an important role in obesity. In various studies, 25%-40% variation in BMI was explained by genetic transmission (27). However, genetic factors alone do not determine childhood obesity, although they constitute a risk factor, together with environmental factors.

In this present study, irregular eating habits were found to be a risk factor for the development of obesity. The results showed that obese children (especially adolescents) skip breakfast more frequently or eat less at breakfast when compared with non-obese children. In fact, children who skipped breakfast tended to eat food that contained more energy and to increase the amount eaten at other meals. Although skipping breakfast is considered to be a facilitating risk factor for body adiposity, studies performed on this subject have given contradictory results. However, in studies, weight loss was also demonstrated to be better when obese children begin to have breakfast. Therefore, breakfast should certainly be included in the treatment of obesity (27). It was observed, in our study, that those who skipped breakfast ate high-calorie foods from school canteens. Not the frequency of snacks during the day, but the total energy obtained from them was associated with BMI (28). Fat- and energy-containing snacks are associated with obesity. The snacks that were particularly preferred by adolescents included potato chips, ice cream, candies, cereals, muffins, and carbonated beverages. Such snacks constituted a quarter or more of the daily total energy requirement, contributing toward being overweight. The consumption of junk food easily bought from supermarkets, the density of grocery stores in the neighborhood, ordering food for home delivery, an excessive number of fast food buffets, and the presence of restaurants were important factors associated with obesity (29). Among children and adolescents, the consumption of sodas and sugary beverages is very common. In one study, 11% of the calories needed by adolescents were contributed by these drinks, and they were consumed two times more often than beneficial drinks such as water, mineral water, and milk. A study published in the *Lancet* reported a relationship between sugar-intensive beverage consumption and the BMI in children, concluding that this is one of the most important reasons for the increase in childhood obesity (30).



The duration of screen time is a risk factor for developing obesity. A study in Germany demonstrated that watching TV or playing video games on a computer for more than 1 h per day increased weight gain. Movement during computer gaming is lower than that during other activities practiced outside. For each hour spent in watching TV, the obesity development risk increased (31). Sitting still while watching TV and watching advertisements about high-calorie products, as well as consuming these products, accelerate weight gain among children.

Worldwide, children spend an average of nearly 5.5 h in front of media tools and encounter commercial food advertisements nearly every 5 min (32). Advertisements aimed at children are found on the Internet, in educational materials, video games, toys, movies, and films, particularly in cartoons. Children younger than 8 years are more susceptible to these advertisements (33). In the present study, physical activity was not found to be a risk factor for obesity. Recent studies suggest that low levels of physical activity tend to increase the risk of obesity in children. The lack of sufficient areas suitable for walking and cycling in urban planning has been reported to be related to obesity as it results in children's preferring to stay indoors and watching TV (34).

The duration of breastfeeding in infancy and complementary food types are known to affect long-term food choices. Generally, it has been thought that rapid weight gain in infancy plays an important role in the development of obesity. For this reason, breastfeeding should continue longer to prevent obesity (10). In our study, we observed no significant relationship between obesity and the duration of breastfeeding time.

HOMA-IR is among the most important indicators in determining insulin resistance in obese children and adolescents (35). Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus are among the most significant factors causing adverse health consequences related to obesity.

Approximately one-third of obese children and adolescents are insulin-resistant (36). Type 2 diabetes, obesity, hypertension, high LDL-C, low HDL-C, and elevated fasting insulin levels are the most common outcomes of obesity in childhood and adolescence (37). In the present study, HOMAIR was the parameter most affected by obesity. Dyslipidemia is more common in obese than non-obese patients. In obese individuals, serum-free fatty acid (FFA) levels are high as a result of lipolysis. FFA levels trigger hypertriglyceridemia by inhibiting the lipoprotein lipase of adipose and muscle tissues and increasing the production of very low density lipoprotein (VLDL) and triglyceride by the liver. The degradation of triglyceride-rich LDL-C and HDL-C by hepatic lipases increases LDL-C levels and reduces HDL-C levels (38). In the present study, it was found that dyslipidemia is common in obese children. This study was conducted only in one region of Istanbul, which is a limitation of this study.

## CONCLUSION

Childhood obesity is an important problem for both Turkey and the world. The risk factors identified by us regarding childhood obesity in our country include puberty, family's eating habits, presence of obese individuals in the family, unhealthy and irregular eating habits, and watching TV for more than 3 h/day. During

rapid urbanization, because there are few secure places where children can exercise and move, they tend to stay at home and indoors. This also causes an increase in the time spent by children in front of TV and computer screens, which decreases their energy expenditure. Furthermore, obesity in infancy and adolescence causes the development of insulin resistance and dyslipidemia, which adversely affects their health in adulthood.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ministry of Health University of Health Sciences Bağırcılar Training and Research Hospital.

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

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

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan alınmıştır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - M.E.; Tasarım - Ö.Y., M.Ç.; Denetleme - M.E., Ö.Y.; Kaynaklar - D.F., Ö.B.G., O.Z.; Malzemeler - O.Z., M.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Ö.B.G., M.Ç., S.K.; Analiz ve/veya Yorum - S.K., Ö.Y.; Literatür Taraması - D.F.; Yazıyı Yazan - M.E.; Eleştirel İnceleme - Ö.Y., S.K.

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

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

## REFERENCES

1. Woods SC, Seeley RJ. Understanding the physiology of obesity: review of recent developments in obesity research. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 8-10.
2. Mc Carthy HD. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc* 2014; 73: 210-7.
3. Candido AP, Freitas SN, Machado-Coelho GL. Anthropometric measurements and obesity diagnosis in school children. *Acta Paediatr* 2011; 100: 120-4.
4. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 7: 315-21.
5. Pirgon O, Sandal G, Gokcen C, Bilgin H, Dündar B. Social anxiety, depression and self-esteem in obese adolescent girls with acanthosis nigricans. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 63-8.
6. Swinburn B, Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev* 2002; 3: 289-301.
7. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a frame work for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med* 1999; 29: 563-70.

8. Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012; 33: 48-70.
9. M. Karen Campbell. Biological, environmental, and social influences on childhood obesity. *Pediatr Res* 2016; 79: 205-11.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
11. Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 245-51.
12. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
13. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6: 129-43.
14. Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1067-68.
15. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity 2010: progress and challenges. *Lancet* 2010; 375: 1737-48.
16. Ara I, Moreno LA, Leiva MT, Gutin B, Casajús JA. Adiposity, physical activity, and physical fitness among children from Aragón, Spain. *Obesity* 2007; 15:1918-24.
17. Brunet M, Chaput JP, Tremblay A. The association between low physical fitness and high body mass index or waist circumference is increasing with age in children: the 'Québec en Forme' Project. *Int J Obes* 2007; 31: 637-43.
18. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, Kocaoglu B, Keskin Y, Hayran O, et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in school children in urban Turkey. *Prev Med* 2005; 41: 614-21.
19. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-14.
20. Ercan S, Dallar YB, Onen S, Engiz O. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 204-7.
21. Reicks M, Banna J, Cluskey M, Gunther C, Hongu N, Richards R, Topham G, Wong SS. Influence of parenting practices on eating behaviors of early adolescents during independent eating occasions: implications for obesity prevention. *Nutrients* 2015; 7: 8783-801.
22. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
23. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child* 1997; 77: 376-81.
24. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869-73.
25. Burke V, Beilin LJ, Dunbar D. Family lifestyle and parental body mass index as predictors of body mass index in Australian children: a longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 147-57.
26. Anderson PM, Butcher KE. Childhood obesity: trends and potential causes. *Future Child* 2006; 16: 19-45.
27. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120: 254-88.
28. Kerr MA, Rennie KL, McCaffrey TA, Wallace JM, Hannon-Fletcher MP, Livingstone MB. Snacking patterns among adolescents: a comparison of type, frequency and portion size between Britain in 1997 and Northern Ireland in 2005. *Br J Nutr* 2009; 101: 122-31.
29. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-8.
30. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1561-7.
31. Kunkel D, Gantz W. Children's television advertising in the multi-channel environment. *J Comm* 1992; 42: 134-52.
32. Kotz K, Story M. Food advertisements during children's Saturday morning television programming: are they consistent with dietary recommendations? *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1296-300.
33. Sobal J. Commentary: globalization and the epidemiology of obesity. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1136-7.
34. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100-6.
35. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 1-7.
36. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, Clark HE, McKay WM, Schauteet VD, et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine* 2009; 36:141-6.
37. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-82.
38. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-40.



# Prevalence and Clinical Manifestations of Hereditary Angioedema in Untested Close and Distant Blood Relatives of Hereditary Angioedema Index Patients in a City, Turkey

Türkiye’de Bir Şehirde İndeks Herediter Anjioödem Hastalarının Uzak ve Yakın Test Edilmemiş Akrabalarında Herediter Anjioödem Prevalans ve Klinik Belirtileri

Öner Özdemir<sup>1</sup>, Bahri Elmas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Allergy-Immunology, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

**Cite this article as:** Özdemir Ö, Elmas B. Prevalence and Clinical Manifestations of Hereditary Angioedema in Untested Close and Distant Blood Relatives of Hereditary Angioedema Index Patients in a City, Turkey. JAREM 2017; 7: 51-7.

## ABSTRACT

**Objective:** Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal-dominant disease characterized by recurring attacks of nonpruritic, nonpitting edema caused by an inherited deficiency or dysfunction in the C1 esterase inhibitor (C1 INH). Symptoms present years before an accurate diagnosis is made. Our aim was to determine the prevalence and clinical manifestations of HAE in untested blood relatives of HAE index patients in a city, Turkey.

**Methods:** Overall, 4 index patients with HAE and 60/118 blood relatives enrolled in the study. The mean age of the enrolled untested subjects (29 female+31 male) was 41 years. The enrolled subjects underwent complement testing (C4, C1 INH antigen, and functional C1 INH). If the laboratory tests were abnormal, the enrolled subjects were questioned on clinical manifestations and scheduled for a follow-up visit.

**Results:** Except for 4 index cases, 60 relatives enrolled in the study underwent complement testing, and 36.6% of them were diagnosed Type 1 and 1.6% Type 2. HAE could not be ruled out in 6.6% of the subjects. In 55% of the untested blood relatives, the HAE disorder was ruled out. Of 23 (22; type 1+ 1; type 2) newly diagnosed subjects, 9 (39%) reported having experienced symptoms that may have been related to HAE, such as swelling in the face, genitourinary region, extremities or abdominal pain. The median age of 9 symptomatic patients was 42 (25-75) years, whereas newly diagnosed asymptomatic subjects had a median chronological age of 17 (9-74) years.

**Conclusions:** This study’s findings reinforce the importance of screening family members and relatives of index patients with HAE to detect this hereditary condition.

**Keywords:** C1 esterase inhibitor, hereditary angioedema, surveys, questionnaires

## ÖZ

**Amaç:** Herediter Anjioödem (HAÖ), C1 esteraz inhibitör eksikliği veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle tekrarlayan kaşıntısız ve basmakla çukurlaşmayan ödem atakları ile seyreden otozomal dominant nadir bir hastalıktır. Şikâyetler kesin teşhis konulmadan çok önce belirebilir. Bu çalışmada, amacımız Türkiye’nin bir ilçesinde indeks HAÖ hastalarının tanı konulmamış akrabalarında HAÖ sıklık ve klinik bulgularını araştırmaktır.

**Yöntemler:** HAÖ tanısı almış 4 indeks hastanın 118 akrabasından altmış (29 kız, 31 erkek) çalışmaya katıldı. Katılanların ortalama yaşları 41 (4-75) yaş idi. Kompleman testleri (C1 esteraz inhibitör antijen, C1 esteraz inhibitör fonksiyon ve C4 düzeyleri) çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Anormal sonucu olanlar klinik bulgular açısından sorgulandı ve takibe alındı.

**Bulgular:** Dört indeks HAÖ vakası dışında çalışmaya katılan 60 kişiden alınan kan örneklerinde; olguların %36,6’sında Tip 1 HAÖ ve %1,6’sında ise Tip 2 HAÖ hastalığı saptandı. Olguların %6,6’sında ise, HAÖ hastalığı dışlanmadı. Daha önce test edilemeyen akrabaların %55’inde HAÖ hastalığı dışlandı. Yeni tanı konulan 23 (22; tip 1+1; tip 2) HAÖ hastasından 9’unda (%39) yüz, ekstremit ve karında HAÖ ile ilişkili şişlik semptomlarının olduğu öğrenildi. Semptomatik 9 yeni hastanın yaş ortalaması 42 (25-75) yaş, asemptomatik yeni hastaların yaş ortalaması ise 17 (9-74) yaş idi.

**Sonuç:** Bu çalışma; indeks HAÖ hastalarının tanı konulmamış aile üyeleri ve akrabalarında hastalık taramasının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** C1 esteraz inhibitör, herediter anjioödem, tarama, anket

Bu çalışma 22. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi’nde sunulmuştur, 28 Kasım - 02 Aralık 2015, Antalya, Türkiye.

This study was presented in the 22<sup>th</sup> National Allergy and Clinical Immunology Congress, 28 November - 2 December 2015, Antalya, Turkey.

This study was presented in the International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC), 5-6 November 2015, Budapest, Macaristan.

Bu çalışma Uluslararası Primer İmmün Yetmezlik Kongresi’nde sunulmuştur, 5-6 Kasım 2015, Budapeşte, Macaristan.

This study was presented in the Annals of Allergy Asthma Immunology 115 (5); Supplement: S Pages: A123-A123 Meeting Abstract: P295 Published: November 2015.

Bu çalışma Annals of Allergy Asthma Immunology kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.

This study was presented in the MOJ Immunol 3(2): 00075. DOI: 10.15406/moji.2016.03.00075.

Bu çalışma MOJ Immunology Kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.



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

Received Date / Geliş Tarihi: 14.01.2016 Accepted Date / Kabul Tarihi: 16.05.2016  
© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine  
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1047

## INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease caused by an inherited deficiency or dysfunction of the plasma protein C1 esterase inhibitor (C1 INH). It is characterized by recurring attacks of nonpruritic, nonpitting subcutaneous edema, or submucosal edema of the small/large intestines or upper/lower airways (1). Symptoms typically present during childhood; however, the diagnosis could be delayed for a decade or more, even in developed countries (2-5). The offspring (children) of a diseased parent with a mutation of the C1 INH gene will have a 50% chance of inheriting the HAE disorder. Because of the scarcity of the disease, clinicians do not think of HAE in the first plan of their differential diagnosis (6). Additionally, despite its high probability due to familial predisposition, many family members of HAE patients are not searched for the disease. With new and effective therapeutic products, screening of family members has increasingly been given emphasis as a means to diminish the significant morbidity and mortality related to HAE (7).

### Aim

This study was designed to determine the prevalence and occurrence of clinical manifestations of hereditary angioedema (HAE) in previously unevaluated blood relatives of known (index) patients with HAE in a few villages of a city in a province in Turkey.

## METHODS

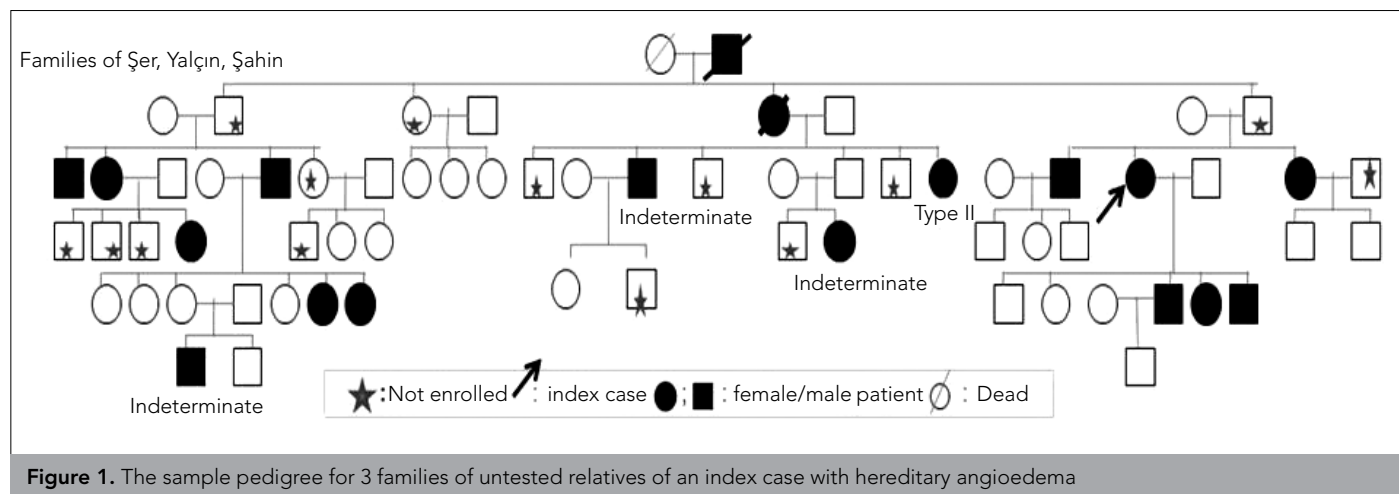
### Study Design

In the beginning, after this study was approved by the relevant ethics committee (number: 162 214 662/050.01.04/90), we informed the local administration about our survey and got their approval as well. Later, we reached out to the recorded 4 (index) cases diagnosed with HAE and their untested relatives. A pedigree drawing was performed for the 4 index cases diagnosed with HAE (Figure 1). In addition, through public meetings with the permission of the local administration, the patients and relatives were informed about the disease. Besides close relatives of the index cases, distant relatives of the index case were also of interest. Close and distant blood relatives that wanted to enroll in the study were identified. These patients and their relatives were first informed of the nature of the study by telephone and were

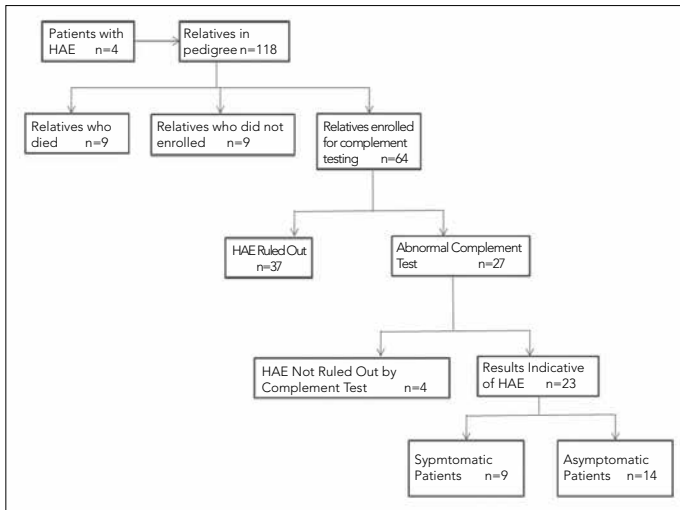
then visited. During this visit, the untested relatives were given a questionnaire (Table 1). The questionnaire was used to collect information on the demographics, screening status of blood relatives according to the HAE index patient, pregnancy, medication use, and past medical history including specific questions about swelling and symptoms that could be consistent with an angioedema attack. During the visit, permission by filling the informed consent form was obtained from all the blood relatives of the 4 index cases who agreed to enroll in the study. During this visit, after completing the questionnaire, blood samples were drawn and complement tests were performed to verify the diagnosis. If the complement testing (C4, C1 INH antigen level, and C1 INH activity) was normal in a suspected person, the diagnosis of HAE was excluded, and the results were provided to them. If the complement test results were abnormal or HAE could not be ruled out, the subjects were telephoned. They were asked the same questionnaire about the symptoms of HAE, the time of the onset of symptoms, swelling attacks, and drug use, and new complement testing was planned. In addition, through correspondence with the local health authorities, the medical/laboratory records of the newly diagnosed HAE patients were passed to their family physicians. (A diagram of participation from the index cases to the identification of untested relatives with laboratory results compatible with the diagnosis of HAE is shown in Figure 2.

### Complement Tests

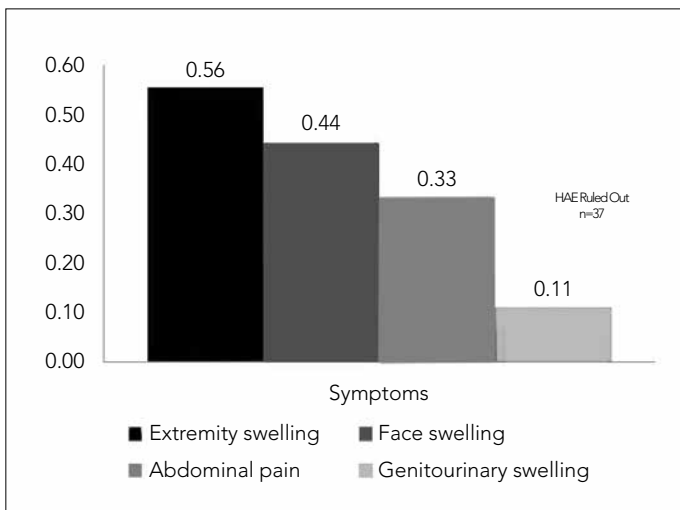
Fresh serum blood samples were collected in a red top Vacutainer tube for complement testing. Within six hours of blood collection, 3 mL of serum from the untested relatives was obtained and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Frozen serum samples were tested within 72 hours for C4, antigenic and functional C1 INH levels. C4 was evaluated using the Cobas C4-2 kit (Roche, Rotkreuz, Switzerland) by Cobas c 501 nephelometry (C4 reference range: 0.1-0.4 g/L), and the C1 INH antigen level was measured using the N AS C1IN kit (Siemens, Marburg Germany) by BN Prospec nephelometry (C1 INH antigen normal range: 0.21-0.39g/L). The functional C1 INH was measured using a chromogenic Berichrom C1-Inhibitor kit (Siemens, Marburg Germany) by BCS coagulometer (C1 INH function normal range: 70-130%). Results were defined as low for C4:  $\leq 0.1\text{g/L}$ , antigenic C1 INH:  $\leq 0.21\text{g/L}$ , and functional C1 INH:  $\leq 70$  (8-10).



**Figure 1.** The sample pedigree for 3 families of untested relatives of an index case with hereditary angioedema



**Figure 2.** Algorithm of participation from the index cases to the identification of untested blood relatives with laboratory results compatible with the diagnosis of HAE  
HAE: hereditary angioedema



**Figure 3.** Distribution of symptoms in newly diagnosed patients in our survey

### Questionnaire

Questions were developed by collaborating with HAE experts to characterize the current state of screened subjects for HAE disorder. Nine questions were categorized into several broad areas, including patient characteristics, burden of disease, and treatment options (Table 1).

### Statistical Analysis

Data from our study group were pooled and presented as descriptive (summary) statistics using the IBM Statistical Package for the Social Sciences 21.0 (IBM Statistics; Armonk, NY, USA) software package program in the form of group means, rates, and proportions.

## RESULTS

### Demographics

One hundred and eighteen blood relative subjects were identified from pedigree charts of 4 index patients with HAE. Nine out

of 118 blood relatives of HAE patients had already died. Six of them were diagnosed with HAE before death. From the remaining 109 living relatives, 64 (including 4 index cases) elected to enroll in the study and underwent complement testing. Forty-five untested blood relatives did not want to enroll in the study. Twenty-nine enrolled blood relatives (29/60: 48.3%) were female, and 31/60 (51.6%) of them were male. The median age of all untested subjects, including the index cases, was 41 (range: 4-75) years (Table 2).

### Prevalence of HAE in Close and Distant Relatives

C1 INH antigen levels were significantly low in 22/60 (36.6%) of the untested blood relatives of 4 index patients. These subjects were thought to have Type 1 HAE disorder. The C1 INH activity was significantly low in just 1/60 (1.6%) untested subject. This one was thought to have Type 2 HAE disease. In the remaining 4 subjects, HAE could not be ruled out during the study due to borderline low complement results. These suspicious results will be repeated in the near future. As a result, of the 60 relatives who enrolled in the study and underwent complement testing, 36.6% of them were found to have laboratory results indicative of Type 1 and 1.6% of them has results indicative of type 2 HAE. The complement tests could not rule out the diagnosis of HAE (indeterminate cases) in 4 patients (4/60: 6.6%). In 33/60 (55%) of the untested blood relatives, the HAE disorder was ruled out (Table 2).

The median age of the 4 patients (indeterminate cases) whose complement tests could not rule out the diagnosis of HAE was 33.5 (range: 4-71) years. The mean C1 INH protein levels of these subjects was detected as  $0.17 \pm 0.01$  g/L (0.20, 0.15, 0.17, and 0.17 g/L). The C1 INH activity and C4 levels were within normal limits. There was not a symptom that might have been related to HAE in the indeterminate cases. This suggests that indeterminate cases/subjects might need some more time to develop symptoms since the median age of the 9 symptomatic patients was 42 years. Complement testing of these patients will be performed again.

According to the index cases, 10/23 newly diagnosed patients (43.5%) were first-degree relatives and 13/23 (56.5%) of them were more distant (second/third degree) relatives. In the 60 subjects who enrolled in our study, 17 of them were first-degree relatives, and the remaining 43 were more distant relatives. The HAE diagnosis rate in the first degree relatives of the index cases was 58.8% (10/17), and it was 30.2% (13/43) in the more distant relatives (Table 2).

### History of Symptoms

Of 23 (22; type 1+1; type 2) newly diagnosed subjects, 9 (39.1%) subjects reported symptoms that may be related to HAE, such as swelling in the face, genitourinary region or extremities, and abdominal pain. These 9 symptomatic patients reported a few swelling episodes per year persisting for a couple of days. The attacks were mostly reported to be triggered by stress and/or trauma. Most of the 9 patients did not recall the time when the first attack happened. Swelling in extremities was observed in 5 (55.5%) of them, swelling in the face (lip) was reported in 4 (44.4%), swelling in the testis in 1 (11.1%), and abdominal pain was reported in 3 (33.3%) of them (Figure 3). The median age of

**Table 1. The questionnaire of our survey**

Volunteer (candidate)'s Name / Last name: .....	Age: .....	Sex: .....	ID Number: .....
Village / Neighborhood: .....	Address: .....	Phone: 0.....	
1- Are you one of the untested blood relatives of HAE index patients?			
Yes ( )			
No ( )			
2- Did you have any hand-arm-foot-eye-lip swelling without urticaria? Swelling: repeated; unknown cause; longer than 24 hours?			
Yes ( )			
No ( )			
3- Did you have any trauma-, stress-triggered or unknown swelling?			
Yes ( )	Which region: .....		
No ( )			
4- Have you been referred to any health center with similar complaints?			
Yes ( )	Diagnosis: .....		
No ( )			
5- Is there any person in the family diagnosed with HAE?			
Yes ( )	Degree of relationship: .....		
No ( )			
6- Do you have a family member who died from HAE disease and/or complications?			
Yes ( )	Degree of relationship: .....		
No ( )			
7- Do you have another disease (autoimmune, connective tissue disease, vasculitis, etc.)?			
Yes ( )	Which disease: .....		
No ( )			
8- Are you pregnant?			
Yes ( )			
No ( )			
9- Do you use any medications?			
Yes ( ) (androgens, antifibrinolytic, fresh frozen plasma, etc.)			
No ( )			

the 9 symptomatic patients was 42 (range: 25-75) years, whereas the newly diagnosed asymptomatic subjects had a median chronological age of 17 (range: 9-74) years (Table 2).

## DISCUSSION

Hereditary angioedema (HAE), caused by C1-INH deficiency, is a rare disease with an estimated frequency of 1:10.000-1:150.000 (11, 12). The clinical features of HAE consist of recurrent episodes of edema, which usually last for 2-5 days. The skin, gastrointestinal tract, and upper airway are most commonly affected in the recurrent edema attacks (13). A diagnosis of HAE should be suspected in any patient with recurrent angioedema attacks on the skin as well as upper airways or abdominal pain.

There have also been recent reports of attacks manifesting as headaches, temporary neurologic deficits, swelling and spasms of the urethra and bladder, joint swelling, chest tightness and pain, and renal colic (14, 15). Laryngeal edema is the most serious complication and can become life threatening, but it is a relatively rare event. Only 0.9% of all edema episodes of HAE disease involved laryngeal edema (16). In this study, symptoms such as swelling in the face, genitourinary region or extremities, and abdominal pain were present in our tested subjects. We found symptoms that might have been related to HAE in 39% of subjects. As mentioned above, the newly described clinical findings, such as headaches, described in the literature and outside the classic findings were not observed. A history of

**Table 2. Clinical, demographic and laboratory findings of screened untested relatives of HAE index patients**

Case	Age	Sex	C4 (g/L)	C1 Esterase Inhibitor Activity (%)	C1 Esterase Inhibitor (g/L)	Type	Relationship of parents	Swelling Symptoms
1	46	F	0,12	45	0,02	I	Yes	Face (lip)- Extremity
2	42	F	0,03	34	0,05	I	No	Extremity
3	25	M	0,06	38	0,12	I	No	Face - Abdominal pain
4	51	F	0,40	86	0,13	I	Yes	Face (lip)
5	75	F	0,03	38	0,06	I	No	Extremity
6	41	M	0,12	51	0,09	I	Yes	Abdominal pain
7	41	M	0,07	32	0,05	I	Yes	Extremity- Abdominal pain
8	55	M	0,07	34	0,08	I	No	Genitourinary- Extremity
9	32	M	0,37	99	0,17	I	No	Face (lip)
10	18	F	0,05	38	0,06	I	No	No
11	58	F	0,23	60	0,33	II	No	No
12	74	M	0,11	35	0,08	I	No	No
13	26	F	0,06	41	0,07	I	No	No
14	9	M	0,10	37	0,16	I	No	No
15	14	F	0,07	46	0,09	I	No	No
16	13	M	0,07	40	0,08	I	No	No
17	13	F	0,06	43	0,09	I	No	No
18	16	F	0,06	34	0,08	I	No	No
19	11	F	0,12	45	0,09	I	No	No
20	52	M	0,10	44	0,09	I	No	No
21	10	M	0,09	44	0,10	I	No	No
22	46	M	0,05	37	0,05	I	Yes	No
23	42	F	0,09	36	0,06	I	No	No
24	51	M	0,20	78	0,21	Indeterminate	Yes	No
25	71	M	0,25	85	0,15	Indeterminate	No	No
26	4	M	0,21	92	0,17	Indeterminate	Yes	No
27	16	F	0,23	87	0,17	Indeterminate	No	No
28	42	F	0,10	39	0,06	I (Index case)	No	Extremity
29	41	F	0,15	31	0,31	II (Index case)	No	Extremity
30	46	F	0,03	21	0,05	I (Index case)	No	Extremity- Face (eye, lip)
31	25	F	0,26	81	0,19	I (Index case)	No	Face (lip)

F: female; M: male

laryngeal edema development was not reported in our newly diagnosed patients. Symptoms appeared at an advanced age (median: 42 years) in our study population.

Although HAE is an autosomal dominant disorder, approximately 25% of disorders inherited in this manner may represent de novo mutations (17). HAE is a genetically heterogeneous disease, with more than 100 C1 INH gene mutations described

to date spanning all the exons and exon/intron boundaries (18). However, genetic testing is rarely necessary, and, in fact, a negative test result cannot be used to exclude the diagnosis because new mutations that have not been previously identified are possible. In addition, a positive test result is consistent with the diagnosis but cannot be used to predict the natural history of the disease because the same genotypes present with various phenotypes (19). Laboratory testing (complement test-

ing: C4, C1 INH activity, and C1 INH antigen level) is needed to confirm or rule out the diagnosis of HAE (11, 20). Even if a patient does not exhibit HAE symptoms, a confirmed diagnosis will allow them to prepare for the possibility of a future attack. The early diagnosis will also provide patients with the necessary education and knowledge to manage the HAE disorder during their daily life, including identification and avoidance of triggers and how to properly react to lethal complications, such as an airway obstruction (19). In this study, 14/23 (61%) of the newly diagnosed subjects did not have any symptoms/signs suggestive of HAE in their past medical history until our survey. Proving their diagnosis of HAE during our study will let unscreened blood relatives be aware of the disease and prepare for a possible HAE attack in the future.

Hereditary angioedema is caused by mutations in the C1-INH gene that result in reduced C1-INH antigen levels (type I) or dysfunction (type II) of the C1-INH protein (21). Unique among the inherited deficiencies of the complement system, HAE types I and II are inherited as an autosomal dominant disorder, with equal occurrence in men and women. Low levels of the C1 INH protein and decreased function of the protein distinguish type I HAE, which accounts for approximately 80% to 85% of all HAE cases. Type II HAE, which occurs in 15% to 20% of patients, results from decreased functional activity of the C1 INH gene but with a normal C1 INH protein level in the serum (22, 23). Recently, a new subtype of HAE, type III, has been described in the literature (19, 24). Type III HAE was out of the scope of this study. In this study, 22 out of 23 (95.6%) patients diagnosed by the complement tests had type 1 HAE disorder, and 1/23 (4.3%) of the patients was diagnosed as type 2 HAE. This is consistent with the literature.

Because of the rarity of HAE disease and the fact that its symptoms overlap with those of other forms of angioedema and, in cases of abdominal attack, it can appear to be a surgical emergency, it is frequently misdiagnosed. Consequently, HAE patients may experience considerable delays in diagnosis (5, 25, 26). Without an accurate diagnosis, HAE patients may not receive an appropriate treatment that can effectively manage their attacks. Inappropriate treatment could result in higher morbidity and mortality, adverse events, and unnecessary surgical interventions (27, 28). Especially, delayed treatment of laryngeal swelling can cause death (11, 13). Zanichelli et al. (28) reported that the median age of the first symptoms was 12.0 years, and the corresponding median age at diagnosis was 24.3 years (29). In our survey, the median age at diagnosis of untested blood relatives was too late (41 years). The median age at diagnosis was 42 years in symptomatic patients, and 17 years in asymptomatic patients.

Although HAE is inherited as an autosomal dominant disorder, it is known that testing family members and close/distant relatives for the disorder is not common practice worldwide. It is prudent to test family members or relatives of affected individuals to ensure appropriate education and treatment of HAE. This will decrease the time from the initial symptoms to diagnosis. Screening family members/ blood relatives for HAE may also be cost-effective by decreasing the number of physicians seen and the number of unnecessary tests and procedures ordered. Detecting the median age at diagnosis as 42 years in this study proves

that screening/testing family members and close/distant blood relatives of these index patients for the HAE disorder must be a common practice. Ten out of 23 newly diagnosed patients (44%) were first-degree relatives of the index cases and 13/23 (57%) of them were more distant relatives. Of the subjects who enrolled in the study, 17 of them were first-degree relatives and 43 tested subjects were more distant relatives. The HAE diagnosis rate in first degree relatives was 59% (10/17), and it was at 30% (13/43) in the more distant (second and third degree) relatives (Table 2).

## CONCLUSION

This study shows us that screening untested close and distant family members for the HAE disorder is very prudent and should be done. Validating their diagnosis of HAE will let the untested relative subjects be aware of the disorder earlier in life and prepare for a possible HAE attack in the near future.

## Key Messages

HAE is a rare otosomal dominant disease caused by an inherited deficiency or dysfunction of the plasma protein C1 INH.

Despite its high probability of familial predisposition, many family members of HAE patients are not usually searched for the disease.

With new and effective therapeutic products, screening of family members has increasingly been given emphasis as a means to diminish the significant morbidity and mortality related to HAE.

Inappropriate treatment could result in higher morbidity and mortality, adverse events, and unnecessary surgical interventions. Especially, delayed treatment of laryngeal swelling can cause death.

---

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

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

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

**Author Contributions:** Concept - Ö.Ö., B.E.; Design - Ö.Ö., B.E.; Supervision - Ö.Ö., B.E.; Resources - Ö.Ö., B.E.; Materials - Ö.Ö., B.E.; Data Collection and/or Processing - Ö.Ö., B.E.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Ö., B.E.; Literature Search - Ö.Ö., B.E.; Writing Manuscript - Ö.Ö., B.E.; Critical Review - Ö.Ö., B.E.

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

**Financial Disclosure:** This study was supported by Centurion Pharma, İstanbul, Turkey.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sakarya Üniversitesi'nden alınmıştır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Ö.Ö., B.E.; Tasarım - Ö.Ö., B.E.; Denetleme - Ö.Ö., B.E.; Kaynaklar - Ö.Ö., B.E.; Malzemeler - Ö.Ö., B.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Ö.Ö., B.E.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ö., B.E.; Literatür Taraması - Ö.Ö., B.E.; Yazılı Yazan - Ö.Ö., B.E.; Eleştirel İnceleme - Ö.Ö., B.E.



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

**Finansal Destek:** Bu çalışma Centurion Pharma, İstanbul, Türkiye tarafından desteklenmiştir.

## REFERENCES

- Bernstein JA. HAE update: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 3-6.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36.
- Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 211-4.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498-503.
- Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 29.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. on behalf of HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16.
- Riedl MA, Lumry WR, Busse P, Levy H, Steele T, Dayno J, et al. Prevalence of hereditary angioedema in untested first-degree blood relatives of known subjects with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 206-12.
- Thomas L. The complement system. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH- Books Verlagsgesellschaft 1998; 794-806.
- Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH- Books Verlagsgesellschaft 1998; 609-12.
- Tietz NW, ed. *Clinical guide laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995; 164-5.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417-29.
- Zilberberg M, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 511-9.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417-29.
- Xu YY, Zhi YX, Liu RL, Craig T, Zhang HY. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 539-44.
- López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011; 49: 18-27.
- Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998; 199: 358-65.
- Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 211-4.
- Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 492-8.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angio-oedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51-131.
- Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 541-6.
- Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001; 98: 157-63.
- Riedl MA. Hereditary angioedema with normal C1-INH (HAE type III). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 427-32.
- Cardarelli W. Managed care implications of hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013; 19: s119-24.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angio-oedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498-503.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1153-8.
- Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angio-oedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21- month prospective 2 study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2010; 66: 192-6.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.



# Yumurta Alerjisi olan Çocuklarda Kızamık, Kızamık-Kızamıkçık- Kabakulak (KKK) ve Suçiçeği Aşılama ları

Measles, Measles-Mumps-Rubella, and Varicella Vaccinations in Children with Egg Allergy

Öner Özdemir<sup>1</sup>, Dilek Ersavaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Alerji-İmmünoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Sakarya, Türkiye

Cite this article as: Özdemir Ö, Ersavaş D. Measles, Measles-Mumps-Rubella, and Varicella Vaccinations in Children with Egg Allergy. JAREM 2017; 7: 58-62.

## ÖZ

**Amaç:** Yumurta alerjisi süt çocuklarında ikinci sıklıkta görülen gıda alerjisi olup ürtiker, anjiödem, anafilaksi, atopik dermatit alevlenmelerine yol açabilir. Yumurta alerjisi tanısı dikkatli bir hasta anamnezi ve bunu destekleyen deri prik testi ve spesifik IgE' ler ile konulur. Yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık, MMR ve suçiçeği aşılması yapılması ve nasıl uygulanacağı halen tartışmalıdır. Bu aşılarda tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretildiği için eser miktarda yumurta proteini içerebilir. Bu aşılamalara bağlı anafilaksi oranı çok düşüktür ve bu hastalarda anafilaksin neye (yumurta proteini veya jelatine) bağlı olduğu ise bilinmemektedir. Burada; 18 yumurta alerjisi olan çocukta 3 aşının uygulanmasıyla ilgili (36 doz) deneyimimizi paylaşıyoruz.

**Yöntemler:** 2013-2016 yıllarında polikliniğimize yumurta alerjisinden dolayı aşı uygulaması için başvuran hastaları geriye dönük değerlendirilmeye aldık. Hastalara çocuk servisinde deri prik testleri yapıldıktan sonra iki eşit dozda aşılama ları yapıldı.

**Bulgular:** Hastalarımızın hepsinde klinik öykü mevcut olup 3 hastada yumurta alerjisine atopik dermatit eşlik etmekteydi. Deri prik testi 12 (%67) hastada pozitif saptandı. Spesifik IgE değeri 16 (%89) hastada yüksek bulundu. 18 hastada 36 doz aşı uygulamasından sonra sadece 1 (%2,9) hastada reaksiyon gözlemlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda olgu sayısı yetersiz olmasına rağmen, yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık, MMR ve suçiçeği aşılması güvenli bulunmuştur. Yumurta alerjisi aşının yapılmasını ya da ertelenmesini gerektirmediğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Alerji, yumurta, aşılama, kızamık, MMR, suçiçeği

## ABSTRACT

**Objective:** Egg allergy is the second most common food allergy in infants and may cause urticaria, angioedema, anaphylaxis, and exacerbation of atopic dermatitis. Egg allergy is diagnosed by carefully examining a patient's clinical history, performing contributory skin prick tests, and assessing specific IgE levels to hen's egg. The administration of measles, measles-mumps-rubella (MMR), and varicella vaccinations to children with egg allergy remains controversial. These vaccines contain trace amounts of egg proteins as they are produced in chicken embryo fibroblast cultures. The incidence of anaphylaxis as a result of vaccinations is very low, and its cause (egg or gelatin) is not well known. Here we report our experience with the three vaccinations in 18 patients with egg allergy (36 doses).

**Methods:** Between 2013 and 2016, we retrospectively evaluated patients with egg allergy who presented to our allergy clinic for vaccinations. After performing the skin prick test for patients who were admitted to our clinic, vaccinations were administered by dividing the doses in equal two parts.

**Results:** All patients had a clinical history, and atopic dermatitis coexisted with egg allergy in three patients. The skin prick test results were positive in 12 (67%) patients. The specific IgE test was positive in 16 (89%) patients. There was a reaction in just one (2.9%) patient of 18 patients of 36 dose vaccinations.

**Conclusion:** Measles, MMR, and varicella vaccinations in children with egg allergy were found to be safe albeit small number of patients. We believe that egg allergy does not necessitate a delay or contraindication for vaccination.

**Keywords:** Allergy, egg, vaccination, measles, MMR, varicella

Bu çalışma 22. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 28 Kasım - 2 Aralık 2015, Antalya, Türkiye.

This study was presented in at the 22<sup>th</sup> National Allergy and Clinical Immunology Congress, 28 November - 2 December 2015, Antalya, Turkey.

Bu çalışma EAACI Kongresi'nde sunulmuştur, 11-15 Haziran 2016, Viyana, Avusturya.

This study was presented in at the EAACI Congress 2016, 11-15 June 2016, Vienna, Austria.



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

Geliş Tarihi / Received Date: 22.06.2016 Kabul Tarihi / Accepted Date: 01.08.2016  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine  
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1247

## GİRİŞ

Yumurta allerjisi süt çocuklarında ikinci sıklıkta görülen gıda allerjisi (1). İmmunoglobulin E (IgE)'ye bağımlı tip 1 reaksiyon sonucu ürtiker, anjiödem, anafilaksi gibi bulgulara neden olabildiği gibi, mikst ve non-IgE bağımlı formlarında atopik dermatit ve eosinofilik gastroenteropati şeklinde bulgu verir (1-4). Yumurta beyazında bulunan beş major protein daha sık allerjiye neden olur: ovomukoid (Gad d 1), ovalbumin (Gad d 2), ovotransferin (Gad d 3), lizozim (Gad d 4) ve ovomusin (2). Ovomukoid en allerjik protein olmasına rağmen en çok bulunan protein ovalbumindir. Kızamık, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşılarında ciddi allerjik reaksiyonlara da bu proteinin yol açtığı düşünülmektedir. Yumurta allerjisi tanısı dikkatli bir hasta anamnezi (klinik öykü) ve bunu destekleyen deri prik test ve spesifik IgE'ler ile konulur. Çift kör, plasebo kontrollü oral gıda provokasyon testi halen gıda allerjisi tanısında altın standarttır (3-5). Literatürde az sayıda çalışma olmasına rağmen, yumurta allerjisi olan çocuklarda kızamık, KKK ve suçiçeği aşılarına güvenli kabul edilmekle beraber tartışmalar devam etmektedir. Klasik KKK aşısı için kontrendikasyonlar: KKK aşısının ilk dozundan sonra anafilaksi, neomisin ya da jelatine karşı ağır allerjik reaksiyon, hamilelik, immünyetmezlikler, kemik iliği ve lenfatik sistem hastalıkları, sistemik immunosupresyon olarak sayılmaktadır. Bu nedenler içinde yumurta allerjisi yoktur (6-10).

Ülkemizde kızamık aşısı mülteci probleminde dolayı salgın endişesiyle 9. ayda tekrar yapılmaya başlanmıştır. MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı 12. ayın sonunda ve ilköğretim 1. sınıfta yapılmaktadır. Suçiçeği aşısı 12. ayın sonunda rutin olarak yapılmaktadır. Üç aşı da canlı attenuue aşıdır. Kızamık aşısı Edmonston-Enders (Moraten) suşunu içerir. Kabakulak aşısı Jeryl-Lynn suşunu, kızamıkçık Wistar RA 27/3 suşunu ve suçiçeği aşısı da Oka suşunu içerir (11). Kızamık, kabakulak ve suçiçeği aşıları tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretildiği için eser miktarda (picogram-nanogram) yumurta proteinleri (ovalbumin) içerebilir (12-14). Yumurta allerjisi olan kişilerde yapılan bu aşılar sonrası anafilaksiye kadar varan yan etkiler gelişebilmesi nedeniyle önemlidir. Bu aşılamalara bağlı anafilaksi oranı çok düşüktür, milyonda bir görülür (15). Literatürde ciddi yumurta allerjisi olanlarda bile aşının güvenle yapılabilmesi nedeniyle, bu hastalarda gelişen anafilaksinın neye bağlı olduğunu tartışmalı hale gelmiştir. Son zamanlarda KKK ve suçiçeği aşıları içinde en yüksek miktarda bulunan jelatine bağlanmasına rağmen, bu husus da kesinleşmiş değildir (12-14). Bu çalışmada yumurta allerjisi tanısı klinik öykü ve/veya laboratuvar testleriyle konulan ve 3 tip aşının uygulandığı 18 hastalık (36 doz aşı) deneyimimizi paylaştık.

## YÖNTEMLER

2013 Mayıs -2016 Mayıs yılları arasında Sakarya'daki tek çocuk allerji polikliniğimize ailenin şikâyeti ve testler sonucunda yumurta allerjisi şüphesinden dolayı aşı uygulaması için başvuran hastalardan 18'ini geriye dönük olarak değerlendirdik. Hastalardan yapılan işlemler için onam alınmakla beraber, bu çalışmanın retrospektif özelliği nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiş ve yazılmıştır. Hastalardan 4'ü kız, 14'ü erkekti. Beş hasta yalnız kızamık, 1 hasta suçiçeği, 2 hasta MMR, 3 hasta MMR+suçiçeği, 1 hasta

kızamık+MMR, 6 hasta kızamık+MMR+ Suçiçeği aşısı için başvurmuştu. Birden fazla aşı (kızamık±MMR±suçiçeği) yapılanlar, 9. ay sonrası kızamık aşısı yapıldıktan sonra, 12. -15. ay civarı sonraki aşılamaya için de kliniğimize başvuranlardı.

**Deri Prik Testi:** Tam yumurta allerjisi ile lanset kullanılarak uzman hekim tarafından deri prik testi yapıldı. Pozitif kontrol olarak %10 histamin fosfat ve negatif kontrol olarak gliserin-salin kullanıldı. (Stallergenes, Fransa). Testten 15-20 dakika sonra değerlendirilen endurasyon çapının negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edildi (16).

**Spesifik IgE Testi:** Tam yumurta spesifik IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE ölçümleri için floresan enzim immün değerlendirme yöntemi kullanıldı (UniCAP, Phadia; Uppsala, İsveç). Yumurta (tam, beyaz, sarı) spesifik IgE için,  $\geq 0,35$  KU/L sonuçlar pozitif kabul edildi (17, 18).

**Aşıların Uygulanma Protokolü:** Yumurta allerjisi ve/veya allerjik hastalık olan hastaların deri prik testi ve spesifik IgE testleri değerlendirildi. Hastalar çocuk servisine yatırılarak, herhangi bir müdahale için damar yolu açıldı. Pozitif (histamin), negatif (salin) kontrol ve aşının kendisiyle sulandırılmadan deri prik testleri yapıldı. Yirmi dakika sonra, testler değerlendirildikten ve negatif bulunduktan sonra bölünmüş 2 eşit dozda aşı yapıldı. Önce aşının 1/2'si kontrollü bir şekilde uygulandı 30 dakika beklendi, reaksiyon gelişmeyen hastalara aşının diğer yarısı yapıldı. En az 4 saat boyunca serviste gözlenen ve herhangi bir reaksiyon gelişmeyen hastalar taburcu edildi. Eğer şüpheli bir döküntü varsa ertesi günlerde çağrılarak 1-2 gün boyunca hasta takip edildi. Yumurta allerjisi olanlardaki bu uygulamamız bu tür hastalarda influenza aşısının yapılma (2010 BSACI) protokolü'nden uyarlandı (19).

## İstatistiksel Analiz

IBM Statistical Package for the Social Sciences 22 (IBM SPSS Statistics; Armonk, New York, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Deri prik test ve spesifik IgE değerleri arasındaki korelasyon Pearson testi ile değerlendirildi. Anlamlılık oranı  $p < 0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların özellikleri ve aşılamaları Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmaya alınan hastalarımızın hepsinde yumurta allerjisini düşündürtecek klinik öykü ya da atopik dermatit bulguları mevcuttu. Hastalarımızın klinik öyküsünde besin alımı sonrası gelişen ürtiker ya da döküntü ve/veya atopik dermatit alevlenmesini düşündürülen şikâyetleri vardı. Üç hastada yumurta allerjisine atopik dermatit eşlik etmekteydi (Tablo 1). Solunum yolu, gastrointestinal tutulumu düşündürülen ya da anafilaksiyi düşündürülen bir klinik öykü yoktu. Deri prik testinde tam yumurtaya karşılık 11 hastada histamine eş ya da üstünde anlamlı düzeyde ( $\geq 3+$ ) pozitiflik, 1 hastada histamin'den düşük pozitiflik, toplamda 12 (%67) hastada pozitiflik saptandı. Tam yumurta, yumurta beyazı ve yumurta sarısına karşı klas II veya üstü (+) spesifik IgE değeri 14 hastada saptandı. Klas I veya üstü (+) spesifik IgE değeri 2 çocukta mevcuttu. Toplamda 16 (%89) hastada spesifik IgE değeri pozitif saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde oral gıda provokasyon testi yapılamadı.

Çalışmaya katılan ve toplam 36 doz aşı uygulaması yapılan 18 hastadan sadece 1'inde (%2,9) aşılamaya sonrası 4 saatlik serviste

Tablo 1. Hastalarımızın özellikleri, tetkik ve aşılama sonuçları

Hasta özellikleri			Klinik öykü	Deri Prick Testi (mm)			Spesifik IgE (KU/L )			Aşılama	
Hasta (n)	Uygulama Yaşı (ay)	Cins		Tam yumurta	Pozitif kontrol	Negatif kontrol	Tam Yumurta	Yumurta sarısı	Yumurta beyazı	Aşı türü	Reaksiyon
1	9-12	E	+	4	4	0	0,58	0,64	0,97	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
2	10	K	+	0	10	0	0,26	0,56	1,50	Kızamık	Gelişmedi
3	9-13	E	+	3	8	0	0,33	0,43	0,66	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
4	9-12	E	+	10	5	0	14,90	13,20	29,40	Kızamık, MMR Suçiçeği	Maküler döküntü
5	9-15	E	+	0	6	0	0,12	0,16	0,18	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
6	12	K	+	0	3	0	3,70	0,88	6,50	Suçiçeği	Gelişmedi
7	9-12	K	+	5	5	0	0,12	3,60	4,70	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
8	9-13	E	+	0	5	0	1,94	0,71	0,50	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
9	10	E	+	0	5	0	0,17	0,17	0,23	Kızamık	Gelişmedi
10	12	E	+	10	5	0	0,35	0,35	0,35	MMR Suçiçeği	Gelişmedi
11	12	E	+	8	5	0	0,57	0,38	1,50	MMR Suçiçeği	Gelişmedi
12	12	E	+	9	4	0	10,90	10,8	18,90	MMR Suçiçeği	Gelişmedi
13	12	K	+	0	5	0	0,48	0,72	0,60	MMR	Gelişmedi
14	9-13	E	+	7	3	0	7,30	8,80	15,00	Kızamık, MMR Suçiçeği	Gelişmedi
15	9-12	E	+	4	9	0	10,90	10,80	18,90	Kızamık, MMR	Gelişmedi
16	9	E	+	6	7	0	6,70	12,80	12,10	Kızamık	Gelişmedi
17	12	E	+	11	9	0	0,51	0,49	0,78	MMR	Gelişmedi
18	9	E	+	5	9	0	2,90	1,60	5,50	Kızamık	Gelişmedi

gözlenme süresinde (kızamık aşısından sonra) şüpheli bir maküler döküntü görüldü. 24.- 48. saatte kontrole çağrılan hastada döküntü ilaç kullanılmadan geriledi. Yumurta deri prik testleri ile spesifik IgE değerleri arasındaki korelasyon ( $r=0,44$ ,  $p=0,033$ , 1-tailed), tam yumurta prik değeri ve yumurta beyazı spesifik IgE değeri arasında idi.

ImmunoCAP sistemi kullanılan çalışmalarda 2 yaş altı çocuklardaki yumurta allerjisinde spesifik IgE  $\geq 2$  KU/L değeri %95 pozitif prediktif değer (PPV) olarak tanımlanmıştır (17, 18). Benzer çalışmalar

deri prik testleri için yapılmış ve 2 yaş altı çocuklarda,  $\geq 5$  mm'lik değer %95 PPV olarak saptanmıştır (20, 21). İki yaşın altında olan tüm hastalarımızın deri prik testleri 9/18'inde  $\geq 5$  mm idi. İki yaşın altında olan tüm hastalarımızın spesifik IgE değerinin 8/18'inde  $\geq 2$  KU/L idi. Hastaların 6/18'inde ise hem deri prik testleri hem de spesifik IgE değeri %95 PPV değerlerine eşit ya da onların üstündeydi. Yine hastalarımızın sadece 6/18'inde (1/3) bu ciddi reaksiyon için sınır değerlerinden hiçbirisi yokken, 2/3 hastada herhangi biri mevcuttu.

## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda klinik öykü ve/veya laboratuvar testleriyle yumurta alerjisi tanısı konulan ve 3 değişik tip aşının 9.-15 aylar arasında 18 hastaya (36 doz aşı) uygulanışı ile ilgili deneyimimizi paylaşmaktayız. Olgu sayısı her ne kadar yetersizse de, yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık, MMR ve suçiçeği aşılamalarının güvenli bulunduğu çalışmamızın detayları aşağıda tartışılmaktadır.

Hastalarımızın 2/3'ünde klinikte yansımaları olabilecek şiddette yumurta alerjisi olmasına rağmen, 18 hastamızda da aşılama sonrası önemli bir yan etki görülmedi. Genelde KKK aşısında kişinin şiddetli yumurta alerjisi olsa bile, IgE-aracılı anafilaksi gibi bir reaksiyon geliştirebilme olasılığının olmadığı bazı yazarlar tarafından öne sürülmektedir (22). Dolayısıyla, diğer çocuklara uygulandığı gibi yumurta alerjik hastaya da aynı şekilde rutin önlemler alındıktan sonra aşının yapılabileceği bildirilmektedir. Fakat beraberinde hastada astım gibi bir alerjik hastalık da varsa, anafilaksi gelişebilme eşiği düşer ve risk artar (22).

Literatürde yumurta alerjisi olan çocuklara aşı uygulamasının tek dozda, eşit dozda ikiye bölünmüş veya kademeli doz artımıyla yapıldığına dair çalışmalar mevcuttur (19). Yumurta alerjisi olanlarda, aşılama daha güvenle verildiği kabul edilen kademeli veya bölünmüş doz uygulamalarında da bazı olgularda vakamızdaki gibi döküntülü hafif alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (23, 24). Kliniğimizde eşit dozda ikiye bölünmüş aşı uygulaması yaptıklarımızdan sadece kızamık aşısı yapılan bir hastada şüpheli döküntü saptadık, ancak hastanın sistemik bulguları yoktu.

Uygulanacak aşı öncesinde aşı ile deri prik test veya intradermal test yapılması tartışmalıdır. Bu her iki testin yumurta alerjili hastalarda aşı sonrası alerjik reaksiyonu tahmin etmedeki yeri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (25). Baxter (20) tarafından 200 yumurta alerjili hastaya KKK aşısı ile deri testlerini yaptıktan sonra aşılması yapılmış ve beş hastada aşı ile deri prik testi pozitif saptanmıştır. Bu hastaların dört tanesinde intradermal test negatif saptanmış, KKK aşılması sonrası reaksiyon gözlenmemiştir. Sadece bir hastada intradermal test sonrası anafilaksi gözlenmiştir. Bu nedenle yumurta alerjili hastalarda KKK aşısı öncesi aşı ile deri testi yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Fakat hastanın, aşının yumurta komponentine mi yoksa diğer komponentlerine mi reaksiyonu olduğu belirlenmemiştir. Aynı çalışmada yumurta ile ciddi reaksiyonu olan 15 hasta da aşılanmış ve hiçbirinde aşılama sonrasında reaksiyon gözlenmemiştir (20). Yine literatürde yumurta alerjisi olmayan çocuklarda da kızamık, MMR ve suçiçeği aşısına bağlı anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiş ve daha çok aşılama içindeki jelatin suçlanmıştır (26). Hastalarımıza deri prik testine göre uygulama zorluğu (invazif), aileden onam alma zorluğu ve %15'e varan yalancılık pozitiflik oranı yanında testin kendisinde anafilaksi riskinden dolayı intradermal test yapılmamıştır (27).

Nakayama ve ark. (26) %0,2 jelatin içeren KKK aşısı sonrası reaksiyon gösteren 366 çocukta 34'ünde anafilaksi, 76'sında ürtiker, 215'inde ürtikeryal olmayan döküntü, 41'inde lokal reaksiyon saptamıştır. Olguların 206' sının serumunda jelatine karşı IgE antikor bakılmıştır. Anafilaksi geçirenlerin %93'ünde; ürtikerli olguların %56'sında ve döküntülü olguların %9'unda antikor saptanmasına rağmen lokal reaksiyon geçirenlerde antikor saptanamamıştır. Yine bu çalışma da 202 olgunun geçmişte uygulanan aşıları öğrenilmiş ve %98'ine jelatin içeren DTaP aşıları yapıldığı öğrenilmiş ve

bu da önceden duyarlaşma geliştiğini göstermiştir. KKK aşısı olan MMR11®'de 14.500µg/0,5ml doz; suçiçeği aşısı olan Varivax®'da ise 12.500µg/0,5ml jelatin bulunur (26). Sakaguchi ve ark. (28) jelatin içeren suçiçeği aşısı ile meydana gelen 33 erken alerjik reaksiyonun hepsinde jelatine karşı spesifik IgE saptamıştır.

## SONUÇ

Çalışmamızdaki hastalarımızın 2/3 'ünde önemli derecede denilebilecek yumurta alerjisi klinik ve laboratuvar bulgularına rağmen; 3 değişik aşı (kızamık, KKK ve suçiçeği) uygulamasının 9.-15. aylar arası aşılama gecikmeye neden olmadan güvenli bir şekilde yapılabileceğini gösterilmiştir. Literatürdeki çelişkili durum netliğe kavuşana kadar, yumurtaya alerjik bu hastalardaki aşılama mümkünse hastane ortamında ve anafilaksiye karşı gerekli önlemler alındıktan sonra yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

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

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Ö.Ö.; Tasarım - Ö.Ö., D.E.; Denetleme - Ö.Ö.; Kaynaklar - D.E., Ö.Ö.; Malzemeler - Ö.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - D.E.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ö., D.E.; Literatür Taraması - D.E.; Yazılı Yazan - Ö.Ö.; Eleştirel İnceleme - Ö.Ö.; Diğer - D.E.

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

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

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

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

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

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

**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. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Hst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer): S470.
3. Heine RG, Laske N, Hill DJ. The diagnosis and management of egg allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 145-52.
4. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534.

5. Sánchez-García S, Cipriani F, Ricci G. Food allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 711-20.
6. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1.
7. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 320-36.
8. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003; 112: e98.
9. Lievano F, Galea SA, Thornton M, Wiedmann RT, Manoff SB, Tran TN, et al. Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-R™II): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. *Vaccine* 2012; 30: 6918-26.
10. Perry RT, Murray JS, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, et al. Progress toward regional measles elimination - worldwide, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 1246-51.
11. Czajka H, Schuster V, Zepp F, Esposito S, Douha M, Willems P. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): immunogenicity and safety profile. *Vaccine* 2009; 27: 6504-11.
12. Bandi S, MacDougall C. MMR and egg allergy: to vaccinate or not to vaccinate? *Br J Gen Pract* 2010; 60: 693-94.
13. Carballo C, Pastor MCD, Zavala BB, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 105-9.
14. Kelso JM, Yunginger JW. Immunization of egg-allergic individuals with egg- or chicken-derived vaccines. *Immun Allerg Clin N Am* 2003; 23: 635-48.
15. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
16. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
17. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1515-9.
18. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-9.
19. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué P, Brathwaite N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1116-29.
20. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14: 131-4.
21. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1215.
22. Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 288-93.
23. Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 317-23.
24. Andersen DV, Jørgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J* 2013; 60: A4573.
25. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994; 309: 223-5.
26. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
27. Wood RA, Setse R, Halsey N; Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 478-81.
28. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 341-4.



# Sensitization Prevalence of Children with Allergic Rhinitis for Inhalant and Food Allergens in the Province of Sakarya, Turkey

Türkiye'nin Sakarya İlinde Alerjik Rinitli Çocukların İnhalan ve Besin Alerjenlerine Duyarlılık Prevalansı

Bahri Elmas<sup>1</sup>, Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Allergy-Immunology, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

**Cite this article as:** Elmas B, Özdemir Ö. Title: Sensitization Prevalence of Children with Allergic Rhinitis for Inhalant and Food Allergens in the Province of Sakarya, Turkey. JAREM 2017; 7: 63-9.

## ABSTRACT

**Objective:** Sensitization prevalence studies have been rarely reported in children with allergic rhinitis from different regions of Turkey, and the exact rates of some sensitizations in humid regions such as Sakarya are still unknown. The aim of this study was to explore what kind of allergens play a role in sensitizations of allergic rhinitis patients during childhood in the Sakarya province of Turkey.

**Methods:** This cross-sectional study involves 623 patients, 1–18 years of age, who have allergic rhinitis symptoms and were referred to the only pediatric allergy outpatient clinic in Sakarya between May 2013 and June 2015. Firstly, a questionnaire containing demographic data and patient history was completed. The multiple skin prick test system was used to detect sensitization. With 0 x 0 mm negative control, any positive test result with an allergen was defined as a wheal  $\geq 3$  mm diameter.

**Results:** Overall, 289/623 (46%) children showed a positive response. 37% of them were found to have multiple sensitizations. Among the 289 patients, there were sensitizations to pollens (252/289: 87%), mites (51%), grasses (66%), trees (21%), molds (8%), animals (6%), and foods (6%). Sensitizations above 5 years of age were as follows: grasses, 72% (168/233); mites, 49.4%; trees, 24.5%; molds, 6.9%; and animals, 6%. Under 5 years were as follows: mites, 59% (33/56); grasses, 42.9%; foods, 25%; molds, 10.7%; trees, 5.4%; and animals, 3.6%.

**Conclusion:** There were significant sensitizations detected for pollens and mites. Overall, a lower sensitization (8%) to molds is found in our patients who were referred to us from the humid Sakarya province.

**Keywords:** Sensitization, allergic rhinitis, allergen, prevalence.

## ÖZ

**Amaç:** Alerjik rinitli çocuklarda duyarlılık prevalans çalışmaları Türkiye'nin değişik bölgelerinden nadiren bildirilmiş olmasına rağmen, Sakarya gibi nemli bölgelerdeki bazı duyarlılık oranları tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, Sakarya ilinde alerjik rinitli çocuk hastaların duyarlılığında hangi alerjenlerin rol oynadığını ortaya çıkarmaktır.

**Yöntemler:** Bu kesitsel çalışma Mayıs 2013- Haziran 2015 tarihlerinde Sakarya'daki tek pediatrik alerji polikliniğine gönderilen 1-18 yaş arası alerjik rinit semptomlarına sahip 623 hastayı içerir. İlk olarak, demografik veri ve hasta hikâyesini içeren anket dolduruldu. Duyarlılığı saptamak için multipl deri prik test sistemi uygulandı. Negatif kontrol 0x0mm iken,  $\geq 3$  mm çapındaki kabanklık alerjenle pozitif sonuç olarak alındı.

**Bulgular:** Toplamda, çocukların 289/623'ü (%46) pozitif cevap verdi. Hastaların %37'sinde çoklu duyarlaşma saptandı. 289 hastanın değerlendirmesine göre; polenlere %87 (ot: %66 ve ağaç: %21); akarlar %51; otlara %66; ağaçlara %21; küf mantarlarına %8; hayvanlara %6 ve besinlere %6 oranında duyarlılık saptandı. Beş yaş üstünde duyarlılık şöyleydi: otlar, %72 (168/233); akarlar, %49,4; ağaçlar, %24,5; küfler, %6,9 ve hayvanlar, %6. Beş yaş altında: akarlar, %59 (33/56); otlar, %42,9; besinler, %25; küfler, %10,7; ağaçlar, %5,4; ve hayvanlar %3,6 idi.

**Sonuç:** Önemli oranda duyarlaşma en çok polen ve akarlar karşı mevcuttu. Nemli Sakarya ilinde bize gönderilen hastalarda daha düşük (%8) oranda küfe karşı duyarlaşma bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Duyarlılık, alerjik rinit, alerjen, prevalans.

Bu çalışma 10. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi'nde sunulmuştur, 16 – 19 Nisan 2015, Sakarya, Türkiye.

This study was presented in the 10<sup>th</sup> National Congress of Child Allergy and Asthma, 16-19 April 2015, Sakarya, Turkey.

Bu çalışma 11. Uludağ Pediatri Kış Kongresi'nde sunulmuştur, 15-18 Mart 2015, Bursa, Türkiye.

This study was presented in the 11<sup>th</sup> Uludağ Pediatrics Winter Congress, 15-18 March 2015, Bursa, Turkey.

This study was presented in the Annals of Allergy Asthma Immunology 115 (5); Supplement: S Pages: A50-A50 Meeting Abstract: P39; Published: November 2015.

Bu çalışma Annals of Allergy Asthma Immunology kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.

This study was presented in the MOJ Immunology Proceedings, MOJ Immunol 3(2): 00076.

Bu çalışma MOJ Immunology Kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.



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

Received Date / Geliş Tarihi: 30.05.2016 Accepted Date / Kabul Tarihi: 26.10.2016  
© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1218

## INTRODUCTION

Allergic rhinitis (AR) is a disorder that is comprised of triggered symptoms from exposure to specific inhalant and food allergens. The signs and symptoms of AR include nasal congestion, rhinorrhea, paroxysmal sneezing, and nasal itching caused by the IgE-mediated reaction (1). AR is the most frequently seen chronic respiratory disease in children, and the prevalence changes according to country and age. The global average prevalence of pediatric AR is 8.5% (0.8–45.1%), and the prevalence usually increases with age (1, 2). It has been reported that in Turkey, the prevalence of pediatric AR in the 6–7 and 13–14 years of age groups is 3–44% and 3–23%, respectively, in different studies. The prevalence is higher in western parts of the country and western cities (3-7).

The diagnosis of AR is based on the typical clinical history of the patient, risk factors (history of atopy in the patient and/or in the family), physical examination findings, measurement of serum specific IgE and/or the skin prick test (SPT) (1, 2). The most important step in the therapy of AR is the determination of the symptom-causing allergen and environmental distribution of the allergens. Determination of the responsible environmental allergens is also crucial for individual protection as well as for approaches in pharmacotherapy as well as immunotherapy. Thus, SPT is very important in the diagnosis and treatment of AR (1, 2). The skin prick test is accepted as the gold standard in allergy diagnosis and is a widely used diagnostic method for detecting IgE-mediated allergic diseases, including AR. The test is also a low-cost, practical, and reliable method used in determining specific allergens responsible for AR symptoms (8, 9).

In Turkey, various studies were done on the prevalence of sensitivity to allergens in AR patients, but there has not been any reported study on the children of Sakarya, a developed province of the Marmara region in Western Turkey (3-7). The purpose of this study was to find out the sensitization rates to prominent inhalant and food allergens causing AR symptoms for which pediatric patients were referred to the first and only allergy outpatient clinic of Sakarya.

## METHODS

In this descriptive cross-sectional study, the SPT results of 623 patients, 1–18 years, with symptoms suggesting AR and referred to our outpatient clinic between the dates of May 2013 and May 2015 were retrospectively evaluated. This study was approved by the Ethics Committee of Sakarya University, Medical Faculty (approval number: 71522473/050.01.04/4). The symptoms in the patients were nasal congestion, rhinorrhea, paroxysmal sneezing, and nasal itching considered to be IgE-mediated rhinitis. In the beginning, an interview administered questionnaire containing demographic information, patient history, and symptoms was completed. After taking a detailed clinical history of the patient, a physical examination was performed in all of the patients. The diagnosis of the patients was made by an allergist using the 2008 WHO/ARIA guidelines (2). The prevalence of sensitivity was first determined in the whole, and then was divided in to two groups, namely, under 5 and above 5 years of age.

After withholding the patients' medications for the appropriate length of time, the SPT was performed on the right and/or left forearms of each patient. Patients with inappropriate skin condi-

tions (dermatographism, eczema, ichthyosis, etc.) were excluded from the study. Written informed consent was obtained from the patients and/or their guardians before the SPT application. Allergen extracts in standard activity and concentration (Stallergenes SA, France) and multiple test applicators (10 tests/panel, Medikaperk Express, İstanbul, Turkey) were used for the SPT. The test included positive (histamine hydrochloride) and negative (glycerin saline) controls. Twenty minutes after the application of the allergen, the test result was evaluated. By means of a millimetric ruler, the largest and smallest diameters of each complete reaction were measured; the result was summed and then divided by 2 (mean diameter). The criteria for an SPT evaluation done according to international guidelines (9-11) are as follows: With a 0x0 mm negative control, any positive test result with an allergen was defined as a wheal  $\geq 3$  mm diameter. A wheal diameter at least 3 millimeters greater than the negative control was considered a positive result.

The evaluation results of the SPTs depended on the distance in between the applied allergens, the appropriate body part used for allergen application, types of instruments used (lancet or multi-test applicator), test season, and quality of the allergen extracts. The skin prick test is quite reliable in determining the specific allergy when the technique is correctly applied and evaluated by an experienced person (8, 9). The multi-test was preferred since it allows simultaneous administration of 10 allergenic extracts, assuring a lower discrepancy between the amounts applied. The multi-test results have been reported to be compatible with the results of the SPT performed with lancets (9-11).

The allergen selection was based on the patients' symptoms, environmental exposures (geography), age, and clinical history. In fact, the SPT is utilized to verify or rule out individual sensitization to allergens. The extracts of allergens used were the following: house dust mite group: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*; animal group: cat, dog; mold group: *Alternaria*, *Cladosporium*; wild grass pollen group: weed mix, mugwort, lambs quarter, nettle, English plantain; grass pollen group: meadow grass, grass mix (Stallergenes 689-coded mixture of 12 grass pollens), cereal mix (oat, wheat, barley, corn); tree pollens: cypress, olive, ash, pine; and foods: milk, egg, wheat, peanut, hazelnut, and fish.

## Statistical Analysis

For statistical analyses, the IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, USA) version 21.0 software package program (New York, USA) was used. Descriptive statistics were used to examine and compare the relationship between the characteristics of the sample.

## RESULTS

### Demographics and Sensitization in Overall, Under and Above 5 years of Age Groups

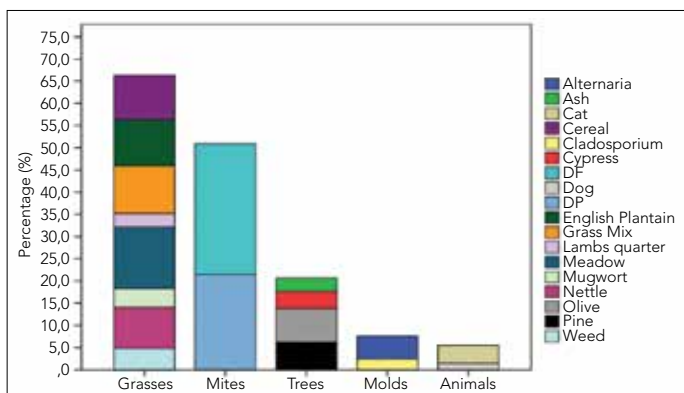
A total of 623 patients with AR symptoms were evaluated (Table 1). The general rate of sensitivity was firstly determined in all the patients aged 1–18 followed by determination in the under and above 5 years of age groups. In the 1–18 years of age group, the SPT showed sensitivity to at least one allergen in 289/623 (46.4%) patients. Of the patients, 54.3% (157/289) were females and 45.6% (132/289) were males. The mean age of the patients



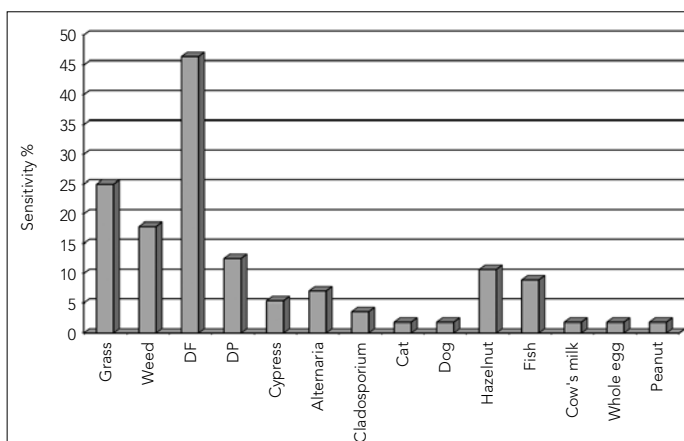
**Table 1. Sensitization prevalence of children with allergic rhinitis for inhalant and food allergens in different age groups**

	< 5 years		> 5 years		1–18 years	
Sensitized Subjects (n:)	56/187		233/436		289/623	
Age (Year)	3.42±0.74		8.50±3.36		6.15±3.26	
Genders (M/F)	30/26		102/131		132/157	
Allergen Types	n	%	n	%	n	%
Grasses	24	42.9	168	72	192	66.4
Mites	33	59	115	49.4	148	51.2
Trees	3	5.4	57	27.4	60	20.8
Molds	6	10.7	16	6.9	22	7.6
Animals	2	3.6	14	6	16	5.5
Foods	14	25	ND	ND	ND	ND

ND: not done; n: subject number; M: male; F: female



**Figure 1. General sensitivity rates for allergen types between 1 to 18 years of age**



**Figure 2. Sensitivity rates for allergen types under 5 years of age**

was  $6.15 \pm 3.26$  years. Among these 289 SPT-positive patients, 107 (37%) were found to be sensitive to more than one allergen (multiple sensitization). Among the 187 patients under 5 years

and among 436 patients above 5 years, 56/187 (30%) and 233/436 (53.4%) were detected as sensitive to at least one allergen, respectively.

**SPT Positivity to Allergen Groups and Types in the Overall (1–18 years) Age Group**

Among 289 AR patients, the distribution rates of SPT positivity to major allergen groups were determined as follows (Figure 1): grasses, 66.4% (192/289); mites, 51.2% (148/289); trees, 20.8% (60/289); molds, 7.6% (22/289); and animals, 5.5% (16/289). The distribution rates of SPT positivity to specific allergens were found as follows: grass pollen group: 34.6% (100/289) [cereal, 10% (29/289), meadow 13.8% (30/289); grass mix, 10.7% (31/289)]; wild grass pollen group: 31.8% (92/289) [weed, 4.8% (14/289); lambs quarter, 3.1% (9/289); nettle, 9.3% (27/289); mugwort, 4.2% (12/289); English plantain, 10.4% (30/289)]; mites: 21.5% (62/289) *Dermatophagoides pteronyssinus* and 29.8% (86/289) *Dermatophagoides farinae*; tree pollen group: 7.6% (22/289) olive, 6.2% (18/289) pine, 3.8% (11/289) cypress, 3.1% (9/289) ash; molds: 5.2% (15/289) *Alternaria* and 2.4% (7/289) *Cladosporium*; animals: 4.2% (12/289) cat and 1.4% (4/289) dog. Results of the SPT positivity to food allergens are not given since the evaluation was only done in the under 5 years of age group.

**SPT Positivity to Allergen Groups and Types in the Under 5 Years of Age Group**

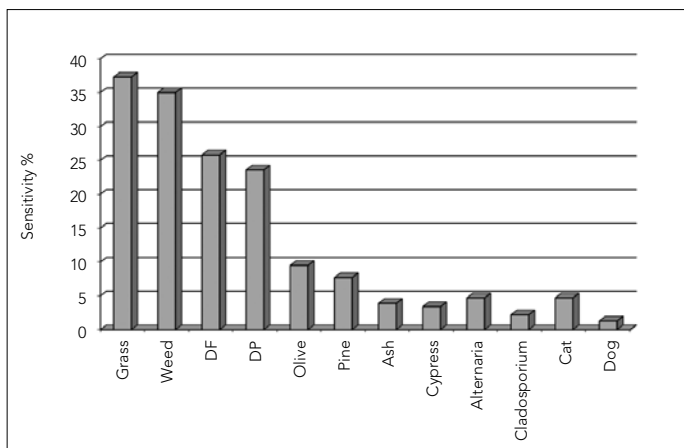
Among 56 AR patients, the rates of SPT positivity to allergen groups were detected as follows (Figure 2): mites, 59% (33/56); grasses, 42.9% (24/56); foods, 25% (14/56); molds, 10.7% (6/56); trees, 5.4% (3/56); and animals, 3.6% (2/56). The SPT positivity rates to allergen types were estimated as follows: mites: 12.5% (7/56) *Dermatophagoides pteronyssinus* and 46.4% (26/56) *Dermatophagoides farinae*; grasses: 25% (14/56) grass and 17.9% (10/56) wild grass; foods: 10.7% (6/56) hazelnut, 8.9% (5/56) fish, 1.8% (1/56) peanut, 1.8% (1/56) whole egg, 1.8% (1/56) cow's milk; molds: 7.1% (4/56) *Alternaria* and 3.6% (2/56) *Cladosporium*; trees: 5.4% (3/56) cypress; animals: 1.8% (1/56) cat and 1.8% (1/56) dog.

**SPT Positivity to Allergen Groups and Types in the Above 5 Years of Age Group**

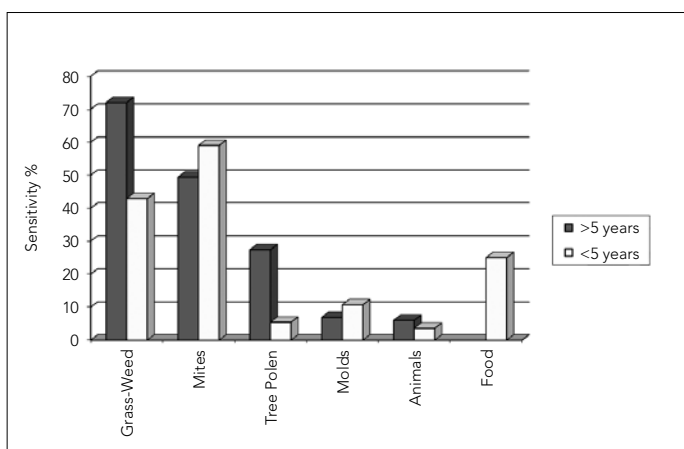
Among 233 AR patients, the SPT positivity rates in the allergen groups were determined as follows (Figure 3): grasses, 72% (168/233); mites, 49.4% (115/233); trees, 24.5% (57/233); molds, 6.9% (16/233); and animals, 6% (14/233). The SPT positivity rates to allergen types were found as follows: grasses: 37% (86/233) grass and 35% (82/233) wild grass; mites: 25.8% (60/233) *Dermatophagoides farinae* and 23.6% (55/233) *Dermatophagoides pteronyssinus*; trees: 9.5% (22/233) olive, 7.7 (18/233) pine, 3.9% (9/233) ash, 3.4% (8/233) cypress; molds: 4.7% (11/233) *Alternaria* and 2.2% (5/233) *Cladosporium*; and animals: 4.7% (11/233) cat and 1.3% (3/233) dog. Food allergens were not looked at in this age (>5 years) group.

**Comparison of SPT Positivity to Allergen Groups in the Under and Above 5 Years of Age Groups**

The comparison of the allergen test (sensitization) results in both age groups (under and above 5 years of age) is shown in Figure 4. This figure obviously shows the sensitization difference for pollens and dust mites between the age groups. In the above 5



**Figure 3.** Sensitivity rates for allergen types above 5 years of ages



**Figure 4.** Sensitivity rate comparison of allergens in age groups

years of age group, although mite sensitivity partly decreased, the pollen sensitivity increased, probably due to more outdoor activity in this age group. In the under 5 years of age group, mite sensitivity seemed to be higher than pollen sensitivity owing to more indoor activity in the age group.

## DISCUSSION

In this study, SPT was positive in 46.4% of the patients in the 1–18 years age group presenting with AR. The reported sensitivity rates ranged from 19% to 81.6%, which render our results comparable with the literature (12–15). Relevant studies done in various regions of Turkey have reported different rates of sensitivity in various allergic disorders. In Karaman, Turkey, the SPT positivity rate in children with asthma/rhinitis was reported as 42.3% (12). Akaya et al. (16) demonstrated SPT positivity in 57% of patients suspected of having asthma and/or AR in Isparta. Topal et al. (17) showed a SPT positivity rate of 64% in children having AR and/or asthma in Malatya. İğde et al. (18) reported 46% SPT positivity in children with AR, asthma, and/or eczema in the Middle Black Sea Region. Ayvaz et al. (19) found SPT positivity in 55.6% of the children with AR, allergic conjunctivitis, eczema, and/or asthma in the East Black Sea Region of Turkey. Different rates of SPT positivity have been reported in various countries as well. In Texas, USA, SPT was found positive in 82% of the patients showing aller-

gic symptoms in 1137 patients aged 4–79 years old (15). A study done in New Zealand reported SPT positivity at 46% in 714 atopic children (20). A Swiss study reported the SPT positivity rate at 43% in children with asthma and/or rhino-conjunctivitis (21).

Kuyucu et al. (22) determined the highest rates of sensitivity for grass pollen (43%) and mites (31%) in atopic children of Ankara. Erel et al. (23) reported the rates of pollen and dust mite sensitivity at 60% and 21%, respectively, in Ankara. Ayvaz et al. (19) in the East Black Sea Region demonstrated 70% and 61% sensitivity rates to grass pollens and mites, respectively. Tezcan et al. (24) showed that grass pollen was the most frequent cause of sensitivity in İzmir. Ceylan et al. (25) determined that the most frequent cause of sensitivity (67%) among AR patients in Şanlıurfa was grass pollen. Kucukosmanoglu et al. (26) found SPT positivity to meadow pollens to be 19% in Istanbul. In Malatya, SPT positivity to grass/cereal and mixtures of wild grass pollens was found to be 49% and 49%, respectively, in children with asthma/rhinitis. As example rates of sensitivity types from other countries, Sears et al. (20) found SPT positivity rates of 33% and 30% to meadow grass and mites, respectively, in atopic children of New Zealand. In this study, the grass pollen and mite sensitivity rates in 289 AR patients in the 1–18 years of age group were detected as 66.4% and 51.2%, respectively. The sensitivity rates found in our study were also comparable with the rates of other studies from Turkey as well as from abroad (14, 15, 20, 21, 27–29). The high prevalence of pollen and mite sensitivity in Sakarya might be due to the damp weather and plant flora of the province, which has particular climatic features and is surrounded by the sea.

In our AR patients with grass pollen group sensitivity (66.4%), the rates of grass sensitivity (34.6%) and wild grass (weed) sensitivity (31.8%) were close to each other. Tree pollen sensitivity was lower than grass pollen sensitivity at 20.8% of AR patients, and this supports the findings of the relevant studies in the literature. Different sensitivity rates reported from different regions of Turkey might be due to regional differences in the climate and plant flora. Likewise, a study carried out in the East Black Sea Region reported the sensitivity rates to tree pollens as 33.2% compared to grass pollens at 70% (19).

In Sakarya, grasses and weeds almost exist in every season because of the regional climate and geography, and there is exposure to pollen from the end of the spring to the end of autumn. Consequently, the rate of sensitivity to grass and wild grass pollens is expected to be higher than tree pollens due to a more limited exposure. Also, it has been long known that although the concentration of tree pollens in the atmosphere is higher, their allergenicity is lower than that of grass pollens (30, 31).

In indoor environments, there is heavy exposure to mites, which are aero-allergens with strong immunogenic properties (32). Mites can live in house objects such as carpets and various furniture at 25–30°C and 75–80% relative humidity. *Dermatophagoides pteronyssinus* generally cannot survive below 65% relative humidity. However, *Dermatophagoides farinae* can survive even at a relative humidity <45% and temperatures <15°C (32). A comprehensive Turkish study reported high rates of sensitivity (46%) to house dust mites in warm regions near the sea and with high relative humidity, e.g., the Black Sea Region (33). Mite sensitivity

in İzmir has been reported as 42% and 37% for *Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae*, respectively (7, 24). A study carried out in Istanbul reported mite sensitivity as 96.7% and 89.3% for *Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae*, respectively (26). A multi-center study from abroad reported sensitivity to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae* as 15.6% and 12.8% in China and as 35.7% and 27% in Hong Kong, respectively (35). In Germany, the respective sensitivity rates to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae* were reported as 6.5% and 4.4% (35).

In our study, among the 1–18 age group, patients with mite sensitivity (51.2%) and sensitivity rates to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae* were found to be 21.5% and 29.8%, respectively. Our overall mite sensitivity rate was higher and the *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitivity rate was lower than those determined in İzmir (7, 24). This difference could be due to the fact that İzmir is warmer and damper than the Sakarya province and is located by the sea. Our mite sensitivity rates were higher than those found in China and Germany (34, 35), but lower than that found in Hong Kong (34). These findings support the fact that specific dust mite sensitivity rates vary according to different climatic zones.

Molds are important aeroallergen sources. Some molds require hosts for multiplication, whereas most molds can readily multiply on dead organic materials in the environment. For growth, they require oxygen, humidity, carbohydrates, and sometimes additional growth factors. Many molds start growing at 20°C and continue multiplication at temperatures under or above 20°C. The most frequent mold allergens are *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, and *Penicillium* species (36). Tezcan et al. (24) demonstrated mold sensitivity in İzmir at the rate of 9%. A study carried out in Ankara reported *Alternaria* sensitivity in 30% of children with respiratory complaints (37). The mold sensitivity rate (*Alternaria*, *Cladosporium*) in the East Black Sea Region of Turkey was found to be 13% (19). The general mold sensitivity in England has been reported to be 6% (*Alternaria*, 4.8%; *Cladosporium*, 2.2%) (38). Reijula et al. (39) in Finland detected sensitivity rates to *Alternaria* and *Cladosporium* as 2.8% and 2.7%, respectively. We found the general rate of mold sensitivity in a humid Turkish province of Sakarya to be 7.6% (*Alternaria*, 5.2%; *Cladosporium*, 2.4%). Although mold sensitivity determination is difficult, our results are comparable with those detected in other regions of Turkey and abroad (24, 38).

Animal allergens in houses and work places have clinical importance. Particularly, allergy to indoor cats and dogs is important. The animal allergens could be animals' feather, fur, epithelium, urine or saliva. Parallel to the degree of economic development, in the western world and in European cities the rates of allergies to animals are higher (24). Tezcan et al. (24) in their study from İzmir reported animal allergies at a rate of 16%. In a study done in the East Black Sea Region, the sensitivity rate to animal fur was 28.7% (19). In contrast, İğde et al. (18) found the sensitivity rate to animal fur in the Middle Black Sea Region was 4.6%. In New Zealand, the SPT positivity to cat fur in atopic children was reported to be 13.3% (20). Chu et al. (40) reported that among school children in Canada the highest rate of sensitivity to cat fur was 8.6%. A study done in England reported a sensitivity rate of 5.8% to cat fur and no difference between children with and with-

out cat as pets (41). Kuehr et al. (35) in their study from Germany reported the rate of cat fur sensitivity as 4.6%. In this study, we found the rate of sensitivity to animals as 5.5% (cat, 4.1%; dog, 1.4%). Our results were quite compatible with the results of the study by İğde et al. in the Middle Black Sea Region, a region socio-economically similar to the Sakarya province (18). Our rates were lower than the rates found in Istanbul and İzmir, provinces with higher socio-cultural and economic level. The presence of more indoor cats in comparison to dogs leads to higher rates of sensitivity to cat fur. Similarly, we found a high rate of sensitivity to cat, a finding comparable with the literature.

Under 5 years of age group of Sakarya, we found that the highest rate of sensitivity as shown by SPT was to mites (59%) followed by grass pollens (43%), foods (25%), molds (11%), tree pollens (5%), and animal allergens (4%). An SPT study carried out in Ankara reported sensitivity to mites (47.5%) and grass pollens (45.1%) as the most frequent allergies in children with AR/asthma coming from 5 different regions of Turkey (42). Talay et al. (43) in Düzce determined that house dust mites caused the highest rate of sensitivity (71%) in children with AR/asthma/AR-asthma co-morbidity. A study on atopic children in Samsun (18) also found house dust mites as the cause of the highest rate of SPT sensitivity (97%). Harmancı et al. (37) also detected that house dust mites were responsible for the highest rate of SPT sensitivity (46.3%) in pre-school children of Ankara with respiratory problems. Ayvaz et al. (19) demonstrated house dust mites as the highest rate of SPT sensitivity (61%) in the East Black Sea Region. Among foreign studies, Arshad et al. (41) showed that the most frequent allergen in children aged <4 years old with AR was house dust mites (40%). In the US, particularly in regions with dense apartment buildings, children stay indoors for long periods and thus experience more exposure to indoor allergens, leading to increased sensitivity to house dust mites and other indoor allergens (44).

High sensitivity to house dust mites is strongly related to a high concentration of house dust mites and exposure to mites. In the province of Sakarya, which has a humid climate, high concentrations of indoor mites are to be expected. Children under 5 years of age spend a longer time in mite-rich environments like home and day-care centers than children above 5 years of age and are more exposed to mites. This fact explains why the high rate of mite sensitivity was found in our study in this age group. An interesting result was the 25% sensitivity rate for food allergies in children under 5 years of age. Although the prevalence of food sensitization in the population has not been fully clarified, a SPT study carried out in İzmir has reported sensitivity to food allergens in 6% of atopic children (24). Ayvaz et al. (19) have determined the rate of food allergy was 13.1% in the East Black Sea Region. In England, the rate of food sensitivity in children under 4 years of age has been found as 3% (41). However, this is just a sensitization ratio and was not proven with food challenges in this study, which is out of this article's scope.

In the above 5 years of age group, we found the highest rate of sensitivity to grass pollens (72%) followed by mites (49.4%), tree pollens (24.5%), molds (6.9%), and animal allergens (6%). When these findings are compared with those of the under 5 years of age group, it showed increased sensitivity to grass pollens, tree pollens, and animal allergens but decreased sensitivity to mites

and molds. The increased sensitivity to grass and tree pollens can be explained by spending more time outdoors and being more exposed to pollens (1). In this age group, the increase in sensitivity to animal allergens is probably due to increased exposure to animals indoors/outdoors as well. Decreased sensitivity to mites in the above 5 years of age group can be explained by spending less time indoors and being less exposed to mites. Sensitivity to mites, which comes after sensitivity to grass pollens, can be due to the climatic conditions of the region as well as spending time indoors, like in school. Likewise, a decrease in sensitivity to molds can be due to spending less time in closed and humid environments. It is remarkable to us that in the humid climate of Sakarya, the sensitivity to molds is lower than the rates of sensitivity to mites and grass pollens.

There are also some limitations in our study. For instance, this study reflects the sensitization rates from just one province of the western geographical region in Turkey. It was performed in certain patients with AR and certain age groups, 1–18 years of age, with selected allergen types. Therefore, the readers should be careful in the generalization of the results from this study.

## CONCLUSION

Children in all age (1–18 years) groups with AR showed high rates of mite and grass pollen sensitivity as expected, but both groups under and above 5 years of age showed mold sensitivity rates lower than expected. This low rate of sensitization to molds is unexpected in the regions of heavy rain and high humidity like the Sakarya province.

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

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

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

**Author Contributions:** Concept – Ö.Ö.; Design – B.E.; Supervision – Ö.Ö.; Resources – B.E.; Materials - B.E.; Data Collection and/or Processing - B.E.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Ö.; Literature Search - B.E.; Writing Manuscript - Ö.Ö., B.E.; Critical Review - Ö.Ö.; Other - B.E.

**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 Sakarya Üniversitesi'nden alınmıştır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Ö.Ö.; Tasarım – B.E.; Denetleme – Ö.Ö.; Kaynaklar – B.E.; Malzemeler - B.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.E.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ö.; Literatür Taraması - B.E.; Yazıyı Yazan - Ö.Ö., B.E.; Eleştirel İnceleme - Ö.Ö.; Diğer - B.E.

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

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

## REFERENCES

- Sly RM. Epidemiology of allergic rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 22: 67-103.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
- Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year-old children in İstanbul, Turkey. *Türk J Pediatr* 2014; 56: 31-40.
- Civelek E, Akir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 280-8.
- Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zincir M, Öneş Ü. Denizli'deki 13-14 yaş okul çocuklarında alerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Türk Pediatr Ars* 2006; 41: 81-6.
- Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 693-9.
- Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 319-24.
- Dreborg S. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 820-1.
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
- Mahan C, Spector S, Siegel S, Rachelefsky G, Katz R, Rohr A. Validity and reproducibility of multi-test skin test device. *Ann Allergy* 1993; 71: 25-8.
- Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope* 2004; 114: 1389-93.
- Canbal A. Karaman yöresinde alerjik astma ve rinitli çocuklarda prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14: 27-30.
- Ontiveros CR, López SM, Cerino JR, Garcia CR. Aeroallergens detected by skin prick test in children with respiratory allergy (asthma and rhinitis); from the south of Mexico City. *Alergiae Immunol Pediatr* 1995; 4: 112-6.
- Dottorini ML, Bruni B, Peccini F, Bottini P, Pini L, Donato F, et al. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 188-96.
- Calabria, CW, Dice JP, Hagan LL. Prevalence of positive skin test responses to 53 allergens in patients with rhinitis symptoms. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 442-8.
- Akaya A, Ünlü M, Uygun N. Isparta yöresinde alerjik astma ve alerjik rinitli olgularda prick test ve total IgE sonuçlarının değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2: 29-32.
- Topal E, Çatal F, Ermiştekin H, Özdemir R, Karadağ A, Sinanoğlu MS, ve ark. Malatya yöresinde astım ve alerjik rinit tanısı konulan çocukların deri prik testlerindeki aeroalerjen dağılımları. *Abant Medical Journal* 2014; 3: 215-9.
- İğde M, İğde F, Sancak R, Öztürk F. Orta Karadeniz bölgesindeki çocuklarda alerji deri testi sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 18: 82-90.
- Ayvaz A, Baki A, Gedik Y. Doğu Karadeniz bölgesindeki çocuklarda allerji deri testi (skin prick test) sonuçları. *T Klin J Allergy-Asthma* 2003; 5: 80-4.

20. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419-24.
21. Norrman E, Rosenhall L, Nyström L, Jönsson E, Stjernberg N. Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden. *Allergy* 1994; 49: 808-15.
22. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PÖ, Adaloğlu G, Akpınarlı A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish Children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 269-77.
23. Erel F, Karaayvaz M, Çaliskaner Z, Ozanguc N. The allergen spectrum in Turkey and relationships between allergens and age, sex, birth month, birthplace, blood groups and family history of atopy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 226-33.
24. Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, Karaman O, Kose S. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 226-30.
25. Ceylan E, Gencer M, Şan İ, İyinen İ. Allerjik rinitli olgularımızda prick testlerinde saptanan aeroallerjen dağılımı. *T Klinik J Med Sci* 2006; 26: 370-4.
26. Küçükosmanoğlu E, Tanıdır C, Demir F, Coşkun Ş, Hafizoğlu T, Şeşeoğulları Y, ve ark. İstanbul'da çocuklarda solunum allerjenleri duyarlılığı. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009; 15: 10-3.
27. Pata YS, Akbaş Y, Unal M, Ozcan C, Görür K, Talas DU. Distribution of allergens among allergic rhinitis patients living in Mersin region. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2004; 13: 112-5.
28. Cengizlier MR, Misirlioglu ED. Evaluation of risk factors in patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol* 2006; 34: 4-9.
29. Çakır Edis E, Tabakoğlu E, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Altıay G. Skin prick test results in patients from Thrace region presenting with pulmonary symptoms. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007; 24: 12-6.
30. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. *Allergy* 1987; 42: 205-14.
31. Makinen Y. Localization of allergenic molecules in pollen grains. The Finnish Aerobiology Group, University of Turku. *Allergy* 1985; 40: 54-6.
32. Munir AK. Risk levels for mite allergen; are they meaningful, when should samples be collected, and how should they be analyzed? *Allergy* 1998; 53: 84-7.
33. Kapaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli AG, Mısırlıgil Z. House dust mite fauna in Turkey. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 578-82.
34. Wong GW, Hui DS, Chan HH, Fok TF, Leung R, Zhong NS, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1225-31.
35. Kuehr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Barth R, Herrmann-Kunz E, et al. Early childhood risk factors for sensitization at school age. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 358-63.
36. Lander F, Meyer HW, Norn S. Serum IgE specific to indoor moulds, measured by basophil histamine release, is associated with building related symptoms in damp building. *Inflamm Res* 2001; 50: 227-31.
37. Harmanlı K, Bakırtaş A, Türkteş İ. Sensitization to aeroallergen in preschool in children with respiratory problems in Ankara, Turkey. *Turkish Respiratory Journal* 2006; 7: 10-4.
38. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA. Sensitization to Alternaria and Cladosporium by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 794-8.
39. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to Alternaria alternata and Cladosporium herbarum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 280-7.
40. Chu LM, Rennie DC, Cockcroft DW, Pahwa P, Dosman J, Hagel L, et al. Prevalence and determinants of atopy and allergic diseases among school-age children in rural Saskatchewan, Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 430-9.
41. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108: E33.
42. Yılmaz A, Tuncer A, Şekerel BE, Adaloğlu G. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 344-9.
43. Talay F, Gökşugür N, Yılmaz F, Kurt B. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp fakültesinde Uygulanan deri prick testi sonuçları. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 1: 11-6.
44. Kang BC, Johnson J, Veres-Thorner C. Atopic profile of inner-city asthma with a comparative analysis on the cockroach-sensitive and ragweed-sensitive subgroups. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 802-11.



# Kronik Pelvik Ağrı Ayırıcı Tanısında Pelvik Venöz Konjesyon

Pelvic Venous Congestion in the Differential Diagnosis of Chronic Pelvic Pain

Elif Evrim Ekin, Hülya Kurtul Yıldız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Ekin EE, Kurtul Yıldız H. Pelvic Venous Congestion in the Differential Diagnosis of Chronic Pelvic Pain. JAREM 2017; 7: 70-3.

## ÖZ

**Amaç:** Kronik pelvik ağrılı hastalarda pelvik venöz konjesyon (PVK) sıklığını araştırmak.

**Yöntemler:** Retrospektif çalışmamızda, kronik pelvik ağrı nedeni ile sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pelvik MRG incelemesi yapılan sıralı 171 hasta pelvik venöz konjesyon yönünden değerlendirilmiştir. Parauterin-periprostatik alanda çapı 6 mm ve daha geniş variköz venöz yapılar saptanması pelvik venöz konjesyon olarak kabul edildi. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  ve çift yönlü olarak alındı.

**Bulgular:** Tüm hastalar göz önüne alındığında 45 (%26,3) hastada PVK saptandı. PVK görülme sıklığı kadınlarda %31,8, erkeklerde %16,4 olarak hesaplandı. Pelvik venöz konjesyon kadınlarda, erkekler göre daha sık izlenmektedir ( $p=0,044$  Ki-kare testi). PVK saptanan hastalarda medyan yaş 35 (19-63) idi.

**Sonuç:** Pelvik venöz konjesyon yalnızca kadınlarda değil, erkeklerde de sık saptanan bir patolojidir. Kronik pelvik ağrısı bulunan hastalarda ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Pelvik venöz konjesyon, kronik pelvik ağrı, disparoni

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the frequency of pelvic venous congestion (PVC) in patients with chronic pelvic pain.

**Methods:** In this retrospective study, 171 consecutive patients who underwent sacroiliac magnetic resonance imaging (MRI) or hip MRI for chronic pelvic pain were evaluated in terms of PVC. The presence of parauterine and/or periprostatic varicose veins with diameters of  $\geq 6$  mm was accepted as PVC. The two-tailed significance level was adjusted to  $p < 0.05$ .

**Results:** Of 171 patients, PVC was found in 45 (26.3%). The frequency of PVC was estimated to be 31.8% in women and 16.4% in men. PVC is more common in women than in men ( $p=0.044$ ; chi-square test). The median age was 35 (19-63) years in patients with PVC.

**Conclusion:** PVC is a frequent pathology that is detected in women and men. PVC should always be considered in the differential diagnosis of chronic pelvic pain.

**Keywords:** Pelvic venous congestion, chronic pelvic pain, disparonia

## GİRİŞ

Pelvik venöz konjesyon (PVK) sendromu, multipar premenapozal kadınlarda genişlemiş pelvik variköz venler olarak tanımlanmıştır. PVK, kronik pelvik ağrı ile ilişkilendirilmektedir (1). Pelvik venöz drenaj; internal iliak ven, ovarian ven-testiküler ven ve süperior rektal ven arasında zengin bir anastomoz ağı sahiptir. PVK'da en sık sol ovarian ven ile sağ internal iliak ven etkilenir. Kombine reflü, tek bir pelvik ven reflüsünden daha sık izlenir (2, 3). Bu zengin anastomoz ağ nedeni ile zaman zaman ovarian ve parauterin variköz venler bacakta safenöz ven varisleri ile de ilişkili olabilmektedir (4).

Postural değişiklik veya yürüme ile artabilen tek taraflı künt pelvik ağrı, disparoni, postkoital ağrı şeklinde kendini gösterir. Perine veya uyluk üst kesiminde atipik varis varlığı diğer bir bulgu olabilir. PVK tanısı sıklıkla ön tanı olarak düşünülmemektedir ve ayırıcı

tanıda akılda tutulmadığı zaman PVK tanısını koymak zordur (5). Tanıda ultrasonografi (US), renkli Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve altın standart olarak kabul edilen selektif venografi kullanılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, romatolojik hastalıklar, mekanik bel ağrısı, kalça eklem patolojileri, ürogenital hastalıklar gibi geniş hastalık yelpazesini barındıran kronik pelvik ağrıda PVK sıklığını saptamaktır. Son yıllarda, tanıya gidilemeyen kronik pelvik ağrılı kadın hastalarda PVK, ayırıcı tanıda incelenmeye başlanmıştır. Çalışmamızda, kronik pelvik ağrılı erkeklerde de benzer venöz anatomik sistem bulunması nedeni ile PVK saptanabileceği düşünülerek, erkek hastalar da araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmamız 6 aydan uzun süreli kronik pelvik ağrı nedeni ile pelvik MRG ve sakroiliak eklem MRG çekilmiş hastalarda yapılmıştır.



## YÖNTEMLER

Doksan dört sayılı 14.01.2015 tarihli hastanemiz etik kurul onayı sonrası Şubat 2015-Ağustos 2015 tarihleri arasında radyoloji bölümünde kronik pelvik ağrı nedeni ile pelvik MRG ve sakroiliak eklem MRG yapılan sıralı 191 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. 20 hasta sakroiliak eklem incelemesinde parauterin-periprostatik alanın yeterince görüntülenememesi nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya toplamda 171 hasta alınmıştır.

### MRG çekim tekniği

Tüm incelemeler 1,5 T MR (Signa HDxt; GE, USA) cihazında ve tüm vücut yüzey sargısı kullanılarak yapıldı.

**Sakroiliak eklem MRG tekniği:** Aksiyal T1A FSE (repetition time [TR]: 520 msec., echo time [TE]: 15 msec., matriks: 320x256, FOV: 220x220mm, NEX:2, FA:90°, kesit kalınlığı:4mm). Koronal T1A FSE (repetition time [TR]: 420 msec., echo time [TE]:15 msec., matriks: 350x192, FOV:220x220mm, NEX:2, FA: 90°, kesit kalınlığı: 4mm). Aksiyal T2A FSE-fatsat (repetition time [TR]: 4500 msec., echo time [TE]: 82 msec., matriks: 320x224, FOV: 220x220mm, NEX:2, kesit kalınlığı:4mm). Koronal STIR (repetition time [TR]: 4020 msec., echo time [TE]: 54 msec., matriks: 288x224, FOV: 220x220mm, NEX: 2, kesit kalınlığı: 4mm).

**Pelvik MRG tekniği:** Aksiyal T1A FSE (repetition time [TR]: 780 msec., echo time [TE]: 8 msec., matriks: 320x224, FOV:400x400mm, NEX: 2, FA: 90°, kesit kalınlığı: 4mm). Koronal T1A FSE (repetition time [TR]: 680 msec., echo time [TE]: 8 msec., matriks: 320x192, FOV: 360x360mm, NEX: 2, FA:90°, kesit kalınlığı: 4mm). Aksiyal PD fat-sat (repetition time [TR]: 2880 msec., echo time [TE]: 39 msec., matriks: 320x224, FOV: 380x380mm, NEX: 2, kesit kalınlığı:4mm). Koronal PD fat-sat (repetition time [TR]: 2060 msec., echo time [TE]: 39 msec., matriks: 320x256, FOV: 360x360mm, NEX: 2, kesit kalınlığı: 4mm).

### Hasta Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalar sakroileit, kalça eklem patolojisi ve PVK yönünden değerlendirilmiştir. Sakroileit tanısı için "Assessment of Spondyloarthritis International Society" (ASAS) tanı kriterleri kullanılmıştır (6). Kadın hastalarda PVK tanısı kriteri olarak, over ve uterus çevresinde dıştan dışa ölçümü 6mm ve daha geniş çapta yaygın variköz dilate ven varlığı kabul edilmiştir (7). Erkek hastalarda da benzer şekilde, periprostatik alanda dıştan dışa ölçümü 6mm ve daha geniş çapta yaygın variköz dilate ven varlığı PVK olarak kabul edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Normallik denetimi Shapiro Wilk ve tek örneklem Kolmogorov Smirnov testleri, histogram, Q-Q plot ve box plot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler mean±SS, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde şeklinde verildi. İki grup arasındaki değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Nominal değişkenler Fisher kesin olasılık ve Yates düzeltilmeli ki-kare testleri ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı p<0,05 ve çift yönlü olarak alındı. Analizler NCSS 10 programda yapıldı.

## BULGULAR

Yüz on (%64,3) kadın, 61 (35,7) erkek hasta olmak üzere toplam 171 hastanın pelvik MRG ve sakroiliak eklem MRG tetkiki retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda medyan yaş 33 (12-63) idi.

**Tablo 1. Pelvik venöz konjesyon (PVK) cinsiyet dağılımı**

Cinsiyet	PVK yok	PVK var	Toplam
Kadın	75 (%68,2)	35 (%31,8)	110
Erkek	51 (%83,6)	10 (%16,4)	61
Toplam	126 (%73,7)	45 (%26,3)	171

PVK: pelvik venöz konjesyon

**Tablo 2. Sakroileit cinsiyet dağılımı**

Cinsiyet	Sİ yok	Şüpheli bulgular	Sİ tanısı
Kadın	94 (%85,5)	9 (%8,2)	7 (%6,4)
Erkek	52 (%85,2)	3 (%4,9)	6 (%9,8)
Toplam	146 (%85,4)	12 (%7)	13 (%7,6)

Sİ: sakroileit

Pelvik venöz konjesyon açısından incelendiğinde; 126 (%73,7) hastada saptanmazken, 45 (%26,3) hastada PVK saptandı. PVK görülme sıklığı kadınlarda 35 (%31,8), erkeklerde 10 (%16,4) olarak hesaplandı (Tablo 1). Pelvik venöz konjesyon kadınlarda erkeklere göre daha sık bulundu (p=0,044 Ki-kare testi). PVK saptanmayan hastalarda medyan yaş 32,5 (12-63) iken, PVK saptanan hastalarda medyan yaş 35 (19-63) idi. Pelvik venöz konjesyonu olan ve olmayan hastalarda hasta yaşları benzer bulundu (p=0,393 Mann-Whitney U test). Ancak cinsiyet faktörü göz önüne alındığında PVK saptanan hastalarda; kadınlarda medyan yaş 35 (22-63), erkeklerde medyan yaş 24 (19-42) idi. Her iki cins arasında PVK görülme yaşı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03).

Pelvik venöz konjesyon saptanan kadın hastaların (35 olgu) doğum öyküsü değerlendirildiğinde; 3 hasta doğum yapmamıştı, diğer hastalarda en az 1, en çok 6 doğum öyküsü vardı. Doğum yapmamış 24 yaşında PVK saptanan bir hastada koksarji ve buna bağlı koksiks çevresinde inflamasyon, özellikle sol internal iliak ven dalında variköz genişleme saptandı ve bu durum BT venografi ile doğrulandı.

Sakroileit açısından incelendiğinde; 12 hastada sakroileit açısından düşük şüpheli bulgular mevcut iken 13 hastada sakroileit bulguları mevcuttu. Kalan 146 hastada sakroileit saptanmadı. Sakroileit açısından cinsiyet dağılımı benzer bulundu (p=0,63 Fisher kesin olasılık testi) (Tablo 2).

Toplam 20 hastada yapılan pelvik MRG'de kalça eklem patolojisi açısından değerlendirmede; 3 hastada hafif derecede tek taraflı koksartroz, 1 hastada yaygın bilateral koksartroz saptandı. Diğer 14 hastada kalça eklemleri normal olarak değerlendirildi.

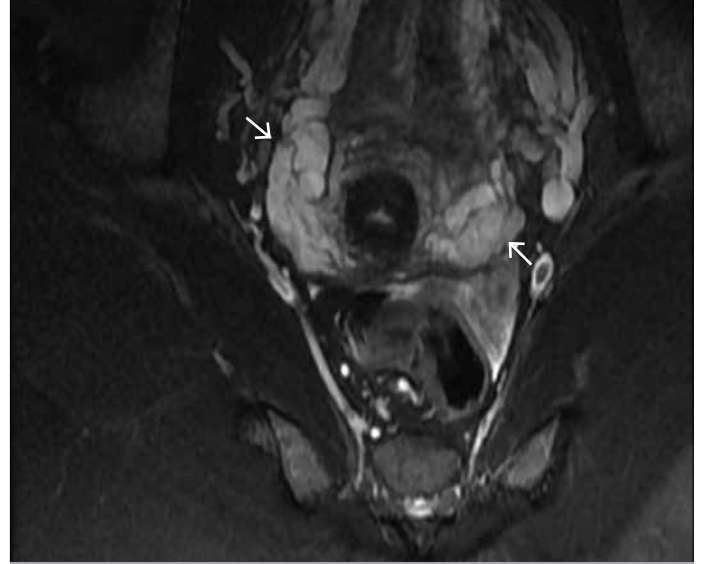
Tüm hastalar değerlendirildiğinde; sakroileit ve kalça eklem patolojisi saptanmayan 37 (%21,6) hastada PVK saptandı. Şüpheli sakroileit bulguları ve hafif derecede koksartroz bulunan 3 hastada PVK izlenirken hem sakroileit hem PVK tanısı almış 3 hasta vardı. Bir hastada yalnızca koksartroz saptandı. Ayrıca kadın hastaların hiçbirinde over kitlesi veya 20 mm'den büyük over kisti izlenmedi, 6 hastada 3 cm'den küçük miyom saptandı. 8 hastada fizyolojik sınırlarda pelvik serbest sıvı izlendi.

## TARTIŞMA

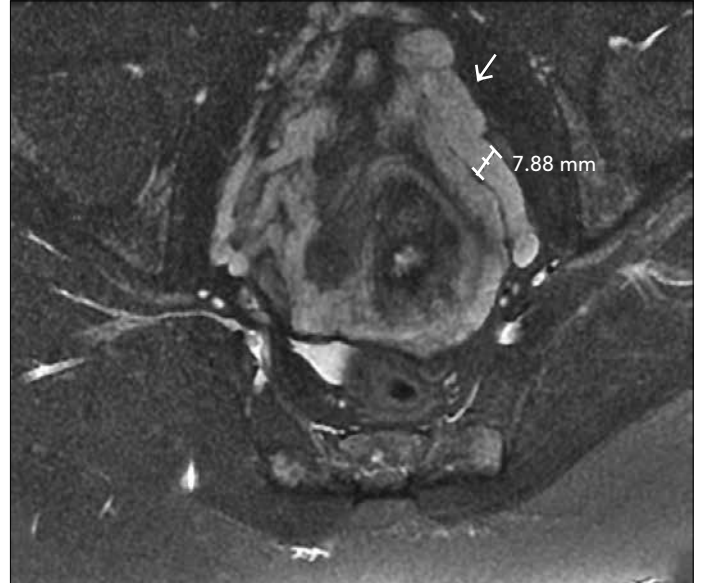
Pelvik venöz konjesyon sendromu sıklıkla bel ağrısı, kalça eklemi ağrısı, sakroileit ve diğer genitouriner nedenli ağrılarla karışan kronik künt pelvik ağrı ile ortaya çıkar. Kronik pelvik ağrı nedeni ile incelenen hastalarda PVK sıklığı göz önünde tutulmalı ve ayırıcı tanıya alınmalıdır (8). Aksi halde tanısız algoritmaya alınmayan PVK, US, MRG gibi tetkiklerde kolayca gözden kaçabilmektedir. Çalışmayı yaparken, kronik pelvik ağrılı hastalarda pelvik MRG ve sakroiliak eklem MRG tetkikleri yapılan hastaları seçmemizin nedeni, benzer şikayetlere sahip bu hastalarda geniş görüntüleme alanı (field of view=FOV) ile parauterin bölgenin ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesidir. Literatürde pelvik varis sıklığı tüm kadınlarda %10 olarak belirtilmiş olup bu hastaların %50'sinde PVK sendromu geliştiği bildirilmiştir (7, 9). Başka bir deyişle, venöz varikozite her zaman kronik pelvik ağrıya yol açmaz (7). Park ve ark. (7) vaka-kontrol çalışmalarında sol ovarian ven çapını 31 hastanın 28'inde (%90,3) 5 mm'den geniş bulurken, 35 kişilik kontrol grubunda ise 16 olguda (%45) 5 mm'den geniş bulmuşlardı. Ancak bu sağlıklı 16 hastanın sadece dördünde varikozite saptadılar. Over ven çapı için sınırı 6 mm aldıklarında ise pozitif öngörü değerinin %83,3 olduğunu belirttiler. Bu çalışmadan yola çıkarak biz çalışmamızda parauterin ven çapı alt sınırını 6 mm olarak belirledik (Resim 1, 2). Literatürde PVK sıklıkla kadınlarda araştırılmıştır ve kadınlarda kronik pelvik ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Benzer venöz anatomik yapıya sahip olmaları nedeni ile çalışmamıza erkek hastaları da ekledik. Araştırmamız sonucunda kronik pelvik ağrı yakınması olan kadınlarda %31,8, erkeklerde %16,4 PVK bulunmuştur; PVK kadınlarda daha sık izlenmektedir ( $p=0,044$ ). Benzer anatomik yapıya sahip iki cinste bu farklılık, gebelik ile ilişkili hipotezleri desteklemektedir. PVK'nin sıklıkla premenopozal multipar kadınlarda bulunmasında en sık vurgulanan hipotez, gebelik sürecinde ovarian-uterin vendeki vasküler kapasitenin normal değerlerin 60 katına çıkmasıdır (7). Aşırı artmış venöz yük sebebiyle venöz yetersizlik ve varikozitenin geliştiği düşünülmektedir. Gebelikte diğer bir tetikleyici ise internal iliak ven üzerinde artmış uterin basıdır. Çalışmamızda, PVK kadınlarda daha sık izlenmekle birlikte erkeklerde de %16,4 oranında saptanmıştır (Resim 3, 4). Bu oran, bildiğimiz kadarıyla, literatürde ilk kez belirtilmektedir. Kronik pelvik ağrısı bulunan erkek hastalarda ayırıcı tanıda pelvik venöz konjesyon varlığında araştırılmasını önermekteyiz. Periprostatik ve perivezikal genişlemiş variköz venlerin bu bölgede inflamasyon artışına ikincil alt üriner sistem semptomlarına yol açabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde alt üriner sistem semptomları ile inflamasyon ilişkisini inceleyen araştırmalar mevcuttur (10). Erkeklerde kronik pelvik ağrıda PVK'nin geniş serilerde araştırılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, kadınlarda PVK görülme yaşı ortalama 35 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (7). Kadınlarda PVK saptanan en genç hasta 22 yaşında olup iki doğum öyküsü vardı. En yaşlı kadın hasta 63 yaşında olup 4 doğum öyküsü mevcuttu ve perimenopozal dönemdedi. 3 kadın hasta hiç doğum yapmamıştı. Erkeklerde PVK daha genç yaşlarda görülmekteydi. Ancak, incelenen popülasyonda kadın ve erkek hastalarda yaş uyumu aranmadığından bu bulgunun güvenilir olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Pelvik venöz konjesyon günlük klinik uygulamada ne kadar kendine yer buluyor? Kronik pelvik ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanıda ne sıklıkta düşünülüyor ve araştırılıyor? Çalışmamızda önemli bir nokta, tümü sakroileit veya kalça eklem patolojisi düşünülen hastaların %21,6'sında tek bulgu pelvik variköz genişlemelerdi.



**Resim 1.** 34 yaşında 4 doğumu olan kadın hastada aksiyal T2-A FSE yağ baskılı kesit. Parauterin alanda bilateral yaygın geniş variköz pakeler izlenmektedir.



**Resim 2.** 32 yaşında 2 doğumu olan kadın hastada aksiyal T2-A FSE yağ baskılı kesit. Parauterin alanda solda daha yaygın olmak üzere bilateral geniş variköz pakeler izlenmektedir.

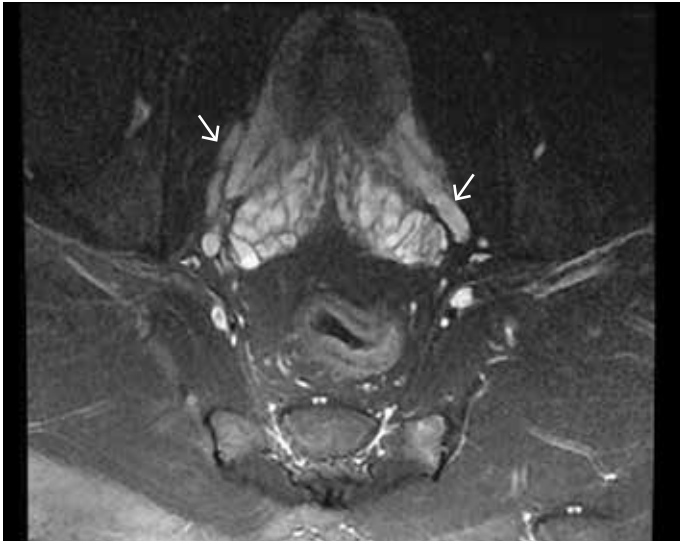
Hastalarımızın %17'sinde sakroileit bulguları veya şüphesi vardı, sadece 1 hastada ileri derecede koksartroz saptanmıştı. PVK'nin, kronik pelvik ağrı ayırıcı tanısına alınmasını ve olguların bu yönden de araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklarımız; PVK her zaman pelvik ağrı ile birlikte değildir. Bu retrospektif çalışmada hastalarımızın pelvik ağrısının tek sebebinin PVK olduğunu söylemek tam olarak mümkün değildir. Ancak çalışmamızda asemptomatik genişlemeleri daha büyük oranda dışlayabilmek için variköz çap genişliğini pek çok çalışmada bildirilen 5mm yerine 6mm olarak belirledik. Diğer bir kısıtlılık ise PVK tanısında altın standart selektif venografi olarak kabul edilmesine rağmen olgularımıza bu yöntem uygulanmamıştır. Ancak son yıl-





**Resim 3.** 25 yaşında erkek hastada aksiyal T2-A FSE yağ baskılı kesit. Prostat ve seminal veziküller çevresinde bilateral yaygın geniş variköz pakeler izlenmektedir (uzun oklar). Ayrıca, seminal vezikül kanallarında genişleme (ok başı).



**Resim 4.** 21 yaşında erkek hastada aksiyal T2-A FSE yağ baskılı kesit. Prostat ve seminal veziküller çevresinde bilateral genişleşmiş variköz venler izlenmektedir.

larda venöz görüntüleme pek çok çalışmada noninvazif olması ve radyasyon içermemesi nedeni ile yüksek tanı doğruluğuna sahip olduğu kabul gören MRG kullanımı önerilmektedir.

## SONUÇ

Pelvik venöz konjesyon yalnızca kadınlarda değil, erkeklerde de sık saptanan bir patolojidir. Kronik pelvik ağrısı bulunan hastalarda ayırıcı tanıda PVK'de bulundurulmalıdır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Concept – E.E.E., H.K.Y.; Design – E.E.E., H.K.Y.; Supervision – E.E.E., H.K.Y.; Resources – E.E.E.; Data Collection and/or Processing – E.E.E.; Analysis and/or Interpretation – E.E.E., H.K.Y.; Literature Search – E.E.E.; Writing Manuscript – E.E.E.; Critical Review – E.E.E., H.K.Y.

**Teşekkür:** İstatistik değerlendirmesi için Sevim Purisa'ya teşekkür ederiz.

**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 University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Informed consent was not obtained because the study is retrospective.

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

**Author Contributions:** Concept – E.E.E., H.K.Y.; Design – E.E.E., H.K.Y.; Supervision – E.E.E., H.K.Y.; Resources – E.E.E.; Data Collection and/or Processing – E.E.E.; Analysis and/or Interpretation – E.E.E., H.K.Y.; Literature Search – E.E.E.; Writing Manuscript – E.E.E.; Critical Review – E.E.E., H.K.Y.

**Acknowledgements:** Thanks to Sevim Purisa for statistical evaluation.

**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. Beard RW, Highman JH, Pearce S Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 1984; 2: 946-49.
2. Ascuitto G, Ascuitto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic Venous Incompetence: Reflux patterns and treatment results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 381-6.
3. Geier B, Barbera L, Mumme A, Köster O, Marpea B, Kaminsky C, et al. Reflux patterns in the ovarian and hypogastric veins in patients with varicose veins and signs of pelvic venous incompetence. *Chir Ital* 2007; 59: 481-8.
4. Gültaşlı NZ, Kurt A, İpek A, Gümüş M, Yazıcıoğlu KR, Dilmen G, et al. The relation between pelvic varicose veins, chronic pelvic pain and lower extremity venous insufficiency in women. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 34-8.
5. Phillips D, Deipolyi AR, Hesketh RL, Midia M, Oklu R. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 725-33.
6. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1520-7.
7. Park SJ, Lim JW, Ko YT, Lee DH, Yoon Y, Oh JH, et al. Diagnosis of Pelvic Congestion Syndrome Using Transabdominal and Transvaginal Sonography. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 683-8.
8. Borghi C, Dell'Atti L. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 291-301.
9. Giacchetto C, Cotroneo GB, Marincolo F. Ovarian varicocele: ultrasonic and phlebographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 551-5.
10. Ayyıldız SN, Ayyıldız A, Benli E, Çırakoğlu A. Erkeklerde Alt Üriner Sistem Semptomları ile C-reaktif Protein Arasında İlişki Var mı? Kesitsel Bir Çalışma. *Jarem* 2016; 6: 105-9.



# Solid Meme Lezyonlarının Karakterizasyonunda Ultrason Elastografinin Tanısal Değeri

## Diagnostic Value of Ultrasound Elastography Characterization of Solid Breast Lesions

Mehmet Fatih Türker<sup>1</sup>, Sermin Tok<sup>1</sup>, Tamer Akça<sup>2</sup>, Tuba Karabacak<sup>3</sup>, Kaan Esen<sup>1</sup>, Yüksel Balcı<sup>1</sup>, Feramuz Demir Apaydın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Cite this article as: Türker MF, Tok S, Akça T, Karabacak T, Esen K, Balcı Y, et al. Diagnostic Value of Ultrasound Elastography Characterization of Solid Breast Lesions. JAREM 2017; 7: 74-81.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, solid meme lezyonlarının karakterizasyonunda ultrason (US) strain (gerinim) elastografinin tanıya katkısını araştırmaktır.

**Yöntemler:** Memesinde solid lezyon saptanan ve biyopsi kararı alınan, yaşları 19-80 arasında değişen, 1'i erkek 74'ü kadın toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam 75 lezyon, aynı seansta B-mod US ve US elastografi ile değerlendirildi. Lezyonlar, B-mod US ile "Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (BI-RADS) kapsamında sınıflandırıldı. Sonrasında lezyonlar, US elastografi yöntemi ile, Tsukuba skorlama sistemine göre 5 farklı skorla değerlendirildi ve ayrıca lezyonların "gerinim oranı" değeri hesaplandı.

**Bulgular:** Histopatolojik değerlendirmede lezyonların 47'si (%62,66) benin, 28'i (%37,33) malin olarak raporlandı. Tsukuba skorlama yöntemiyle, benin ve malin lezyonların ortalama skorları sırasıyla 2,31 ve 3,96 idi. "gerinim oranı" ortalaması, malin lezyonlarda  $4,97 \pm 2,94$  (0,96-13,20), benin lezyonlarda  $2,27 \pm 1,41$  (0,5-5,84) olarak hesaplandı. Malin lezyonların ortalama "gerinim oranı" değerleri benin lezyonlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p < 0,05$ ). Duyarlılığı en yüksek yöntem %89,3 ile BI-RADS, özgüllüğü en yüksek yöntem ise %93,6 ile Tsukuba skorlama yöntemi idi. B-mod US'nin yanıldığı 8 hastanın 6'sında (%75) elastografik inceleme sonucu değişti.

**Sonuç:** US elastografi, solid meme lezyonlarının karakterizasyonunda B-mod US'yi tamamlayıcı bir tetkik olarak doğru tanıya katkı sağlayıp, gereksiz biyopsi sayısını azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** BI-RADS, elastografi, solid meme lezyonları, ultrason

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, the contribution of ultrasound (US) elastography in the characterization of solid breast masses was investigated.

**Methods:** Seventy-five patients (1 male and 74 female, aged between 19 and 80 years) were enrolled. A total of 75 solid breast lesions, for which a biopsy was planned, were evaluated using B-mode US and US elastography during the same session. Using B-mode US, the lesions were classified according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS); Tsukuba elasticity score was determined and strain ratio was calculated for all lesions. Subsequently, a core biopsy of the lesions was performed. BI-RADS results, Tsukuba elasticity scores, and strain ratio were compared with the histopathological results.

**Results:** Of 75 lesions, 47 were benign (62.66%) and 28 were malignant (37.33%). According to the Tsukuba scoring method, the mean score of benign and malignant lesions was 2.31 and 3.96, respectively. The mean strain ratio was calculated to be  $4.97 \pm 2.94$  (0.96–13.20) for malignant lesions and  $2.27 \pm 1.41$  (0.5–5.84) for benign lesions. In statistical analysis, the mean strain ratio of the malignant lesions was significantly higher than that of the benign lesions ( $p < 0.05$ ). BI-RADS classification had the highest sensitivity (89.3%), and the Tsukuba scoring method had the highest specificity (93.6%). Elastographic assessment altered the result in 6 of 8 patients (75%) that B-mode US was missed.

**Conclusion:** The combination of B-mode US and US elastography can significantly improve the accuracy of diagnosis and characterization of breast lesions, thereby reducing the unnecessary biopsy rate.

**Keywords:** BI-RADS, elastography, solid breast lesions, ultrasound

### GİRİŞ

Meme kanseri, gerek dünyada gerek Türkiye'de kadınlarda en sık görülen malin neoplazi olup, kadınlarda saptanan tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (1, 2). Gelişmiş ülkelerde yüksek olan insidans az gelişmiş ülkelerde de giderek artmaktadır. Kansere bağlı ölümler-

rin Avrupa'da en sık, Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci en sık nedeni meme kanseridir (3). Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde her 8 kadından birinin hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski vardır (4, 5).

Mamografi ve ultrasonografi (US), palpe edilebilen veya edilemeyen meme lezyonlarını ortaya koymada sık kullanılan ve değerli-



görüntüleme yöntemleri olsa da, solid lezyonların benin-malin olarak ayırımında yaşanabilen kafa karışıklığına bağlı gereksiz biyopsilerin sayısı artabilmektedir. Bu durum, benin-malin lezyon ayırımına katkı sağlayacak non-invazif görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Bu yöntemlerden biri olan US elastografi, gerek meme, gerek pek çok organda, hem benin-malin lezyon ayırımında, hem de farklı klinik endikasyonlarla, giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Elastografi, lezyonun sertliğini yansıtan, aynı zamanda kompresyona tabi tutulan dokuların gerginlik haritasını oluşturan ve bu bilgileri hem kalitatif hem kantitatif olarak ortaya koyan bir US tekniğidir (6, 7). Malin lezyonlar normal dokuya ve benin lezyonlara göre basınç altında daha az deforme olur. Bu prensipten yola çıkılarak oluşturulan elastisite haritaları ve skorları, gerek normal-anormal doku, gerekse benin-malin lezyon ayırımında yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (7).

Bu çalışmada amaç, biyopsi gerektiren solid meme lezyonlarında histopatolojik sonuç ile konvansiyonel US – US elastografi bulgularını karşılaştırarak, US elastografinin lezyon karakterizasyonuna katkısını belirlemektir.

## YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Ocak 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran, memede muayene ve radyolojik olarak kitle tespit edilen, 74'ü kadın, 1'i erkek toplam 75 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Yaş ortalaması  $48 \pm 13$  yıl (19-80) idi. Çalışmaya dahil etmeden önce tüm olgulara çalışma ve yapılacak işlem anlatıldı ve olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı. 18 yaşın altında olan, solid meme lezyonu olduğu halde klinik-radyolojik değerlendirme sonucu biyopsi gerekmediği düşünülen, biyopsi yapmaya engel lokalize-sistemik hastalığı olan ve daha önceden biyopsi yapıp histopatolojik tanı alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Yetmiş beş olguda toplam 75 lezyon vardı. Lezyonlar biyopsi öncesi eş zamanlı olarak B-mod US ve gerinim elastografi yöntemleriyle incelendi. İncelemelerin tümü tek ve aynı radyolog tarafından; aynı cihaz (gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan dijital US cihazı (Toshiba Aplio 500, Toshiba Medical System Co., Tokyo, Japan) ve transduser (14MHz'lik lineer transduser) kullanılarak yapıldı.

Olguların demografik bilgileri kaydedildikten sonra, lezyon lokalizasyonuna göre olgulara uygun pozisyon verildi. Önce B-mod US yapıldı. Lezyonlar santralize edildi ve cilde, lezyona ve göğüs ön duvarına dik olacak şekilde, her bir lezyonun lokalizasyon, boyut, şekil, sınır, oryantasyon, internal ekojenite, iç yapı (solid / kistik), kalsifikasyon, posterior akustik özellikleri ve çevre doku değerlendirildi. Bu değerlendirme ışığında lezyonlar BI-RADS'a göre sınıflandırıldı. Buna göre; kategori 2 lezyonlar benin; kategori 3 lezyonlar yüksek olasılıkla benin; kategori 4 lezyonlar malinite açısından düşük şüpheli ve kategori 5 lezyonlar malinite açısından yüksek şüpheli olarak belirlendi.

Sonrasında elastografi moduna geçildi. Cihazın ekranı, birinde B-mod görüntü, diğerinde elastografi görüntüsü olacak şekilde ikiye bölündü. Görüntüleme alanı, kitlenin tamamını ve cilt altı yağ tabakası ile pektoral kasın yüzeyel tabakasını içerecek

şekilde ayarlanmaya çalışıldı. Elastografi görüntüleri elde edilirken lezyona dik olacak şekilde hafif şiddette ritmik manuel baskı uygulandı. Sonoelastografik görüntülerin uygun kompresyonla elde edildiğini teyit etmek için, transduser ile cilde hafif baskı uygulanırken US cihazı ekranındaki kalite faktörünün, Toshiba Aplio 500 için meme elastografisinde belirlenmiş standart değer olan, 55 ve üzerinde olmasına dikkat edildi. İşlem esnasında transduserin vertikal yönde hareket amplitüdü 1-2 mm ve hareketin ortalama hızı saniyede 1-2 olarak belirlendi. Elastisite görüntüsünün her pikseli için germe derecesine göre 256 özgül renkten biri izlendi. Renk skalası; germinin en fazla olduğu (en yumuşak) dokulardaki kırmızıdan, germinin hiç olmadığı (en sert) dokulardaki maviye doğru değişmekte, yeşil renk ortalama germeyi göstermekteydi. Elastografi görüntülerinin değerlendirilmesinde Itoh ve ark. tarafından geliştirilen, *Tsukuba* beş puanlı skorum yöntemi kullanıldı. Buna göre; ağırlıklı olarak yeşil kodlanan, çevre meme parankimi ile eşit elastisiteye sahip olan lezyonlar skor 1; mavi ve yeşil alanlar içeren, inhomojen elastisiteye sahip lezyonlar skor 2; periferi yeşil, santrali mavi kodlanan lezyonlar skor 3; çevresinde ekojenik halo içermeyen, mavi olarak kodlanan lezyonlar skor 4; çevresinde ekojenik halosu olan, çevre dokunun da elastikiyetini kaybettiği, mavi kodlanan lezyonlar skor 5 olarak değerlendirildi. Skor 1-3 lezyonlar benin, skor 4-5 lezyonlar malin olarak kabul edildi.

Elastogramlar elde edildikten sonra, statik görüntü üzerinden ROI yardımıyla kitlenin ve kitle komşuluğundaki yağ dokusunun gerinim değerleri sayısal olarak ölçüldü ve cihaz tarafından otomatik olarak oranlandı. Kitle ile yağ dokusu ölçümlerinde, maksimum derinlik farkı 5 mm olacak şekilde ayarlandı. Yağ doku gerinim değerinin, kitle gerinim değerine bölünmesi ile elde edilen ve gerinim oranı (*strain ratio - SR, strain index - SI*) olarak adlandırılan bu oran her kitle için ikişer kez ölçüldü ve kaydedildi.

Ultrasonografik ve sonoelastografik inceleme tamamlandıktan sonra, değerlendirilen lezyonlara US eşliğinde kesici iğne ile biyopsi yapıldı. Biyopsi, otomatik tabanca ve tabancaya uyumlu 14 G biyopsi iğnesi kullanılarak, her lezyondan 15 mm veya 22 mm uzunlukta en az iki parça alınacak şekilde gerçekleştirildi. Alınan materyellerin histopatolojik sonuçları kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 for Windows 7 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) bilgisayar paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen verilere ait betimsel değerler hasta sayısı, ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerler şeklinde verildi. Bağımsız gruplar arasındaki parametrelere ait ortalamalar arasındaki farkların değerlendirilmesinde bağımsız Student-t testi, tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesinde ise ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi yöntemi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri elde edildiğinde sonuç anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen, 1'i erkek, 74'ü kadın 75 hastanın yaş ortalaması 4813 idi. Histopatolojik değerlendirme sonucu lezyonların 47'si (%62,66) benin, 28'i (%37,33) malin lezyon olarak raporlandı. Lezyonların histopatolojik sonuçlara göre dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Benin histopatolojik tanıli lezyonlar**

Tanı	Sayı	%
Fibroadenom	20	26,7
Fibrozis	9	12,0
Fibroadipoz doku	3	4,0
Yağ nekrozu	3	4,0
Granümatöz mastit	3	4,0
Duktal hiperplazi	2	2,7
Fibrokistik değişiklik	2	2,7
İntraduktal papiller lezyon	2	2,7
Laktasyonel adenom	1	1,3
Benign fibroepitelyal lezyon	1	1,3
Mastit	1	1,3
TOPLAM	47	62,66

**Tablo 2. Malin histopatolojik tanıli lezyonlar**

Tanı	Sayı	%
İnvaziv duktal kanser	24	32
Duktal karsinoma in situ	3	4
Solid papiller kanser	1	1,33
TOPLAM	28	37,33

**Tablo 3. Olguların yaşı, lezyonların histopatolojik tanısı ve ortalama lezyon boyutu**

Patoloji	Sayı	Ortalama Yaş	Ortalama Boyut
Benin	47	44±12	16±9 mm
Malin	28	54±13	22±11 mm
TOPLAM	75	48±13	18±10 mm

**Tablo 4. Ultrasonografik BI-RADS terminolojisine göre sınıflaması yapılan lezyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı**

US-BIRADS	Benign	Malign	Toplam
3	28 (%37,3)	1 (%1,3)	29 (%38,3)
4a	14 (%18,7)	2 (%2,7)	16 (21,3)
4b	5 (%6,7)	1 (%1,3)	6 (%8)
4c	0	8 (%10,7)	8 (%10,7)
5	0	16 (%21,3)	16 (%21,3)
TOPLAM	47 (%62,7)	28 (%37,3)	75 (%100)

**Tablo 5. Benin ve malin lezyonların elastisite skorlarına göre dağılımı**

Elastisite Skoru	Benin	Malin	Toplam
1	5 (%6,7)	0	5 (%6,7)
2	25 (%33,3)	2 (%2,7)	27 (%36)
3	14 (18,7)	5 (%6,7)	19 (%25,3)
4	3 (%4)	13 (%17,3)	16 (%21,3)
5	0	8 (%10,7)	8 (%10,7)
TOPLAM	47 (%62,7)	28 (%37,3)	75 (%100)

Benin lezyon olarak tanı alan olguların yaş ortalaması 44±12, malin lezyon olarak tanı alan olguların yaş ortalaması 54±13 olarak saptandı. Tüm lezyonların en büyük boyutlarının ortalaması 18±10 mm, malin lezyonların en büyük boyutlarının ortalaması 22±11mm, benin lezyonların en büyük boyutlarının ortalaması ise 24±19 mm idi. Olguların yaşı, lezyonların histopatolojik tanısı ve en büyük lezyon boyutu ile ilgili veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Benin ve malin lezyonların BIRADS skora sistemine göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

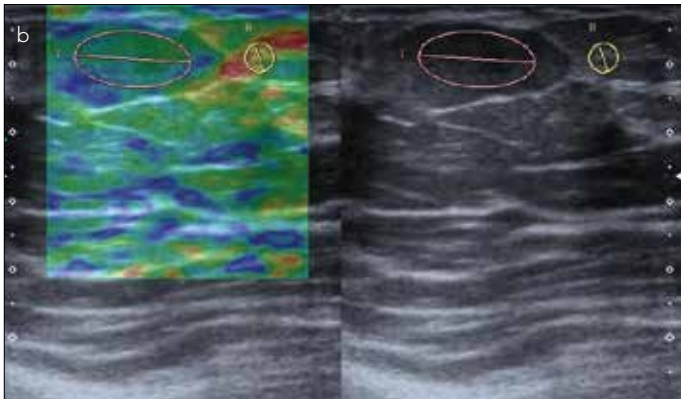
B mod US'ye göre BIRADS 5 olarak değerlendirilen 16 lezyonun tamamı histopatolojik olarak malin lezyon olarak tanı alırken, BIRADS 3 olarak değerlendirilen lezyonların sadece 1 tanesi malin olarak tanımlandı. BIRADS 3 ve 4a lezyonlar benin, BIRADS 4b, 4c ve 5 lezyonlar malin olarak kabul edildiğinde B mod skora yönteminin duyarlılığı %89,3, özgüllüğü %89,4, doğruluğu %89,3, pozitif öngörü değeri %93,3, negatif öngörü değeri %83,3 olarak saptandı.

Beş puanlı skora yönteminin kullanıldığı sonoelastografi yönteminde benin ve malin lezyonların ortalama skorları sırasıyla 2,31 ve 3,96 olarak hesaplandı (Resim 1, 2). Benin ve malin lezyonların elastisite skorlarına göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir. Skor 1-3 benin, skor 4 ve 5 malin olarak kabul edildiğinde, beş puanlı skora yönteminin duyarlılığı %75, özgüllüğü %93,6, doğruluğu %86,7, pozitif öngörü değeri %87,5 ve negatif öngörü değeri %86,3 olarak saptandı. Beş puanlı skora yöntemine göre, 3 yanlış pozitif (2 fibroadenom, 1 intraduktal papiller lezyon), 7 yanlış negatif lezyon (4 intraduktal karsinom, 2 duktal karsinoma in situ, 1 solid papiller karsinom) bulunmaktaydı (Resim 3).

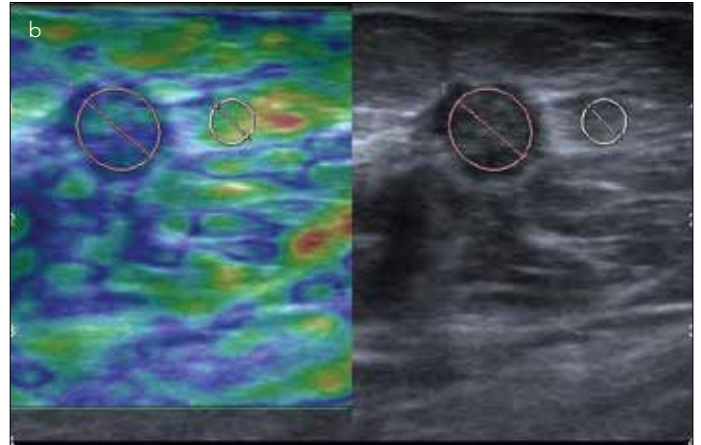
Gerinim oranı ortalaması, malin lezyonlarda 4,97±2,94 (0,96-13,20), benin lezyonlarda 2,27±1,41 (0,5-5,84) olarak hesaplandı. Malin lezyonların ortalama gerinim oranı değerleri benin lezyonlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,05). Gerinim oranı için yapılan ROC analizinde, benin-malin lezyon ayırımında kesim değeri olarak 3,09 seçildiğinde; yöntemin doğruluğu %77,3, duyarlılığı %71,4, özgüllüğü %80,9, pozitif öngörü değeri %69 ve negatif öngörü değeri %84,4 olarak bulundu. Gerinim oranı yöntemine göre, 9 yanlış pozitif (7 fibroadenom, 2 fibrozis), 7 yanlış negatif lezyon (6 invaziv duktal kanser, 1 duktal karsinoma in situ) saptandı. Benign ve malign meme kitlelerinin ayırımında B mod US ile sonoelastografik

**Tablo 6. Benign ve malign meme kitlelerinin ayırımında B mod US ile sonoelastografik beş puanlı skor ve gerinim oranı yönteminin performanslarının karşılaştırılması**

Metod	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Negatif Öngörü Değeri	Pozitif Öngeri Değeri
B mod US	%89,3	%89,3	%89,4	%83,3	%93,3
Beş puanlı skor	%86,7	%75	%93,6	%86,3	%87,5
Strain indeks (SI)	%77,3	%71,4	%80,9	%84,4	%69



**Resim 1. a, b.** 43 yaşında kadın hasta. (a) BI-RADS kategori 3 lezyon. (b) US elastografide Tsukuba skoru 3, strain ratio değeri 2,3. Histopatolojik tanı: Fibroadenom



**Resim 2. a, b.** 68 yaşında kadın hasta. (a) BI-RADS kategori 5 lezyon. (b) US elastografide Tsukuba skoru 5, strain ratio değeri 6,82. Histopatolojik tanı: İnvazif duktal karsinom

beş puanlı skor ve gerinim oranı yönteminin performanslarının karşılaştırılması Tablo 6'da sunulmuştur.

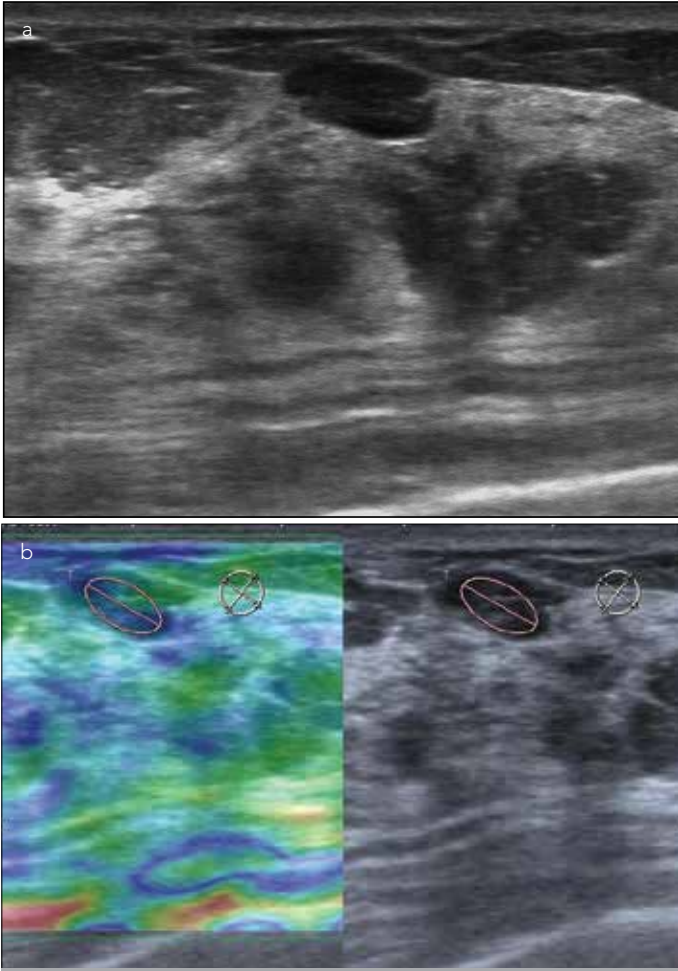
B mod US, sonoelastografik beş puanlı skorlama sistemi ve gerinim oranı yöntemlerinin tanısal performans değerleri karşılaştırıldığında; B mod US'nin duyarlılığı hem beş puanlı skorlama sistemi hem de gerinim oranı yönteminden yüksek, özgüllüğü beş puanlı skorlama sisteminden düşük iken gerinim oranı yönteminden yüksek idi. Duyarlılığı en yüksek yöntem B mod US, özgüllüğü en yüksek yöntem ise beş puanlı skorlama sistemi olarak bulundu.

B mod US'de BI-RADS 3 veya 4a olarak tanımlanan, yani benin olduğu öngörülen ancak histopatolojik incelemede malin lezyon

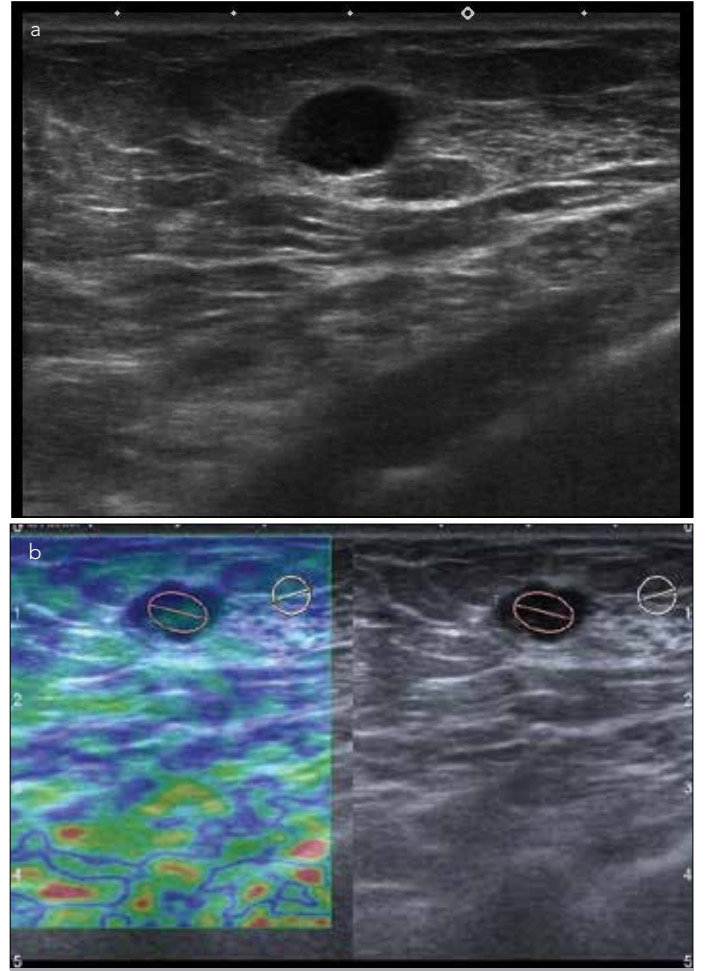
tanısı alan 3 lezyon ile B mod US'de BI-RADS 4b olarak tanımlanan, yani malin olabileceği öngörülen ancak histopatolojik incelemede benin lezyon tanısı alan 5 lezyonun beş puanlı skorlama sistemi ve gerinim oranı yöntemlerindeki durumları değerlendirildi.

B mod US'de BI-RADS 3 olarak tanımlanan ancak histopatolojik tanısı malin olan 1 lezyon (duktal karsinoma in situ) beş puanlı skorlama sistemi ve gerinim oranı yönteminde de benin olarak tanımlandı.

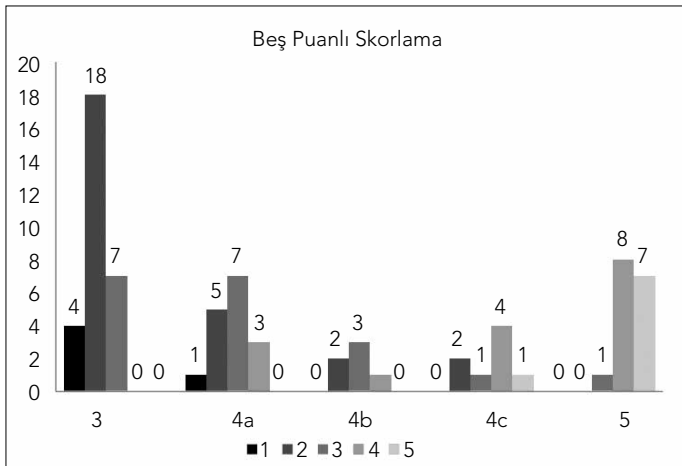
B mod US'ye göre BI-RADS 4a olarak tanımlanan ancak histopatolojik tanısı malin olan 1 lezyon (invazif duktal karsinom) beş puanlı skorlama sistemine göre malin, gerinim oranı yöntemine



**Resim 3. a, b.** 37 yaşında kadın hasta. (a) BI-RADS kategori 3 lezyon. (b) US elastografide Tsukuba skoru 3, strain ratio değeri 2,03. Histopatolojik tanı: Duktal karsinoma in situ

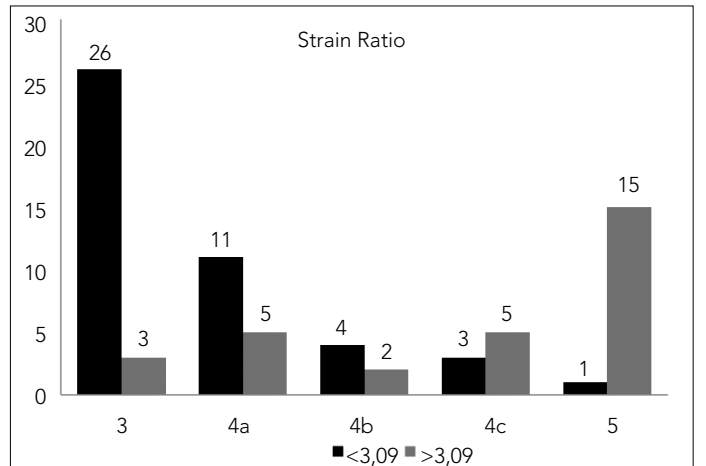


**Resim 4. a, b.** 29 yaşında kadın hasta. (a) BI-RADS kategori 4b lezyon. (b) US elastografide Tsukuba skoru 3, strain ratio değeri 0,86. Histopatolojik tanı: Granülatöz mastit



**Şekil 1.** BIRADS - beş puanlı skorlama sistemi lezyon dağılımını gösteren çapraz tablo

göre benin olarak tanımlandı. BI-RADS 4a olarak kabul edilen ve histopatolojik sonucu malin olan 1 lezyon (duktal karsinoma in situ) ise beş puanlı skorlama sistemine göre benin, gerinim oranı yöntemine göre malin olarak yorumlandı.



**Şekil 2.** BIRADS - gerinim oranı yöntemi lezyon dağılımını gösteren çapraz tablo

B mod US'ye göre BI-RADS 4b olarak tanımlanan fakat histopatolojik tanısı benin olan 5 lezyonun 4'ü (2 granülatöz mastit, 1 duktal hiperplazi, 1 fibroadenom) beş puanlı skorlama sistemine göre, 3'ü (2 granülatöz mastit, 1 duktal hiperplazi)

zi) ise gerinim oranı yöntemine göre benin olarak tanımlandı (Resim 4).

Böylece, B mod US'nin yapıldığı 8 hastanın 6'sında (%75) elastografik US yönteminin (beş puanlı skorlama sistemi veya gerinim oranı yöntemi) sonucu doğru yönde değiştirdiği saptandı.

BIRADS - beş puanlı skorlama sistemi ve BIRADS - gerinim oranı yöntemindeki lezyon dağılımının birlikte gösterildiği sonuçlar Şekil 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Beş puanlı skorlama yöntemi ile gerinim oranı yönteminin tanısal performansları karşılaştırıldığında; beş puanlı skorlamaya göre yanlış negatif saptanan 3 lezyon gerinim oranına göre malin olarak bulundu. Beş puanlı skorlama yöntemine göre yanlış pozitif saptanan 1 lezyon ise gerinim oranına göre benin idi. Her iki yöntemin ROC eğrileri çizildiğinde, eğri altında kalan alan beş puanlı skorlama için 0,902, gerinim oranı için 0,809 olarak bulundu. İki yöntemin performans değerleri karşılaştırıldığında, beş puanlı skorlama yöntemi gerinim oranından daha üstün bulundu.

## TARTIŞMA

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ilk sırasında (%18) yer alan ve hayat boyunca gelişme riski %7-10 oranında olan bir kanser türüdür (1). Çok sık görülen bir tümör olduğundan, meme kanserinin erken tanı ve en uygun tedavisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Tanının en önemli unsurlarından biri olan görüntüleme yöntemlerinin temel amacı, meme kanserini erken evrede saptamak ve bunu, gereksiz invazif işlemlerden mümkün olduğunca kaçınarak yapmaktır. Günlük pratikteki uygulama, fizik muayene-radyolojik değerlendirme ile saptanan ve malinite şüphesi taşıyan lezyonlara biyopsi ile histopatolojik tanı sağlamaktır. B mod US'de malinite bulgularının tamamını taşımayan ancak malinitenin dışlanamadığı olgularda (BI-RADS 4 lezyonlar) yapılan biyopsilerin ortalama %30-60'ı histopatolojik olarak benin lezyon şeklinde tanı almaktadır. Meme görüntülemesinde geliştirilen radyolojik tetkiklerde ortak amaç, malinite saptamadaki duyarlılık kadar özgüllüğü de artırmaktır (8, 9).

Son yıllarda, yumuşak doku lezyonlarının değerlendirilmesinde giderek artan bir ivmeyle kullanılan US elastografi yöntemi, meme lezyonlarının karakterizasyonunda da etkin rol oynamaya adaydır. Yapılan çalışmalar, US elastografinin solid meme lezyonlarını malin-benin olarak ayırmada %78-100'lük duyarlılık, %21-99'lük özgüllüğe ulaştığını göstermektedir. Yöntemin önemli bir sınırlılığı ise değerlendiriciler arası değişkenliktir. Bu sınırlılığı gidermek için, gerinim oranı yöntemi gibi daha objektif ve sabit kriterler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, elastografinin, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile iyi bir tamamlayıcı tetkik olabileceğini göstermiştir (10).

Yaptığımız çalışmada, B mod US'nin duyarlılığı %89,3, özgüllüğü %89,4 olarak hesaplanmıştır. Elastografik sınıflamada, Itoh ve arkadaşlarının tanımladığı 'Tsukuba' adlı beş puanlı skorlama yöntemi kullanılmış ve beş puanlı skorlama yönteminin duyarlılığı %75, özgüllüğü %93,6 olarak bulunmuştur. Itoh ve arkadaşlarının 111 lezyonu içeren çalışmada beş puanlı skorlama metodunun duyarlılığı %86,5, özgüllüğü %89,8 olarak bildirilmiştir (11). Zhu ve ark.nın (12) 139 lezyonluk araştırmasında duyarlılık %85,5, özgüllük %86,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, beş puan-

lı skorlama yönteminin kullanıldığı önceki çalışmalar ile uyumlu olup bu yöntemin meme kitlelerinde özgüllüğü artırıcı bir yöntem olabileceğini göstermiştir.

Beş puanlı skorlama yönteminde temel sorun, görüntülerin çeşitliliği nedeniyle değerlendirmenin subjektif olması ve gözlemciler arasında uyumsuzluk olabilmesidir. Bu durumu aşmak için daha objektif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur (13, 14). Semikantitatif US elastografi yöntemi olan gerinim oranı yöntemi, bu ihtiyaç sonucu ortaya atılmıştır. Gerinim oranı, incelenen dokunun gerinim değerinin, komşuluğundaki normal glandüler doku veya cilt altı yağ dokunun gerinim değerine oranıdır (13-15). Gerinim oranı ölçümünde referans noktasının seçimi yöntemin doğruluğu açısından önemlidir. Benin ve malin meme lezyonlarının ayırımında doğru gerinim oranı ölçümü için referans noktasının aynı derinlikteki cilt altı yağ dokudan seçilmesini önerilmiştir.

Bu çalışmada da gerinim oranı ölçümünde lezyon ile aynı derinlikteki cilt altı yağ doku referans olarak alınmış ve gerinim oranı değerinin ortalaması, malin lezyonlarda  $4,97 \pm 2,94$  (0,96-13,20), benin lezyonlarda  $2,27 \pm 1,41$  (0,5-5,84) olarak hesaplanmıştır. Malin lezyonların ortalama gerinim oranı değerinin benin lezyonlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Gerinim oranı için yapılan ROC analizinde, benin-malin lezyon ayırımında kesim değeri olarak 3,09 seçildiğinde; yöntemin duyarlılığı %71,4, özgüllüğü %80,9 olarak bulunmuştur. Gerinim indeks yöntemi ile ilgili literatürde yer alan çalışmalarda farklı kesim değerleri bildirilmektedir. Zhi ve ark.nın (13) 559 olguluk (415 benin, 144 malin) ve Zhao ve ark.nın (16) 187 olguluk (130 benin, 57 malin) çalışmalarında en iyi kesim değerleri, sırasıyla, 3,05 ve 3,06 olarak saptanmış olup bu değerler çalışmamızda bulunan 3,09'lük değere yakındır. Zhi ve ark.nın (13) çalışmasında duyarlılık %90, özgüllük %89; Zhao ve ark.nın (16) çalışmasında duyarlılık %84,2, özgüllük %84,6 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda, gerinim oranı ile beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performans değerleri de karşılaştırılmış ve beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performansı gerinim oranı yönteminden daha yüksek bulunmuştur. Literatürde gerinim oranı ölçümünün beş puanlı skorlama yönteminden üstün olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi iki yöntemin tanısal performansları arasında anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Zhi ve ark.ları (13), 559 lezyon ile yaptıkları çalışmada gerinim indeks yönteminin duyarlılığını %92,4, özgüllüğünü %91,1 olarak bulmuş ve bu yöntemin tanısal performansını beş puanlı skorlamaya göre yüksek saptamışlardır. Thomas ve ark.ları (17) 227 meme lezyonunu değerlendirdikleri ve gerinim oranı ölçümünde aynı derinlikteki cilt altı yağ dokuyu referans aldıkları çalışmada gerinim oranı yönteminin duyarlılığını %90, özgüllüğünü %89 olarak hesaplamış ve gerinim oranı ölçümünün tanısal performansını beş puanlı skorlama yönteminden daha yüksek bulmuşlardır. Yerli ve ark.ları (18) ise, gerinim indeks ölçümünü, aynı derinlikteki glandüler dokuyu referans alarak yaptıkları 78 lezyonluk çalışmada, gerinim oranının özgüllüğünü %93, duyarlılığını %80; skorlama yönteminin özgüllüğünü %95, duyarlılığını %80 olarak bulmuş ve gerinim oranı ile beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performansları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Adı geçen çalışmada, gerinim oranı ölçümünün skorlama yöntemi ile birlikte kullanılmasının ek katkı sağlamayacağı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda B mod US'nin duyarlılığı, sonoelastografik beş puanlı skora ve gerinim indeks yöntemlerinden yüksek, özgüllüğü ise beş puanlı skora yönteminden düşük bulunurken gerinim oranı yönteminden ise yüksek saptanmıştır. B mod US değerlendirme ve histopatolojik incelemenin uyumsuz olduğu 8 lezyonun 6'sında, beş puanlı skora yöntemi ve/veya gerinim indeks yönteminin uyumsuzluğu giderdiği ve radyolojik değerlendirmeyi doğru yönde etkilediği gözlenmiştir. Bu 6 lezyonun histopatolojik tanıları; granümatöz mastit (2 lezyon), duktal hiperplazi, fibroadenom, duktal karsinoma in situ ve invazif duktal kanserdir.

Granümatöz mastitin klinik ve radyolojik olarak meme kanserinden ayırımı zordur. Çalışmamızda bulunan 3 granümatöz mastit olgusunun 1'i BI-RADS 4a, 2'si BI-RADS 4b olarak değerlendirilmiş ve özellikle BI-RADS 4b olarak sınıflanan lezyonlar belirsiz sınırlı ve düzensiz şekilli olmaları nedeniyle malin lezyonlardan ayırt edilememiştir. Ancak bu lezyonlar hem beş puanlı skora hem de gerinim oranı yöntemlerinde benin olarak tanımlanmıştır. Bu sonuç, granümatöz mastitin malin lezyonlardan ayırımında US elastografinin etkin bir yöntem olabileceğini desteklemektedir. Durur-Karakaya ve ark.nın (19) 27 granümatöz mastit olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, lezyonların ortalama elastografi skoru  $1,66 \pm 0,55$ , ortalama gerinim oranı değeri  $1,10 \pm 0,79$  bulunmuştur. Adı geçen çalışmada, granümatöz mastitin US elastografide benin karakter gösterdiği, ancak bu bulgunun daha geniş serili prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda; beş puanlı skora yöntemindeki 3 yanlış pozitif lezyonun 2'sinin, gerinim oranı yöntemindeki 9 yanlış pozitif lezyonun 7'sinin histopatolojik tanısı fibroadenomdu. Aynı isimle tanımlansalar da fibroadenomların heterojen bir lezyon grubu olması ve histopatolojik yapılarının farklılık göstermesi bu yanlışlığın açıklaması olabilir. Fleury ve ark.ları (20), çalışmalarında yer alan 115 fibroadenomun, iç yapı, miksoid-musinöz içerik, yüksek selülerite, stromal fibrozis gibi farklılıklarından dolayı US elastografide yüksek gerinme parametreleri içerdiğini belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada; beş puanlı skora yöntemine göre yanlış negatif 7 lezyonun 4'ü invazif duktal karsinom, 2'si duktal karsinoma in situ iken, gerinim oranı yöntemine göre yanlış negatif 7 lezyonun 6'sı invazif duktal karsinom, 1'i duktal karsinoma in situ idi. Fleury ve ark.nın (21) 84 malin olgu içeren prospektif çalışmasında; meme kanserinin US elastografide geniş bir spektrumda prezente olduğu, farklı alt grupların gerinme derecelerinin değişebileceği ve bunun yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği bildirilmiştir. Grajo ve Barr (22) retrospektif çalışmasında, 266 malin meme lezyonu incelenmiş ve düşük gradeli invazif duktal karsinomların, müsinöz kanserlerin, duktal karsinoma in situ ve atipik duktal hiperplazinin düşük gerinme dereceleri içerebilerek yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. US elastografi deneyim ve el alışkanlığı gerektiren ve tüm US incelemeleri gibi kullanıcı bağımlı bir yöntemdir. Kullanıcı bağımlı olma, sonuçları etkilemiş olabilir. Olgu sayısının literatürdeki çalışmalara göre az olması ve özellikle malin lezyonlarda histopatolojik çeşitliliğin bulunmaması da bir kısıtlama olarak kabul edilebilir. Ayrıca peri-

feral stroma ile lezyonun kendisinden yapılan ölçümler arasında farklılıkların olabileceği ihtimali ve periferik stroma ile kitlenin kendisinden ayrı ayrı ölçümlerin yapılmaması da diğer bir kısıtlamadır.

## SONUÇ

Solid meme lezyonlarının karakterizasyonunda B mod US en yüksek doğruluk değerine sahiptir. B mod US, beş puanlı skora yöntemi ve gerinim oranı yöntemi karşılaştırıldığında; B mod US en yüksek duyarlılığa, beş puanlı skora yöntemi en yüksek özgüllüğe sahiptir. US elastografi, memenin solid lezyonlarının benin-malin olarak ayırımında B mod US'ye katkı sağlayan bir yöntemdir. Özellikle malinite açısından şüpheli BIRADS 4 lezyonlarda gerinim oranı ve/veya beş puanlı skora yönteminin devrede olması, yanlış pozitif ve negatif lezyonların sayısını azaltıp özgüllüğü artırarak gereksiz biyopsileri önleyebilir.

**Etik Komite Onayı:** Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/06/2015 ve 2015/195 sayılı kurul kararı ile onay alındı.

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

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.F.T.; Tasarım – F.D.A.; Denetleme – F.D.A., T.A.; Kaynaklar – M.F.T., T.K.; Malzemeler – T.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – S.T., K.E.; Analiz ve/veya Yorum – S.T., Y.B.; Literatür Taraması – Y.B.; Yazıyı Yazan – M.F.T., S.T.; Eleştirel İnceleme – F.D.A., K.E.

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

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

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Mersin University Institutional Review Board (Project no: 2015/195) and supported by Mersin University Research Fund.

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

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

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

**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

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer J Clin 2000; 50: 7-33.
- Haydaroglu A, Dubova S, Özşaran Z. Ege Üniversitesinde meme kanserleri: 3897 olgunun değerlendirilmesi. Eur J Breast Health 2005; 1: 10-2.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. The global picture. Eur J Cancer 2001; 37: 4-66.
- Scheer I, Frischbier HJ. Breast cancer screening projects: results. Radiological Diagnosis of Breast Diseases. 2000; pp. 333-46.
- Heywang-Kobrunner SH, Dershaw DD, Scheer I. Diagnostic imaging, 2nd ed. Ludwigsburg: Thieme. 2001. p: 338-95.



6. Merritt CRB. Physics of ultrasound. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. 2002. p: 3-33.
7. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202: 79-86.
8. Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BI-RADS 3, 4, and 5 Lesions: Value of US in management follow up and Outcome. *Radiology* 2008; 248: 773-81.
9. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 35-40.
10. Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1-7.
11. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-50.
12. Zhu QL1, Jiang YX, Liu JB, Liu H, Sun Q, Dai Q, et al. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1232-8.
13. Zhi H1, Xiao XY, Yang HY, Wen YL, Ou B, Luo BM, et al. Semi-quantitating stiffness of breast solid lesions in ultrasonic elastography. *Acad Radiol* 2008; 15: 1347-53.
14. Ueno E. New quantitative method in breast elastography: Fat Lesion Ratio (FLR). Abstracts of RSNA 2007; LL-BR2123-H04.
15. Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1-7.
16. Zhao LQ, Ruan LT, Zhang H, Yin MY, Duan XS. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3245-9.
17. Thomas A, Degenhardt F, Farrokhi A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol* 2010; 17: 558-63.
18. Yerli H, Yılmaz T, Ural B, Gülay H. Solid meme kitlelerinin sonoelastografi ile değerlendirilmesinin tanısal önemi. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 67-71.
19. Durur-Karakaya A, Durur SI, Akcay MN, Sipal S, Guvendi B. Sonoelastography findings of granulomatous mastitis. *Jpn J Radiol* 2015; 33: 33-8.
20. Fleury EF, Rinaldi JF, Piato S, Fleury JC, Roveda Junior D. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas. *Eur Radiol* 2009; 19: 1337-46.
21. Fleury EFC, Maria CGAA, Decio RQ. Breast carcinomas: variations in sonoelastographic appearance." *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2014; 6: 135-6.
22. Grajo JR, Barr RG. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 129-34.



# Mastoidektomi Uygulanan Hastalarda Tur Çalışmasının Oluşturduğu Titreşimin Fasiyal Sinir Motor Fonksiyonlarına Etkisi

Vibration Effect of Drill on Facial Nerve Motor Functions During Mastoidectomy

Murat Topak<sup>1</sup>, Ülgen Kökeş<sup>2</sup>, Ceki Paltura<sup>1</sup>, Ömer Necati Develioğlu<sup>1</sup>, Erdem Çağlar<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Topak M, Kökeş Ü, Paltura C, Develioğlu ÖN, Çağlar E. Vibration Effect of Drill on Facial Nerve Motor Functions During Mastoidectomy. JAREM 2017; 7: 82-5.

## ÖZ

**Amaç:** Mastoidektomi sırasında turun oluşturduğu vibrasyonun, fasiyal sinirin motor fonksiyonları üzerine bir etkisinin olup olmadığı; varsa bu etkilenmenin tur kullanma süresi ile ilgisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Kronik Otitis Media (KOM) tanısı ile mastoidektomi uygulanan 23 hastaya, preoperatif ve postoperatif olarak bilateral fasiyal sinir elektronörografisi yapıldı. Operasyon sırasında turlama süresi hesaplanarak fasiyal sinir üzerindeki muhtemel hasar ve bu hasarın turlama süresi ile olan ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma 23 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların 10 (%43,5)'u erkek, 13 (%56,5)'ü kadındı. Yapılan istatistiksel analizde fasiyal sinir motor fonksiyonlarında anlamlı bir bozulma saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Günümüzde fasiyal sinirin mastoidektomi sırasında sadece direk temas ile hasarlanabileceği düşünülmektedir. Ancak turun yarattığı vibrasyon ve ısı sonucu fasiyal sinir zedelenebilir. Bu nedenle mastoid kavitede gereksiz ve kör uçlar kullanılarak yapılan turlamadan kaçınılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Mastoidektomi, cerrahi tur, fasiyal sinir

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate the vibration effect of drilling on facial nerve motor functions during mastoidectomy and to investigate the impact of this round of interest with its duration of use.

**Methods:** Twenty-three patients with a diagnosis of chronic otitis media were enrolled. Using electroneurography, all patients were determined to have pre- and postoperative bilateral facial nerve. The duration of drill during the operation was calculated, and the possible damage over the nerve and its association with the duration of drilling were investigated.

**Results:** The study included 23 patients, with 10 (43.5%) male and 13 (56.5%) female patients, There was no statistically significant deteriorating effect on facial nerve motor functions ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** It is currently considered that facial nerves might be damaged only by direct contact during mastoidectomy. However, the nerves could be damaged by the vibration and temperature effects of the drill. Therefore, unnecessary drilling in the mastoid cavity should be avoided, and blunt-ended drills should be used.

**Keywords:** Mastoidectomy, surgical drill, facial nerve

## GİRİŞ

Kronik Otitis Media (KOM), orta kulak ve mastoid kavitenin en az 3 ay süren kronik enfeksiyon ve inflamasyonu sonucu oluşan kulak akıntısı, işitme kaybı ve kulak zarı perforasyonu olarak tanımlanır (1). KOM'un tedavisi cerrahi olarak yapılır. Mastoid korteks ortaya konduktan sonra tur cihazı ile kemik çalışması yapılarak enfekte hücrelerin açılması ve temizlenmesi sonucu belirli anatomik yapılara ulaşılması KOM cerrahisinin ana basamaklarından biridir. Tur cihazının operasyon sırasında 100dB'in üstünde bir gürültü oluşturduğu gösterilmiştir. Turun oluşturduğu gürültünün kemik yo-

luyla kokleayı etkileyerek zarar vermesinin yanı sıra hem opere edilen, hem de karşı kulakta işitme kayıplarına yol açabildiği deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (2-4).

Mastoidektomi sırasında kullanılan tur, gürültü oluşturduğu gibi aynı zamanda kemik dokuda titreşime yol açmaktadır. Vibrasyonun arteriel endotel hücrelerine etkisini araştıran deneysel bir çalışmada vibrasyon etkisiyle endotel hücrelerinde sayıca ve kalınlık olarak azalma olduğu gösterilmiştir (5). Başka bir deneysel çalışmada ise kısa süreli vibrasyonun periferik sinirlerde aksoplasmik transporta engel olduğu gösterilmiştir (6). Bir hayvan çalışmasın-



da ise vibrasyonun deney hayvanlarında işitme kaybı yapabileceği saptanmıştır (7).

F dalgası yanıtları, antidromik olarak aktive edilmiş motor nöronların geç yanıtıdır (8). F dalgası yanıtları ile periferik ya da santral sinir sistemindeki hasarlar tespit edilebilir. F dalgası yanıtlarının kaydı ile sinirin proksimal kısmındaki latans değerlendirilmektedir. Charcot-Marie-Tooth, Guillain-Barre, alkalizm, entrapman nöropatiler, kronik böbrek yetmezliği, amiyotrofik lateral skleroz ve sinir kökü hasarları gibi hastalıklarda F dalgası yanıtları ölçülerek sinir iletimindeki yavaşlama gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada mastoid cerrahide kullanılan turun oluşturduğu vibrasyonun, operasyon alanına çok yakın bir komşuluk gösteren fasial sinirin motor fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisinin olup olmadığı; varsa bu etkilenmenin tur kullanma süresi ile ilgisinin araştırılması amaçlandı.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde kronik otitis media tanısı ile mastoidektomi uygulanan 23 hasta dahil edildi. Hastalara preoperatif hazırlık döneminde yapılacak olan işlemler ve muhtemel komplikasyonlar anlatıldı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak aydınlatılmış onamları alındı. Preoperatif dönemde hastanemiz nöroloji kliniği elektrofizyoloji laboratuvarında aynı uzman hekim tarafından her iki fasial sinirin elektronörografisi yapılırak; F dalgası kayıtları elde edildi. Mastoidektomi operasyonu sırasında kronometre kullanılarak turlama süresi kaydedildi. Postoperatif dönemde yeniden fasiyal sinir elektronörografisi yapılırak her iki taraftaki fasiyal sinirin F dalgası kayıtları yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Normallik denetimi Shapiro Wilk testi, Histogram, Q-Q plot ve box plot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde şeklinde verildi. Preop-postop kıyaslaması Wilcoxon testi ile analiz edildi. Net turlama süresi ile diğer değişkenler arasındaki bağıntı Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  ve çift yönlü olarak alındı. Analizler NCSS 10 programında yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma 23 hasta üzerinde yürütüldü. Hastaların 10 (%43,5)'ü erkek, 13 (%56,5)'ü kadındı. Hastaların yaşları 13 ile 57 (ortalama 32,26) arasında değişmekteydi. Hastaların 13 (%56,5)'ü sağ, 10 (%43,5)'ü sol kulaktan opere oldu. Tüm hastalarda ortalama 26,13 (std. sapma +/- 15,835) dakika tur kullanıldı. Opere olan kulaklarda ortalama preoperatif F dalgası latansı 12,875 (std. sapma +/- 6,5227) ms, postoperatif ise 12,402 (std. sapma +/- 3,3067) ms olarak ölçüldü. Opere olan kulaklarda ortalama preoperatif m amplitüdü 1,853 (std. sapma +/- 0,5885) mv, postoperatif m amplitüdü ise 2,1243 (std. sapma +/- 0,63990) mv olarak ölçüldü. Opere olan tarafta preoperatif m latansı 3,2391 (std. sapma +/- 0,73089) ms, postoperatif m latansı 3,2957 (std. sapma +/- 0,76508) ms saptandı. Sağlam kulaklarda ortalama preoperatif F dalgası latansı 12,782 (std. sapma +/- 5,9937) ms, postoperatif ise 11,894 (std. sapma +/- 3,0373) ms olarak ölçüldü. Sağlam kulaklarda ortalama preoperatif m amplitüdü 1,887 (std. sapma +/- 0,5712) mv, postoperatif m amplitüdü ise 1,8491 (std. sapma +/- 0,42649) mv olarak ölçüldü. Sağlam tarafta preoperatif m latansı 3,3278 (std. sapma +/- 0,77483) ms, postoperatif m latansı 3,4957 (std. sapma +/- 0,82139) ms saptandı (Tablo 1). Yapılan istatistiksel analizlerde ise sadece opere olan kulaktaki m amplitüdündeki değişim anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1. Ölçümlerin istatistiksel değerleri**

	n		Ortalama	Standart sapma	Min.	Maks.
	Geçerli	Eksik				
Yaş	23		32,26	14,775	13	57
Turlama süresi	23		26,13	15,835	6	70
Opere kulak preop f ms	23		12,875	6,5227	8,2	41,0
Opere kulak postop f ms	22	1	12,402	3,3067	7,3	25,2
Opere kulak preop ampl mv	23		1,853	,5885	1,1	3,2
Opere kulak postop ampl mv	23		2,1243	,63990	1,40	3,96
Opere kulak preop latens ms	23		3,2391	,73089	1,00	4,44
Opere kulak postop latens ms	23		3,2957	,76508	1,42	5,44
Sağlam kulak preop f ms	23		12,782	5,9937	7,9	38,0
Sağlam kulak postop f ms	22	1	11,894	3,0373	7,1	23,2
Sağlam kulak preop amplitüd mv	23		1,887	,5712	,9	3,1
Sağlam kulak postop amplitüd mv	23		1,8491	,42649	1,27	3,32
Sağlam kulak preop latens ms	23		3,3278	,77483	1,12	5,16
Sağlam kulak postop latens ms	23		3,4957	,82139	1,72	5,64

Min: minimum, Maks: maksimum

Tablo 2. Test İstatistikleri<sup>a</sup>

	Opere kulak postop f ms - opere kulak preop f ms	Opere kulak postop m amplitüd mv - opere kulak preop m amplitüd mv	Opere kulak postop m latens ms - opere kulak preop m latens ms	Sağlam kulak postop f ms - sağlam kulak preop f ms	Sağlam kulak postop m amplitüd mv - sağlam kulak preop m amplitüd mv	Sağlam kulak postop m latens ms - sağlam kulak preop m latens ms
Z	-,909 <sup>b</sup>	-3,073 <sup>b</sup>	-,365 <sup>b</sup>	-,643 <sup>c</sup>	-,552 <sup>b</sup>	-1,796 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,363	,002	,715	,520	,581	,073

a: Wilcoxon Signed Ranks Testi, b: negatif değerlere göre değerlendirilmiştir, c: pozitif değerlere göre değerlendirilmiştir

## TARTIŞMA

Temporal kemik cerrahisinin gelişimi sırasında birçok enstrüman kullanarak mastoid ve orta kulak kavitesine ulaşılmaya çalışılmıştır. Önceleri guj ile mastoidektomi yapılırken modern teknolojinin gelişimi ile otolojik turlar kullanılmaya başlanmıştır (10). Tur cihazının motorunun çalışma sırasında 100dB gibi gürültü değerlerine ulaşması ve temporal kemik üzerinde yarattığı vibrasyon etkisi sonucu hastalarda sensörinöral işitme kaybı oluşabileceği öngörülmüştür (10). Bu alanda yapılan ilk çalışmalarda, işitme kaybının sadece kemik zincirin direkt etkilendiği vakalarda olduğu düşünülmüştür (11). Otoakustik emisyonun kulak burun boğaz bilim dalı alanında kullanılmaya başlanması sonrasında yapılan çalışmalarda ameliyat yapılan kulak dışında sağlam kulakta da işitme kaybı oluşabileceği saptanmıştır (2-4).

Gürültünün dışında tur tarafından oluşturulan vibrasyonun endotel yapısında ve sinir iletiminde hasar oluşturabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6). Urquhart ve ark.ları (12) yaptığı bir çalışmada mastoid turlamasının sonrasında vibrasyona bağlı erken dönemde işitme kaybı saptamadıklarını, ancak uzun dönem sonuçlarının bilinmediğini rapor etmişlerdir. 1992 yılında yayınlanan bu çalışmada işitme testi olarak standart odyometrik analiz yapılmıştır. Zou ve ark.ları (7), 2001 yılında deney hayvanları üzerinde benzer bir çalışma yürütmüş ve ölçümü elektrokokleografi ile yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda vibrasyona bağlı olarak işitme kaybı görülebileceğini ve bunun yaşlı popülasyonda daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Zou bu işitme kaybının nedeninin, kokleaya kadar kemik yolu ile iletilen vibrasyonun koklear kompartmanlardan başlayarak işitme sinirine kadar bütün işitme traktusu boyunca yarattığı osilasyon olabileceğini raporlamıştır. Biz bu çalışmada tur tarafından oluşturulan vibrasyonun, vestibül-koklear sinir ile internal akustik kanalda yakın komşuluğu bulunan ve mastoid kemik içinde ameliyat sahasına çok yakın seyreden fasiyal sinir üzerine etkilerini inceledik.

1950 yılında Maglader ve McDougal tarafından tanımlandığından beri F dalgası yanıtları periferik sinir hasarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (13). Ayrıca F dalgası yanıtları bir periferik sinirin bütünlüğü hakkında bize bilgi verebilir. Bir akson ciddi bir şekilde hasarlandığında ya da kesildiğinde F dalga yanıtları kaybolur. Bu nedenle fasiyal sinirin F dalgası yanıtları sinirin hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal segmentlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (14). Wedekind ve Klug (15) akustik nöroma cerrahisi sırasında ve sonrasında F dalgası yanıtlarını incelemiş ve sinir hasarının değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu kararına varmıştır. Yaptıkları çalışmada, operasyon sırasında F dal-

gasının kaybolması ya da sonrasında F dalgasının latansının uzamasının tümör boyutu ile ilişkili olduğu ve kötü prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda mastoidektomi yapılan 23 hastanın operasyon öncesi ve sonrasında EMG ölçümleri değerleri kullanıldı. Sonuç olarak F dalgalarının değişimi ile pre ve postoperatif dönemde fasiyal sinir fonksiyonlarında anlamlı bir değişim saptamadık. Bu sonuç her ne kadar turun yarattığı vibrasyonun etkisi ile fasiyal sinirde bir hasar oluşmadığı şeklinde yorumlanabilse de hasta popülasyonunun azlığı nedeni ile kesin bir kaniya ulaşılamamıştır. Bu nedenle daha büyük popülasyonda çalışma yapılması gerekmektedir. Yine de bu bilgiler ışığında operasyon sırasında vibrasyonu arttırıcı keskin olmayan tur ucu kullanılmasının ve gereksiz turlama yapılmasının hasara neden olabileceği kanaatindeyiz.

Bu çalışma sırasında yaşadığımız güçlüklerden biri hastalarımızın bir bölümünün bir iğne elektrod ile ölçümü red etmeleri idi. Bu nedenle çalışma popülasyonu istatistiksel olarak kesin sonuçlar alabileceğimiz hasta sayısına ulaşmamızı engelledi. Turlama işlemi tek cerrah tarafından yapılarak, cerrahlar arası varyasyon önlenmeye çalışıldı. Turlama işlemi sırasında hep aynı büyüklükte tur ucunun kullanılmaması bu çalışmanın zayıf taraflarından olmakla birlikte, cerrahi olarak bunu uygulamak olanak dışıdır. Kişiler arası değişiklikleri engellemek amacı ile EMG ölçümü aynı nörolog tarafından yapılmış ve bir standart sağlanmaya çalışılmıştır.

## SONUÇ

Mastoidektomi birçok kulak cerrahı tarafından kullanılan bir yöntemdir. Tur cihazı vibrasyon ve gürültü ile orta ve iç kulak çevresindeki sinirlere zarar verebilir. Günümüzde fasiyal sinire direkt temas olmadığı sürece hasarlanmadığı düşünülmektedir. Ancak işitme fonksiyonunda olduğu gibi tur vibrasyonu ölçemediğimiz hasarlara neden olabilir. Bu nedenle mastoid kavitede gereksiz ve kör uçlar kullanılarak yapılan turlamadan kaçınılmalıdır.

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

**Hasta Onamı:** Aydınlatılmış onam bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç. Tasarım - M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç.; Denetleme - M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç.; Kaynaklar

– M.T.; Malzemeler – Ü.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – C.P.; Analiz ve/veya Yorum – M.T., Ü.K.; Literatür Taraması – C.P., Ü.K.; Yazıyı Yazan – C.P., M.T., Ö.N.D.; Eleştirel İnceleme – E.Ç.

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

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

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

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

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

**Author Contributions:** Concept – M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç.; Design - M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç.; Supervision - M.T., Ü.K., C.P., Ö.N.D., E.Ç.; Resources – M.T.; Materials – Ü.K.; Data Collection and/or Processing – C.P.; Analysis and/or Interpretation – M.T., Ü.K.; Literature Search – C.P., Ü.K.; Writing Manuscript – C.P., M.T., Ö.N.D.; Critical Review – E.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. Kurtgöz S, Kökten N, Tekin M. Assessment of nasal airway resistances and nasal mucociliary activities of patients with unilateral chronic otitis media by acoustic rhinometry and saccharin test. *Acta oto-laryngologica* 2014. 134, pp.898–903.
2. Goyal A, Singhi PP, Vashishth. Effect of mastoid drilling on hearing of the contralateral ear. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 952-6.
3. Ozdamar K, Kocak HE, Aydin S, Taskin U, Yucebas K, Oktay MF. Evaluation of inner ear damage by using otoacoustic emissions in patients who underwent mastoidectomy and tympanoplasty operations in early period. *Turkish Archiv Otorhinolaryngol* 2015; 53: 93-9.
4. Karatas E, Miman MC, Ozturan O, Erdem T, Kalcioğlu MT. Contralateral normal ear after mastoid surgery: evaluation by otoacoustic emissions (Mastoid Drilling and Hearing Loss). *ORL* 2007; 69: 18-24.
5. Curry DB, Bain JLLW, Yan J, Zhang LL, Yamaguchi M, Matloub HS, et al. Vibration injury damages arterial endothelial cells. *Muscle Nerve* 2002; 25: 527-34.
6. Yan JG, Matloub HS, Sanger JR, Zhang LL, Riley DA. Vibration-induced disruption of retrograde axoplasmic transport in peripheral nerve. *Muscle Nerve* 2005; 32: 521-6.
7. Zou J, Bretlau P, Pyykkö I, Starck J, Toppila E. Sensorineural hearing loss after vibration: an animal model for evaluating prevention and treatment of inner ear hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 143-8.
8. Mayer RF, Feldman RG. Observations on the nature of F wave in man. *Neurology (Minneapolis)* 1967; 17: 147-56.
9. Ahiron A, Sarova-Pinhas I. The value of F wave in Bell's palsy- A study of F wave response in the facial muscles. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol* 1984; 24: 99-106.
10. Dalchow CV, Hagemeyer KC, Muenscher A, Knecht R, Kameier F. Investigation of noise levels generated by otologic drills. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 505-10.
11. Helms J. Acoustic trauma from the bone cutting burr. *J Laryngol Otol* 1976; 90: 1143-9.
12. Urquhart AC, McIntosh WA, Bodenstien NP. Drill-generated sensorineural hearing loss following mastoid surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 689-92.
13. Nobrega JA, Pinheiro DS, Manzano GM, Kimura J. Various aspects of F-wave values in a healthy population. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2336-42.
14. Fisher MA. AAEM minimonograph 13 H reflex and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1223.
15. Wedekind C, Klug N. Facial F wave recording: a novel and effective technique for extra- and intraoperative diagnosis of facial nerve function in acoustic tumor disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 114-20.



# Bladder Dysfunction in Behçet's Disease

## Behçet Hastalığında Mesane Disfonksiyonu

Murat Dinçer<sup>1</sup>, Ömer Onur Çakır<sup>1</sup>, Onur Fikri<sup>2</sup>, Engin Kandıralı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Urology, University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Urology, Edirne Sultan 1.Murat State Hospital, Edirne, Turkey

**Cite this article as:** Dinçer M, Çakır ÖM, Fikri O, Kandıralı E. Bladder Dysfunction in Behçet's Disease. JAREM 2017; 7: 86-8.

### ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis usually seen in young adults, which affects both venous and arterial vessels of the vascular system. Its etiology is still unknown. The pathognomic symptoms are recurrent oral aphthae accompanied with at least two of these; positive pathergy test, skin lesions, recurrent genital ulcers and lesions in the eye. Urogenital involvement usually consists of genital ulcers, urethritis, epididymitis and recurrent cystitis. Bladder involvement is extremely rare and only several cases have been reported. The findings suggest that neurogenic bladder due to neuro-Behçet disease is characterized uro-dynamically by overactive detrusor in storage phase and detrusor sphincter dyssynergia in voiding phase. We aimed to present several aspects of bladder involvement of Behçet disease in this case report.

**Keywords:** Behçet, neurogenic bladder, overactive detrusor, anticholinergic

### ÖZ

Behçet Hastalığı, vasküler sistemin hem arteriyel hem de venöz damarlarını tutan, genellikle genç erişkinlerde görülen sistemik bir vaskülitir. Etiyolojisi halen bilinmemektedir. Patognomik belirtileri; rekürren oral aft ile birlikte pozitif paterji testi, deri lezyonları, rekürren genital ülserler ve göz lezyonlarından en az ikisinin varlığıdır. Ürogenital tutulum genellikle genital ülserler, üretrit, epididimit ve rekürren sistiti içerir. Mesane tutulumu oldukça nadirdir ve sadece birkaç vaka rapor edilmiştir. Ürodinamik olarak nöro Behçet hastalığında gelişen nörojenik mesane bulguları; depolama fazında aşırı aktif mesane ve boşaltım fazında detrusor sfinkter dissinerjisidir. Biz bu vaka sunumunda mesane tutulumunun bazı açılarını sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Behçet, nörojen mesane, aşırı aktif detrusor, antikolinergik

### INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis usually seen in young adults, which affects both venous and arterial vessels of the vascular system (1). Its etiology is still unknown (1). The pathognomic symptoms are recurrent oral aphthae accompanied with at least two of these; positive pathergy test, skin lesions, recurrent genital ulcers and lesions in the eye (2).

Urogenital involvement usually consists of genital ulcers, urethritis, epididymitis and recurrent cystitis. Bladder involvement is extremely rare and only several cases have been reported (3). The findings suggest that neurogenic bladder due to neuro-Behçet disease is characterized uro-dynamically by overactive detrusor in storage phase and detrusor sphincter dyssynergia in voiding phase (4). We aimed to present several aspects of bladder involvement of Behçet disease in this case report.

### CASE PRESENTATION

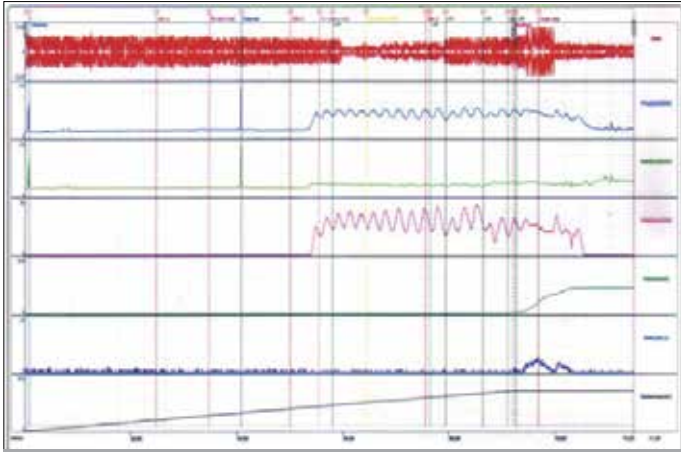
Informed consent document was written and signed by the patient. A 27 year-old man admitted to our institution with chief complaint of urinary incontinence and erectile dysfunction in September 2014. He had a history of Behçet's disease since April 2013. The patient was under systemic cyclophosphamide 200mg/day, azathioprine 100mg/day and prednisolone 10mg/day thera-

py since the date of initial diagnosis. During this period patient had severe urge incontinence symptoms. Solifenazine succinate 5 mg/day tablet was started as anticholinergic therapy and symptoms partially recovered. On July 2014, patient was catheterized because of urinary retention then catheter was taken after 24 hours and the patient had spontaneous micturition. Bladder capacity of 365cc and residual volume of 140 cc was reported by which urodynamic tests showed detrusor hyperreflexia (Figure 1). Patient was managed by clear intermittent catheterization (CIC) 6 times/day combined with oral solifenasin 5 mg/day regimen.

### DISCUSSION

Bladder involvement in BD is usually seen in young patients (3, 5). Although the most common symptoms are storage symptoms, urge incontinence may be seen as well (5, 6). Our, 27 year old male, patient's chief complaint was urge urinary incontinence. Additionally, acute urinary retention and voiding symptoms may also be seen (7). Acute urinary retention after anticholinergic therapy was also seen in our case. According to Nakagawa et al. (4) report of three cases; two of them had a complaint of urinary frequency and urinary incontinence while one of them had a complaint of urinary retention. There can be any abnormality in sphincter function although sphincter deficiency or detrusor sphincter dyssynergia have been reported (5, 8). Meatal





**Figure 1.** Urodynamic test determines Detrusor Hyperreflexia

ulceration, sterile urethritis or cystitis can be the main reasons of dysuria (9). Gross hematuria is considered as a very rare symptom (10). Bladder cancer has been reported concomitant with BD as well. It can be sporadically or as a result of cyclophosphamide treatment. Our patient was under systemic cyclophosphamide treatment; but there was no evidence of a bladder malignancy yet. Urethrovaginal and vesicovaginal fistulas can also be seen rarely with BD (10). Increased intravesical pressure may cause hydronephrosis or severe trabeculation of the bladder wall (3). Urodynamic tests may report detrusor hyperreflexia either sporadically or combined with impaired contractility, decreased bladder compliance or capacity, bladder hypersensitivity, hypo- or acontractile bladder and increased postvoid residual urine concomitant to the detrusor hyperreflexia (3, 5- 8, 10). In our case bladder capacity of 365cc and residual volume of 140 cc was reported by which urodynamic tests showed detrusor hyperreflexia.

Neurologic symptoms called as "Neuro-Behçet's Disease" has been reported in 5% to 10% of BD patients, and 5% of these patients had voiding symptoms (11).

Neurologic involvement usually affects the brain stem and can resemble multiple sclerosis, infection of central nervous system and stroke (5-7). Vasculitis inside the pontine micturition center can be the reason of high prevalence of urgency and frequency in BD patients (6). However ulceration or recurrent cystitis of the bladder may be seen as well.

Storage symptoms could be the result of direct involvement of bladder wall, neuro-Behçet's disease or combination of these two mechanisms (1).

A case whose bladder's pathology changed from areflexia to instability with impaired contractility was reported in a study by Porru and colleagues (7). Çetinel et al. (3) reported the incidence of bladder involvement in Behçet's Disease as 0.07% (n=8). The major findings were bladder wall trabeculation (5/8 cases) and bladder ulcer or hypervascularity in cystoscopy (2/8 cases), detrusor hyperactivity (7/8 cases) and low compliance of bladder (4/8 cases) according to that study (3). These findings suggest the main characteristics of neurogenic bladder due to Behçet's disease are detrusor hyperreflexia in the storage phase and detrusor-sphincter dyssynergia in the voiding phase. Voiding dysfunction

can be treated by clean intermittent catheterization where the storage symptoms have been usually managed by anticholinergic agents. As final treatment, our patient was under anticholinergic therapy combined with clear intermittent catheterization (CIC) 6 times/day. Besides this Saito and Miyagawa (12) also suggest that intravesical oxybutynin therapy combined with clear intermittent catheterization has a highly successful rate of detrusor hyperreflexia with fewer side effects, i.e., dry mouth, flushing and obstipation, than oral medication. Recently, intravesical botulinum toxin injection therapy is being used to manage detrusor hyperreflexia. Denys et al. (13) suggest that botulinum toxin injected into the detrusor muscle seems to be an efficient treatment of bladder hyperreflexia for 6 months in patients resistant to anticholinergic drugs. According to Neugart et al. (14) report of 16 cases with refractory detrusor hyperactivity treated with intravesical botulinum-A-toxin injections; the urodynamic parameters of the bladder were improved clearly in all patients, subjective satisfaction was reached in 72.7% with no severe side effects. In addition, augmentation cystoplasty can be a final solution if needed in very rare situations. For example Theodorou et al. (15) reported their case which they had performed clam-type augmentation cystoplasty using sigmoid colon to avoid lower urinary tract symptoms and incontinence. After four years postoperatively; the patient was reported to be dry, and asymptomatic with the combination of clear intermittent catheterization.

## CONCLUSION

Voiding dysfunction in BD patients may be the reason of bladder involvement. Urodynamic tests should be considered in these patients in order to classify the type of voiding dysfunction.

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

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

**Author Contributions:** Concept – M.D.; Design – M.D.; Supervision – M.D., Ö.O.Ç., O.F.; Resources – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Materials – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Data Collection and/or Processing – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Analysis and/or Interpretation – M.D., E.K.; Literature Search – M.D., Ö.O.Ç., O.F.; Writing Manuscript – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Critical Review – M.D., O.F.; Other – M.D., O.F.

**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 çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.D.; Tasarım – M.D.; Denetleme – M.D., Ö.O.Ç., O.F.; Kaynaklar – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Malzemeler – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Analiz ve/veya Yorum – M.D., E.K.; Literatür Taraması – M.D., Ö.O.Ç., O.F.; Yazıyı Yazan – M.D., Ö.O.Ç., E.K.; Eleştirel İnceleme – M.D., O.F.; Diğer – M.D., O.F.

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

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

## REFERENCES

1. Alizadeh F, Khorrami MH, Izadpanahi MH, Nouri-Mahdavi K, Sichani MM. Bladder Involvement in Behçet's Disease. *Urology Journal* 2012; 9: 347-50.
2. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38-42.
3. Cetinel B, Akpınar H, Tufek I, Uygun N, Solok V, Yazici H. Bladder involvement in Behçet's syndrome. *J Urol* 1999; 161: 52-6.
4. Nakagawa H, Namima T, Aizawa M, Uchi K, Orikasa S. Three cases of neurogenic bladder due to Neuro-Behçet disease. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1994; 85: 1399-402.
5. Erdogru T, Kocak T, Serdaroglu P, Kadioglu A, Tellaloglu S. Evaluation and therapeutic approaches of voiding and erectile dysfunction in neurological Behçet's syndrome. *J Urol* 1999; 162: 147-53.
6. Karandreas N, Tsigoulis G, Zambelis T, Kokotis P, Rapidi A, Petropoulou K, et al. Urinary frequency in a case of Neuro-Behçet disease involving the brainstem - clinical, electrophysiological and urodynamic features. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 806-10.
7. Porru D, Pau AC, Scarpa RM, Scarpa RM, Zanolla L, Cao A, et al. Behçet's disease and the neuropathic bladder: urodynamic features: case report and a literature review. *Spinal Cord* 1996; 34: 305-7.
8. Sakakibara R, Hattori T, Boku K, Uchiyama T, Yamanishi T. Micturitional disturbance in neuro-Behçet's syndrome. *Auton Neurosci* 2000; 83: 86-9.
9. Kirkali Z, Yigitbasi O, Sasmaz R. Urological aspects of Behçet's disease. *Br J Urol* 1991; 67: 638-9.
10. Cetinel B, Obek C, Solok V, Yaycioglu O, Yazici H. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology* 1998; 52: 863-5.
11. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823-33.
12. Saito M, Miyagawa I. Bladder dysfunction due to Behçet's Disease. *Urol Int* 2000; 65: 40-2.
13. Denys P, Even-Schneider A, Thiry Escudie I, Ben Smail D, Ayoub N, Chartier-Castler E. Efficacy of botulinum toxin A for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Ann Readapt Med Phys* 2003; 46: 326-8.
14. Neugart F, Groh R, Götz T, Horsch R. Injections of botulinum toxin a into the detrusor vesicae for treatment of refractory detrusor hyperactivity in non-neurological patients. *Aktuelle Urol* 2006; 37: 212-7.
15. Theodorou C, Floratos D, Hatzinicolaou P, Vaiopoulos G. Neurogenic bladder dysfunction due to Behçet's disease. *Int J Urol* 1999; 6: 423-5.





# Incomplete Bladder Duplication in an Asymptomatic Pregnant Female

Asemptomatik Gebe Bir Kadında İnkompset Mesane Duplikasyonu

Erdal Alkan<sup>1</sup>, Miraç Turan<sup>1</sup>, Altuğ Semiz<sup>2</sup>, Mevlana Derya Balbay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Şişli Memorial Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Şişli Memorial Hospital, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Alkan E, Turan M, Semiz A, Balbay MD. Incomplete Bladder Duplication in an Asymptomatic Pregnant Female. JAREM 2017; 7: 89-91.

## ABSTRACT

Bladder duplication is a very rare congenital malformation of the urinary system, which is classified as complete or incomplete. This malformation is usually associated with other anomalies, which may be urogenital or nonurogenital. We present a case of incomplete sagittal bladder duplication in an asymptomatic adult female who became pregnant and delivered a healthy baby.

**Keywords:** Bladder, female, pregnancy, bladder duplication

## ÖZ

Mesane duplikasyonu üriner sistemin nadir görülen konjenital malformasyonlarından biri olup komplet ve inkompset olarak sınıflandırılır. Bu malformasyon genellikle ürolojik ve non-ürolojik olabilen diğer anomalilerle birlikte bulunur. İnkompset sagittal mesane duplikasyonu olan ve hamile kalarak sağlıklı bir çocuk doğuran asemptomatik erişkin bir kadın olgusunu sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** Mesane, kadın, gebelik, mesane duplikasyonu

## INTRODUCTION

Incomplete bladder duplication (BD) is an extremely rare congenital abnormality of the urinary system and is usually associated with other genitourinary anomalies (1, 2). We present a case of incomplete sagittal BD in an asymptomatic adult female who became pregnant and delivered a healthy baby.

## CASE PRESENTATION

A 31-year-old female who wanted to have a baby was admitted to the gynecology clinic. She was referred to the urology department due to a suspected bladder abnormality during routine gynecological examination. The patient had no lower urinary symptom. On physical examination, a single urethral meatus was detected. Urinary ultrasound showed two hypoechogenic structures, which communicated with each other in the pelvis. Cystoscopy was performed, which showed a single urethra. However, there was a sagittal ledge of tissue connecting the anterior and posterior walls of the bladder approximately 2 cm from the bladder neck, dividing the bladder cavity into right and left parts. The ureteral orifices were in their normal positions on either side. Voiding cysto-urethrography confirmed the presence of these two communicating structures (right and left parts), which lied adjacent to each other in the sagittal plane. Cystogram showed no vesicoureteral reflux, but congenital diastasis of the pubic symphysis was detected in voiding cysto-urethrography (Figure 1). To further

delineate the nature of the bladder, magnetic resonance imagine (MRI) of the abdomen and pelvis was performed, and it was observed that the bladder was separated into two parts by a sagittal muscular septum (Figure 2a, b). Written informed consent was obtained from patient who participated in this case. The patient has been followed up without any symptom for 4 years, during which she has delivered a healthy baby after getting pregnant with assisted reproductive technology.

## DISCUSSION

Bladder duplication is a rare congenital malformation of the urinary system, which was classified as complete or incomplete by Abrahamson in 1961 (3). Complete duplication is defined as the presence of two bladders and two separate urethras, whereas incomplete duplication is defined as the presence of two bladders and one common urethra. Based on the axis of the septum, BD is also classified as sagittal or coronal. Two bladders lie side by side and are separated by a fibromuscular wall in sagittal duplication, in which each bladder receives the ureter of the ipsilateral kidney. Conversely, two bladders lie one behind the other and are separated by a fibromuscular wall that runs obliquely in a posterosuperior to anteroinferior plane in coronal duplication, in which there are two separated urethras (3, 4). Although the exact etiology of BD is unknown, a few hypotheses have been proposed by Abrahamson (3, 4).

This study was presented in 11<sup>th</sup> National Endourology Congress in Turkey (23-26 April, 2015, Antalya, Turkey).  
Bu çalışma 11. Ulusal Endoüroloji Kongresi'nde sunulmuştur (23-26 Nisan 2015, Antalya, Türkiye).



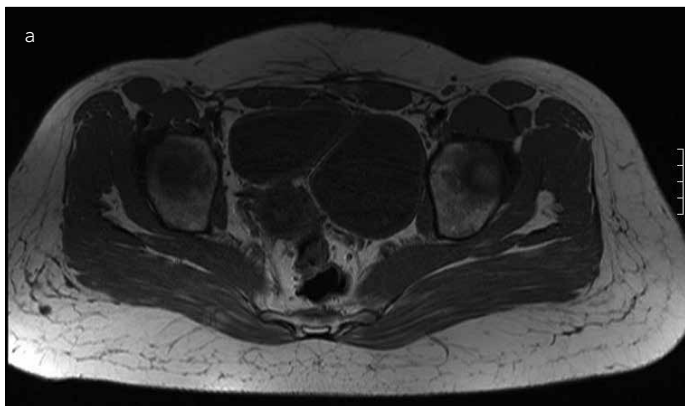
Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Erdal Alkan  
E-mail: eralkan@hotmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 04.11.2015 Accepted Date / Kabul Tarihi: 01.01.2016  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine  
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2017.981



**Figure 1.** Voiding cysto-urethrography showing incomplete bladder duplication



**Figure 2. a, b.** MRI appearance of incomplete sagittal bladder duplication on a transverse plane (a), MRI appearance of incomplete sagittal bladder duplication on a coronal plane (b)

Lower urinary system abnormalities are usually diagnosed either at birth or during childhood when US examination, for any reason, is performed into the urologically asymptomatic patient or when causes of urinary tract infections are evaluated. However, there are two cases with BD that remained asymptomatic for more than 5 decades in the English literature (5, 6). Our patient was relatively older at the time of diagnosis since she had no symptoms related to BD.

Bladder duplication is usually associated with other anomalies, which may be urogenital or nonurogenital. Complete or partial duplication of the urethra, diphallus, bifid scrotum, duplication of the glands, congenital urethral valves, unilateral renal dysplasia, unilateral gonadal agenesis, duplication of the vagina, and various fistula formations between the urethra, vagina, and rectum are the most detected urogenital malformations associated with BD (1, 2, 4-7). Associated nonurogenital congenital anomalies include duplication of the lower gastrointestinal tract, spina bifida, duplication of the spine, meningocele, meningomyelocele, diastasis of the pubic symphysis, anorectal atresia, and imperforate anus (2, 4-6). Our patient had congenital diastasis of the pubic symphysis, which was asymptomatic, as well.

The treatment should be individualized (8). Incomplete duplications may not require surgical interventions if the patient remains asymptomatic (2, 6). There are two main goals of treatment in an asymptomatic patient with incomplete BD: renal preservation and prevention of urinary infections (2, 9). Because our patient remained asymptomatic until 31 years of age, surgical intervention was not planned. She has successfully conceived with assisted reproductive technology and uneventfully delivered at the term. To our knowledge, this is the first case of a patient with BD who conceived and delivered without any abnormality in the English literature.

## CONCLUSION

Incomplete BD may be without any resultant vesico-ureteral reflux or voiding dysfunction. In addition, conception is not compromised when the genital tract and hormonal status are normal. Female patients with BD may become pregnant and may eventually have a healthy baby.

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

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

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

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – E.A., M.T., A.S., M.D.B.; Tasarım – E.A., M.T., A.S., M.D.B.; Denetleme – E.A., M.t., A.S., M.D.B.; Kaynaklar – M.T., A.S.; Mal-

zemeler - T.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.A., M.T., A.S.; Analiz ve/veya Yorum – E.A., M.D.B.; Literatür Taraması – M.T., A.S.; Yazıyı Yazan – E.A., A.S.; Eleştirel İnceleme – M.D.B.

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

**Finansal Destek:** The authors declared that this study has received no financial support.

## REFERENCES

1. Metzger R, Schuster T, Stehr M, Pfluger T, Dietz HG. Incomplete duplication of the bladder. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 203-5.
2. Awasthi NK, Goel H, Mahapatra R, Pal D. Incomplete bladder duplication with multiple congenital anomalies: A rare presentation. *Urol Ann* 2015; 7: 88-90.
3. Abrahamson J. Double bladder and related anomalies: Clinical and embryological aspects and a case report. *Br J Urol* 1961; 33: 195-8.
4. Gajbhiye V, Nath S, Ghosh P, Chatterjee A, Haldar D, Das SK. Complete duplication of the urinary bladder: An extremely rare congenital anomaly. *Urol Ann* 2015; 7: 91-3.
5. Karpathakis N, Vasileiou G, Fasoulakis K, Heretis I. First case of complete bladder duplication in the coronal plane with concomitant duplication of the urethra in an adult male. *Case Rep Urol* 2013; 2013: 638125.
6. Taneja R, Singh DV. Incomplete transverse vesical septum: An unusual congenital anomaly. *Indian J Urol* 2012; 28: 193-5.
7. Ciftci AO, Senocak ME, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Complete duplication of the bladder and urethra: A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1605-6.
8. Mirshemirani AR, Sadeghyian N, Mohajerzadeh L, Molayee H, Ghafari P. Diphallus: Report on six cases and review of the literature. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 353-7.
9. Coker AM, Allshouse MJ, Koyle MA. Complete duplication of bladder and urethra in a sagittal plane in a male infant: case report and literature review. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 255-9.



# Aşırı Doz Siklopentolat Oftalmik Solüsyon Uygulamasına Bağlı Pediyatrik İntoksikasyon Olgusu

A Case of Pediatric Intoxication Due to Overdose Cyclopentolate Ophthalmic Solution Application

Canan Ünlü, Betül Şen, Sibel Devrim, İbrahim Öztürk, Esin Öner, Yağmur Üstün, Melek Güra Çelik

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Ünlü C, Şen B, Devrim S, Öztürk İ, Öner E, Üstün Y, et al. A Case of Pediatric Intoxication Due to Overdose Cyclopentolate Ophthalmic Solution Application. JAREM 2017; 7: 92-4.

## ÖZ

Siklopentolat oftalmologlar tarafından tanı ve preoperatif değerlendirme için sıklıkla kullanılan topikal midriyatik ve sikloplejik bir ilaçtır. Bu olguda göz dibi muayenesi için yüksek doz siklopentolat kullanımına bağlı gelişen deliryum olgusunu sunmayı amaçladık. Göz hastalıkları polikliniğinde, yandaş hastalığı olmayan 6 yaşında erkek hastada siklopentolat kullanılmıştır. Ancak hastanın iki gözüne 15 dakika ara ile 3 kez 3'er damla siklopentolat uygulanmıştır. Uygulamayı takiben hastada anlamsız konuşma, midriyazis ve ağızda kuruluk gelişmiş ve acil serviste antikolinergik sendrom olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle hasta yoğun bakıma kabul edildi ve pupiller dilate ve pupil ışık refleksi negatif bulundu. Sistemik fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Konuşma hızında ve motor aktivitede artış, dikkat eksikliği ve görsel halüsinasyonlar mevcuttu. Hasta yüz maskesi ile oksijenize edildi. 3 saat sonra konuşma ve davranışsal işlevlerde düzelme görüldü. 5 saat sonra remisyon gözlenen hasta, bir gün sonra taburcu edildi. Siklopentolatın ciddi sistemik yan etkilerinden dolayı intoksikasyonu önlemek için sağlık çalışanı tarafından uygulanması gerektiğini vurgulamak istedik.

**Anahtar Sözcükler:** Siklopentolat, intoksikasyon, deliryum, aşırı doz

## ABSTRACT

Cyclopentolate is a frequently used topical mydriatic and cycloplegic drug by ophthalmologists for diagnosing and preoperatively evaluating the patients. We aimed to report a case of delirium due to high dose cyclopentolate application for an ophthalmologic examination. Cyclopentolate drops were used in a 6 years old male patient without any co-existing disease for an examination at the ophthalmology polyclinic. However, it was applied 3-three times as 3 drops with 15 minutes intervals on his two eyes by his mother. After the application he experienced nonsensical speech, mydriasis, and mouth dryness appeared and he was evaluated as having anticholinergic syndrome in the emergency department. For this reason, he was admitted to the intensive care unit, and dilated pupils and a negative pupillary light reflex were detected. Systemic physical examination results were evaluated as normal. There was an increase in the speech rate and motor activity, and distractibility and visual hallucinations were present. He was oxygenated by using a face mask. An improvement was seen at his speech and behavioral functions after 3 hours. And he was discharged after 5 hours with remission. We aimed to emphasize that cyclopentolate might be applied carefully by health care providers for the prevention of intoxication because of the serious systemic adverse effects which can cause intoxication.

**Keywords:** Cyclopentolate, intoxication, delirium, overdose

## GİRİŞ

Siklopentolat hidroklorür oftalmik damla, göz muayenesi öncesinde göz hastalıkları kliniği tarafından sıklıkla uygulanan bir ilaçtır. Refraksiyon muayenesi öncesinde, fundus incelemesinde ve gözün enflamatuvar hastalıklarda sikloplejik ve midriyatik etkisi bulunan bir damlanın kullanımına gerek duyulmaktadır (1). Bu amaçla genellikle tercih edilen, midriyatik ve sikloplejik etkiye sahip olan ve lokal olarak kullanılan siklopentolatın, siklopleji etkisi uygulamayı takiben 30-60 dakika sonra görülmeye başlamakta ve 24 saate kadar devam etmektedir (2). Siklopentolat damlaya bağlı gelişen sistemik yan etkiler nedeni ile daha düşük konsantrasyonlu olan formu kullanıma girmiştir (3). İrisin sfinkter kasının kolinerjik inervasyonuna cevabını önleyip pupil dilatasyonuna ve akomodasyon sağlayan siliyer kasın kolinerjik stimülasyonunu en-

gelleyip sikloplejiye neden olmaktadır (4). Etkisi atropin ve skopolamininden daha hızlı başlamakta ve daha hızlı sonlanmaktadır (4).

Ülkemizde siklopentolat, ticari şekli siklopentolat hidroklorid %1'lik solüsyon olarak satılmaktadır (5). Siklopentolatın, özellikle pediyatrik hasta popülasyonunda, %0,5'ten daha yoğun solüsyonlarının kullanılması durumunda sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (5). Bu olguda pediyatrik bir hastada siklopentolat damla uygulanması sonrası gelişen intoksikasyon tablosunu incelemeyi amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Sistemik ek bir hastalığı bulunmayan 6 yaşında erkek hasta, göz muayenesi için hastanemiz göz hastalıkları polikliniğine getirilmiş. Muayene amaçlı olarak siklopentolat göz damlası (Siklople-

Bu çalışma 20. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumu'nda sunulmuştur, 8-9 Mayıs 2015, İstanbul, Türkiye.  
This study was presented at the 20<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care, 8-9 May, İstanbul, Turkey.



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: İbrahim Öztürk  
E-posta: droztruk28@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 23.12.2015 Kabul Tarihi / Accepted Date: 22.03.2016  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine  
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2016.1011

jin damla %1, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) damlatılması sonrasında muayenesinin yapılacağı hastanın annesine bildirilerek kendisinden damlatma işlemini yapması istenmiş ve her iki göze üç kez üçer damla 15 dakika ara ile hastanın annesi tarafından damlatılmıştır. Ancak annesi tarafından yanlış anlaşılacak birer damla yerine üçer damla damlatılmıştır. İlacın uygulanmasını takiben anlamsız konuşma gözlenmesi nedeni ile acil servise getirilen hastada ağız kuruluğu ve midriyazis tespit edilmiş. Vital bulguları monitorize edilip; acil serviste antikolinerjik sendrom olarak değerlendirilen hasta, yakın gözlem amacı ile anne ve babasından onam alınarak yoğun bakım ünitemize kabul edilmiştir.

Yoğun bakıma giriş muayenesinde pupiller dilate ve ışık refleksi negatif olarak değerlendirilen hastada ek nörolojik bulgu saptanmadı. Yapılan sistemik fizik muayenesinde solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem ve vital bulguları normal idi. Anlamsız ve artmış konuşma hızı ile motor aktivite, dikkat dağınıklığı ve görsel halüsinasyonlar tespit edildi. Ancak iştisel, koku ya da taktik halüsinasyon gözlenmedi. Affektif uygunsuzluk bulunan hastanın düşünce içeriği normal, düşünce akışında hızlanma ve çözükleme çabaları mevcuttu.

Ajitasyonu bulunmayan hastanın yapılan laboratuvar tetkikleri sonuçları normal idi. Yüz maskesi ile oksijenize edilen hastada konuşma ve davranış fonksiyonları üç saat sonra normale döndü. Herhangi bir tedavi uygulanmadan, yaklaşık beş saat sonra iyileşme gözlenen hasta 24 saat sonra normal fizik muayene ve psikolojik bulgular ile onam alınarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Başka alta yatan bir hastalığı olmayan, gözlerde kayma şikayeti ile göz polikliniğine gelen ve yanlışlıkla hasta yakını tarafından aşırı doz (üç kez birer damla yerine yanlışlıkla üç kez üçer damla damlatılmış) siklopentolat hidroklorür uygulanan altı yaşında erkek hastada topikal ilaç uygulanmasına bağlı sistemik toksisite gözlenmiştir. Hastada midriyazis, anlamsız konuşma, artmış motor aktivite ve dikkat dağınıklığı dışında nörolojik bir bulgu saptanmamıştır.

Siklopentolatın oküler (göziçi basınç artışı, lakrimal kanal blokajı, kornea hasarı, bulanık görme) ve sistemik (hipertansiyon, taşikardi, aritmi, titreme, halüsinasyon, konfüzyon, ajitasyon, agresif davranışlar, dezoryantasyon, anlamsız konuşma ve davranışlar) olmak üzere iki tip yan etkisi bulunmaktadır (5). Pedyatrik olgularda akut toksik psikoz çok nadir görülmesine karşılık davranış bozukluklarının kesin sıklığı bilinmemektedir (6).

Siklopentolata bağlı sistemik yan etkilerinin görülme insidansının sadece doza bağımlı olduğunu söylemek zordur (7). Ancak yüksek konsantrasyon ve dozlarda siklopentolatın yan etki gösterme riski daha fazla artmaktadır. Siklopentolatın %2'lik solüsyonlarının kullanıldığı döneme ait eski bir araştırmada, 66 yetişkin hastanın 10'unda (%15,1) ilaca bağlı sistemik yan etkiler izlenmiştir. Bu nedenle %2'lik solüsyonların kullanımı kısıtlanmıştır. Güncel bir prospektif randomize kontrollü araştırma, 3,5-20 yaş arasındaki hastalarda %1'lik siklopentolat solüsyonunun yeterli etki gösterdiğini ve yan etki sıklığının daha az olduğunu bulmuştur (8). Diğer yandan %1'lik solüsyon uygulanmış olmasına rağmen gelişen akut psikotik reaksiyon

olgusunda araştırmacılar yapılan kimyasal analiz sonucunda uygulanan siklopentolatın %1 değil %1,31'lik konsantrasyonda olduğunu tespit etmiştir (9). Bununla birlikte sistemik yan etkiler, eş zamanlı bir hastalığı bulunmayan ve uygun konsantrasyon ya da dozda kullanılan hastalarda da gelişebilmektedir (1, 5).

Siklopentolata bağlı oluşan yan etkiler oküler ve parasempatolitik etkilerin dışında aşırı duyarlılık reaksiyonu ve akut solunum sıkıntısına da neden olabilmektedir (10, 11). Topikal ilaç uygulaması lokal ilaç uygulama şekli olarak sınıflandırılmasına rağmen, özellikle göz damlalarının konjunktiva yoluyla sistemik dolaşıma katılabileceği unutulmamalıdır (12). Hatta ilacın emiliminin sistemik uygulamada olduğu kadar yüksek bir orana ulaşabileceğine özellikle dikkat edilmelidir. Bu nedenle yanlışlıkla aşırı doz uygulanmamasına dikkat edilmelidir.

## SONUÇ

Siklopentolatın sistemik yan etkilerinin, nadir görülmesine karşın, özellikle %0,5'lik konsantrasyondan daha yüksek doz ve konsantrasyonlarda oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle özellikle pediyatrik olgulara ilaçlar, acil müdahalenin mümkün olduğu ortamlarda verilmelidir. Ayrıca olası bir yanlış uygulamayı önlemek için, ilaç sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – C.Ü., B.Ş., S.D., İ.Ö.; Tasarım – İ.Ö., E.Ö., Y.Ü.; Denetleme – M.G.Ç., S.D.; Kaynaklar – C.Ü., B.Ş., S.D., İ.Ö., E.Ö., Y.Ü., M.G.Ç.; Malzemeler – E.Ö., Y.Ü. Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – C.Ü., B.Ş., İ.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – B.Ş., İ.Ö., S.D.; Literatür Taraması – İ.Ö., S.D.; Yazıyı Yazan – İ.Ö., C.Ü.; Eleştirel İnceleme – M.G.Ç.

**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 patients' parents who participated in this study.

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

**Author Contributions:** Concept – C.Ü., B.Ş., S.D., İ.Ö.; Design – İ.Ö., E.Ö., Y.Ü.; Supervision – M.G.Ç., S.D.; Resources – C.Ü., B.Ş., S.D., İ.Ö., E.Ö., Y.Ü., M.G.Ç.; Materials – E.Ö., Y.Ü.; Data Collection and/or Processing – C.Ü., B.Ş., İ.Ö.; Analysis and/or Interpretation – B.Ş., İ.Ö., S.D.; Literature Search – İ.Ö., S.D.; Writing Manuscript – İ.Ö., C.Ü.; Critical Review – M.G.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. Kara S, Gencer B, Ekim YÖ, Arıkan S. Bir Yetişkinde Siklopentolat Damla Kullanımı Sonrası Gelişen Akut Deliryum. Int J Clin Res 2013; 1: 76-8.
2. Lovasik JV. Pharmacokinetics of topically applied cyclopentolate HCl and tropicamide. Am J Optom Physiol Opt 1986; 63: 787-803.

3. Awan KJ. Adverse systemic reactions of topical cyclopentolate hydrochloride. *Ann Ophthalmol* 1976; 8: 695-8.
4. Gordon DM, Ehrenberg MH. Cyclopentolate hydrochloride: a new mydriatic and cycloplegic agent: a pharmacologic and clinical evaluation. *Am J Ophthalmol* 1954; 38: 831-8.
5. Ağın H, Gerçek H, Kutlu A, Gülez N, Atlıhan F. Topikal siklopentolat kullanımına bağlı gelişen deliryum tablosu: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 39-42.
6. Sikloplejin ürün monografi. Available from: [http://www.abdiibrahim.com.tr/product-files/file/20130419-sikloplejin-damla-kubpdf\\_24589/view.aspx](http://www.abdiibrahim.com.tr/product-files/file/20130419-sikloplejin-damla-kubpdf_24589/view.aspx). (07.12.2015'te ulaşılmıştır).
7. Awan KJ. Adverse systemic reactions of topical cyclopentolate hydrochloride. *Ann Ophthalmol* 1976; 8: 695-8.
8. Bagheri A, Givrad S, Yazdani S, Reza Mohebbi M. Optimal dosage of cyclopentolate 1% for complete cycloplegia: a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 294-300.
9. Huismans H. Intoxikationspsychose nach Cyclopentolat-HCl (Zyklo-lat). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979; 175: 100-2.
10. Jones LW, Hodes DT. Possible allergic reactions to cyclopentolate hydrochloride: case reports with literature review of uses and adverse reactions. *Ophthalmic Physiol Opt* 1991; 11: 16-21.
11. Derinoz O, Emeksiz HC. Use of physostigmine for cyclopentolate overdose in an infant. *Pediatrics* 2012; 130: e703-5.
12. Pooniya V, Pandey N. Systemic toxicity of topical cyclopentolate eyedrops in a child. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1391-2.



# Anaphylaxis Development after Intravenous Injection of Cow's Milk

## İnek Sütünün İntravenöz Enjeksiyonu Sonrası Gelişen Anafilaksi

Bahri Elmas<sup>1</sup>, Öner Özdemir<sup>2</sup>, Dilek Bingöl Aydın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Allergy-Immunology, Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Cite this article as: Elmas B, Özdemir Ö, Bingöl Aydın D. Anaphylaxis Development after Intravenous Injection of Cow's Milk. JAREM 2017; 7: 95-8.

### ABSTRACT

Although rare, intravenous injection of foreign substances during childhood can cause fatal complications. Most of the cases reported in the literature are accidental intravenous administrations of enteral feeding formulas. To the best of our knowledge, this is the first case of intravenous injection of cow's milk. In this report, we discuss the clinical presentation and treatment of a 17-year-old nursing student who injected pasteurized homogenized cow's milk into herself due to curiosity. The girl presented to our emergency department after this injection. During admission, she presented with angioedema, gastrointestinal symptoms, dyspnea, and tachycardia associated with resistant hypotension. She, then, developed leukocytosis and elevated D-dimer levels, as determined in the laboratory. The patient was diagnosed as having anaphylaxis with clinical presentation and cow's milk-specific IgE positivity, based on laboratory findings. The patient was initially treated with adrenaline, corticosteroids, and antihistamines. Inotropes including catecholamines and wide-spectrum antibiotics were added into the therapy for resistant hypotension and sepsis prophylaxis. Low-molecular-weight heparin treatment was given for the elevated D-dimer levels and prevention of embolic events. With these therapeutic interventions, there were no signs of sepsis, thrombosis, embolus, and multi-organ failure. The patient was discharged without any neurological complications or sequelae on the 6th day of hospital admission. Although sepsis and septic shock development is usually expected after the injection of foreign substances such as in this case, interestingly, there was an anaphylactic reaction caused by the patient's subclinical cow's milk allergy.

**Keywords:** Anaphylaxis, cow's milk, allergy

### Öz

Çocuklukta nadir olmasına rağmen, yabancı cisimlerin damar içinden verilmesi ölümcül komplikasyonlara yol açabilir. Literatürde bildirilen çoğu olgu enteral beslenme formüllerinin kazayla damar içinden verilmesi sonucudur. Bildiğimiz kadarıyla, olgumuz inek sütünün damar içinden yapıldığı ilk vakadır. Bu olgu sunumunda, 17 yaşında kız hemşirelik öğrencisinin, sonucunu merak etmesi nedeni ile kendisine intravenöz pastörize ve homojenize inek sütü enjekte etmesi sonrasında gelişen klinik tablo ve tedavisini tartışmaktayız. 17 yaşında kız inek sütünü damardan kendine enjekte etmesi sonrasında acil birimimize getirildi. Yatışında; anjiödem, gastrointestinal şikâyetler, dispne, taşikardi ve beraberinde dirençli tansiyon düşüklüğü mevcuttu. Daha sonra laboratuvar bulgularında, lökositoz ve D-dimer yüksekliği gelişti. Hastamızın klinik görünümü ve laboratuvar bulgularında inek sütü spesifik IgE pozitifliği ile anafilaksi geçirdiği teşhis edildi. Olgumuza başlangıçta adrenalin, kortikosteroid ve antihistaminik tedavisi uygulanmıştır. Katekolamin dâhil inotrop ilaçlar ve geniş spektrumlu antibiyotikler dirençli tansiyon düşüklüğü ve sepsis profilaksisi için tedaviye eklendi. Yüksek D-dimer düzeyi ve embolik olayların önlenmesi için, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi verildi. Tedaviye yönelik girişimler sonrasında, sepsis, tromboz, emboli ve multi-organ yetmezliğine ait belirtiler gelişmedi. Hastaneye yatışının altıncı gününde, olgu nörolojik komplikasyonsuz ve sekelsiz olarak taburcu edildi. Bu tür bir girişim sonrası normalde sepsis ve septik şok gibi bir tablonun gelişmesi beklenirken, hastamızda daha önceden mevcut olan ancak fark edilmeyen, hafif inek sütü duyarlılığına bağlı anafilaksi tablosunun gelişmesi şaşırtıcı olmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Anafilaksi, inek sütü, allerji

### INTRODUCTION

Intravenous injection of foreign substances in childhood is performed mostly by a caregiver or healthcare worker. Most of the cases reported in the literature are erroneous accidental intravenous administration of enteral feeding formula and maternal breast milk (Table 1) (1, 2). Although rare, intravenous injection of formulas in childhood can cause fatal complications (1-3).

To the best of our knowledge, intravenous injection of cow's milk with the intention to commit suicide or due to curiosity has not been reported earlier in the literature (Table 1). In this report, we discuss the clinical presentation and treatment of a 17-year-old female nursing student who injected pasteurized homogenized cow's milk into herself owing to curiosity.

*Bu çalışma 11. Uludağ Pediatri Kış Kongresi'nde sunulmuştur, 15-18 Mart 2015, Bursa, Türkiye.*

*This study was presented in the 11th Uludağ Pediatrics Winter Congress, 15-18 March 2015, Bursa, Turkey.*

*This study was presented in the Annals of Allergy Asthma & Immunology Volume: 115 Issue: 5 Supplement: 5 Pages: A44-A44 Meeting Abstract: P17 Published: November 2015.*

*Bu çalışma Annals of Allergy Asthma Immunology kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.*

*Bu çalışma 10. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi'nde sunulmuştur, 16 - 19 Nisan 2015, Sakarya, Türkiye.*

*This study was presented in the 10th National Congress of Child Allergy and Asthma, 16-19 April 2015, Sakarya, Turkey.*

*This study was presented in the MOJ Immunology Proceedings, MOJ Immunol 3(2): 00079. DOI: 10.15406/moji.2016.03.00079*

*Bu çalışma MOJ Immunology Kitapçığında özet bildiri olarak yayınlanmıştır.*



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

Received Date / Geliş Tarihi: 14.01.2016 Accepted Date / Kabul Tarihi: 06.04.2016  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1045

**Table 1. Different cases related to intravenous injection of foreign substances reported in the literature**

Features	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age	10-day-old	6-week-old	60-year-old	50-year-old	5-day-old	17-year-old
Gender	Female	Male	Female	Male	Male	Female
Substance	MCT formula	Breast Milk	Enteral Feeds	Enteral Feeds	Breast Milk	Cow's Milk
Amount of Substance	4 mL	5 mL	25 mL	100 mL	10 mL	5 mL
Complete Blood Count	Mild transient thrombocytopenia	Normal	Leukocytosis	Leukocytosis	Leukocytosis, thrombocytopenia	Leukocytosis
Blood Culture	Negative	Negative	Klebsiella spp, Enterococcus spp.	Klebsiella spp	Group , Streptococcus Staphylococcus Epidermidis	Negative
Substance Culture	Negative	Negative	N/A	Klebsiella spp	Group G Streptococcus, Anaerobes	Negative
Vital Signs	N/A	SpO <sub>2</sub> ↓,HR↑RR↑ R↑	SpO <sub>2</sub> ↓,HR↑RR↑BP↓ Fever+	SpO <sub>2</sub> ↓,HR↑RR↑BP↓ Fever+	N/A	HR↑RR↑BP↓ Fever+
Sign of Embolism	Superficial thrombophlebitis, trombosis of greater saphenous vein	No	No	No	No	No
Organ Failure	Brain	No	Pulmonary Oedema	Respiratory Failure	Respiratory Failure	Angioedema
Antibiotics	Vancomycin, Imipenem	Ampicillin	Piperacillin-Tazobactam	Antibiotics	Broad-spectrum antibiotics	Meropenem, Vancomycin
Inotrops, Vasopressors	No need	No need	Noradrenalin, Vasopressin, Dobutamine	Dopamine, Norepinephrine	No need	Dopamine, Adrenaline
Other treatments	O <sub>2</sub> , IV fluid, LMWH	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> , IV fluid, LMWH, hydrocortisone, furosemide, Pheniramine, Pethidine, Promethazine	Mechanical Ventilation, IV fluid, plasmapheresis	Mechanical Ventilation	O <sub>2</sub> , IV fluid, LMWH, pheniramine, prednisolone
Neurological Outcome	Leukomalacia	Good	Good	Good	Good	Good
Reference	3	1	5	16	7	Our Case

MCT: medium-chain triglycerides; BP: blood pressure; HR: heart rate; LMWH: low molecular weight heparin; N/A: not available; RR: respiratory rate; SpO<sub>2</sub>: oxygen saturation

## CASE PRESENTATION

A 17-year-old female patient presented to our emergency department with a history of intravenously injecting 5 ml of pasteurized homogenized cow's milk into herself because of curiosity 2 h prior to presentation. She reported that seconds after injection, she experienced dizziness and swelling of lips, eyes, face, and hands, followed by palpitation, cyanosis of lips and face, shivering, dyspnea, and abdominal pain within minutes. Approximately 40 min after injection, she was first brought to the emergency service of a state hospital with complaints of vomiting, angioedema, and persistent hypotension (80/50 mmHg at home and the ambulance). In the

emergency room of this state hospital, 1 mg adrenaline (0.5 mg × 2 doses from 1/1000), 8 mg dexamethasone (1 ampul), and 45.5 mg pheniramine (1 ampul) were given intravenously due to the suspicion of anaphylaxis and referred to our research/training hospital. When she and her family were questioned, there was nothing significant in her past medical and family histories.

On arrival to our emergency department, the physical examination revealed a conscious, alert, and oriented patient with a body temperature of 38 °C. The initial blood pressure was 108/35 mmHg (109/50 mmHg: systolic and diastolic blood pressure at the 5<sup>th</sup> percentile for her age) and the heart rate was mildly tachy-





**Figure 1.** Facial angioedema of our patient 1 day after admission into intensive care unit



**Figure 2.** Normal facial appearance of the patient at the 4<sup>th</sup> day of admission

cardiac at 139 beats/min with regular sinus rhythm: the respiratory rate was 36 breaths/min. Physical examination revealed edema of lips, face, and periorbital area (Figure 1). The rest of the systemic examination showed normal physical findings.

Complete blood count, urine analysis, blood glucose, electrolytes, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalized ratio (INR), calcium (Ca), phosphorus (P), total protein, arterial blood gas analysis, troponin I, creatinine kinase (CK), creatinine kinase myocardial band (CK-MB), myoglobin, renin, and total IgE test results were within normal ranges. Skin prick tests were done a few months later and found to be negative for classical food and inhalant allergens. Although specific IgE for inhalant and food allergens were negative, cow's milk-specific IgE were moderately positive (0.94 kU/L). Blood cultures and cultures from injected milk itself showed no

growth. Pulmonary function test parameters were within normal limits 2 months after the reaction. Postero-anterior chest radiograph, echocardiography, abdominal ultrasonography, and renal Doppler ultrasonography did not show any pathology.

With her resistant hypotension, decreased urine output, and cow's milk-specific IgE positivity, the patient was thought to be suffering from anaphylactic reaction. During the initial course of management, bolus intravenous fluid was given at 20 mL/kg using normal saline. Dopamine (10 mcg/kg/min) was administered continuously to maintain blood pressure. Ceftriaxone (50 mg/kg/day), gentamicin (5 mg/kg/day), and clindamycin (30 mg/kg/day) treatment were initiated because of resistant hypotension and suspicion of sepsis with fever and elevated C-reactive protein (CRP). Since an anaphylactic reaction could not be ruled out, prednisolone (2 mg/kg/day) and pheniramine (1 mg/kg/day) were continued, and ranitidine (1 mg/kg/day) was initiated, too. Despite increased dopamine dosage (up to 20 mcg/kg/min), hypotension persisted; therefore, 0.2 mcg/kg/min adrenaline infusion was initiated. Follow-up laboratory investigations revealed elevated D-dimer and leukocytosis on day 1. In view of these findings, disseminated intravascular coagulation and sepsis were suspected, and the antibiotic treatment was changed to meropenem (60 mg/kg/day), vancomycin (40 mg/kg/day), and low-molecular-weight heparin (50 U/kg/dose, bid) treatments and used for 5 days. On the 3<sup>rd</sup> day of admittance, her blood pressure normalized (110/65 mmHg) and adrenalin infusion was discontinued. Facial edema of the patient was resolved on the 4<sup>th</sup> day of the hospital stay (Figure 2). The patient was discharged with cure on the 6<sup>th</sup> day in the pediatric intensive care unit. According to the psychiatric evaluation performed in the outpatient clinic, her action was not interpreted as a mood disorder and suicide attempt; it is thought to be in agreement with adolescence behavioral pattern. Written informed consent was obtained for this case report.

## DISCUSSION

In childhood, inadvertent intravenous administration of enteral feeding formulas may lead to a wide spectrum of clinical presentations, and even death. Most of the cases reported in the literature are medication errors (1, 2, 4-7). Probably due to the shortage of reporting, there has not been a similar case of milk injection reported before from Turkey as well as the rest of the world.

Intravenous infusion of enteral feeding may lead to sepsis, acute respiratory distress, cardiovascular collapse, liver and renal failures, thrombosis, microembolism, hypersensitivity, seizures, multiple organ failure, and death (1, 3, 7-9). Seizures and permanent neurological impairment was described in preterm infants (Table 1) (1). In our case, anaphylactic reaction was diagnosed on the basis of clinical findings such as angioedema, resistant hypotension, and respiratory and gastrointestinal findings, as well as specific IgE positivity. Enteral feeding formulas have a base of milk proteins; therefore, inadvertent injection of these formulas may lead to anaphylaxis even in mildly sensitized persons. Enteral feeding formulas have high osmolarity, which contributes toward organ dysfunction (5, 10). Symptom severity depends on the type of substance, amount of substance given, and rate of infusion (1). After injecting cow's milk, there was an anaphylactic reaction clinic that developed immediately in the patient. This anaphylactic reaction was mediated through an immune response to the cow's milk proteins. Despite being unaware of her sensitization, mild hypersensitivity of the patient could explain this anaphylactic reaction.

Any hypotension develops secondary to sepsis or anaphylaxis; it should be treated with aggressive fluids, vasopressors, and inotropes (5, 8, 10). In our case, adrenalin, anti-histamines, and corticosteroids were given in the beginning. Further, fluid bolus, inotropes, and catecholamines had to be given for resistant hypotension. We think that late administration (after the 1<sup>st</sup> hour) of adrenalin in our patient was thought to be responsible for resistant hypotension, particularly in the diastolic component.

Enteral feeding formula injection may lead to sepsis, which is related to bacterial overgrowth in its content (5, 11). In the reports from literature, multi-organ dysfunction was not directly related to septic shock but the osmolarity of the product (1, 8). The patient in this report, who did not develop multi-organ dysfunction, was treated prophylactically to prevent sepsis with broad-spectrum antibiotics until the blood and milk cultures turned negative.

Badran et al. (3) reported a 34-week-old neonate who developed leukocytosis, thrombocytopenia, transient metabolic acidosis, superficial thrombophlebitis, and thrombosis of greater saphenous vein after accidentally receiving formula milk intravenously for over 2 h through the central catheter. Our case developed only leukocytosis at the 9<sup>th</sup> hour of admission, which persisted for 4 days; this was thought to be related to an anaphylactic reaction, systemic steroids given, or adrenalin infusion.

Several studies suggested that treatment should basically focus on the regulation of osmolarity, treatment of microembolism, hypersensitivity, and sepsis (5). Patients should be started on broad-spectrum antibiotics and adjustment of antibiotic treatment according to the blood results and injected material cultures should be done (1, 5, 8, 9, 10). In our case, blood cultures were negative; it might be due to single-dose ceftriaxone treatment before admission to our facility. Since injected material cultures and laboratory results were negative after clinical presentation, the diagnosis of sepsis was ruled out and her antibiotic therapy was stopped on the 5<sup>th</sup> day of admission.

Some of the clinical features of inadvertent intravenous injections may be explained by the microembolism of fat globules, water-insoluble particles, and an immune response to foreign antigens (Table 1) (1, 10). It is reported that a particular structure of enteral feeding may lead to pulmonary embolism (5). During treatment, oxygen therapy should be initiated and the patient should be watched closely for pulmonary edema and pulmonary thromboembolism. Heparin was administered, in some cases, as prophylaxis to prevent thromboembolic events (1, 5). In our patient, there were no radiological findings and clinical presentation of pulmonary embolism. In the 20<sup>th</sup> hour of follow-up, since our patient's D-dimer level was elevated, low-molecular-weight heparin treatment was initiated. The D-dimer level returned to normal at the 45<sup>th</sup> hour of admission.

Management of most cases in the literature was supported by oxygen supplementation and mechanical ventilation, diuretic therapy, peritoneal dialysis, and steroid administration (Table 1). Plasmapheresis and exchange transfusion in an adult and a pre-term infant was reported to improve oxygenation and stabilize hemodynamics (1). Our patient did not need plasmapheresis and exchange transfusion. A comparison of our patient with the cases reported in the literature is shown in Table 1.

## CONCLUSION

Although sepsis and septic shock presentation is usually expected after the injection of foreign substance, interestingly, there was a clinical presentation of anaphylaxis in which angioedema and systemic symptoms involving 4 organs caused by the patient's mild, subclinical cow's milk allergy.

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

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

**Author Contributions:** Concept – B.E., Ö.Ö.; Design – B.E., Ö.Ö.; Supervision – Ö.Ö., D.B.A.; Resources – Ö.Ö., B.E.; Materials – B.E., D.B.A.; Data Collection and/or Processing – B.E., D.B.A.; Analysis and/or Interpretation – B.E., Ö.Ö.; Literature Search – B.E., D.B.A.; Writing Manuscript – B.E., Ö.Ö.; Critical Review – Ö.Ö.

**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 ve sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden ve hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – B.E., Ö.Ö.; Tasarım – B.E., Ö.Ö.; Denetleme – Ö.Ö., D.B.A.; Kaynaklar – Ö.Ö., B.E.; Malzemeler – B.E., D.B.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – B.E., D.B.A.; Analiz ve/veya Yorum – B.E., Ö.Ö.; Literatür Taraması – B.E., D.B.A.; Yazıyı Yazan – B.E., Ö.Ö.; Eleştirel İnceleme – Ö.Ö.

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

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

## REFERENCES

- Döring M, Brenner B, Handgretinger R, Hofbeck M, Kerst G. Inadvertent intravenous administration of maternal breast milk in a six-week-old infant: a case report and review of the literature. *BMC Research Notes* 2014; 7: 17.
- Hicks RW, Becker SC, Chuo J. A summary of NICU fat emulsion medication errors and nursing services: data from MEDMARX. *Adv Neonatal Care* 2007; 7: 299-308.
- Badran EF, Semrin A, Abdelghani T, Ajour M. Intravenous milk infusion; rare medication error. *Pediatr Therapeut* 2014; 4: 201.
- Sen I, Raju RS, Vyas FL. Inadvertent central venous infusion of enteral feed: Case Report. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: W1-2.
- Gourley D. Sentinel event alert released regarding tubing misconnections. *J Resp Care Sleep Med* 2006; 3: 42.
- Ryan CA, Mohammed I, Murphy B. Normal neurologic and developmental outcome after and accidental intravenous infusion of expressed breast milk in a neonate. *Pediatrics* 2006; 117: 236-8.
- Takeshita H, Yasuda T, Nakajima T, Mori S, Mogi K, Ohkawara H, et al. A death resulting from inadvertent intravenous infusion of enteral feed. *Int J Legal Med* 2002; 116: 36-8.
- Ulicny KS Jr, Korelitz JL. Multiorgan failure from the inadvertent intravenous administration of enteral feeding. *J Parent Enter Nutr* 1989; 13: 658-60.
- Vanitha V, Narasimhan KL. Intravenous breast milk administration—A rare accident. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 827.
- Malone M, Aftahi S, Howard L. Inadvertent intravenous administration of an elemental enteral nutrition formula. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1187-9.
- Stapleton GN, Symmonds KL, Immelman EJ. Septicaemia resulting from inadvertent intravenous administration of enteral nutrient solution. A case report. *S Afr Med J* 1988; 73: 542-3.



# Thoracic Myelomeningocele with Hydrocephalus And Chiari Type 2 Malformation: A Case Report

Hidrocefali ve Chiari Tip 2 Malformasyonunun Eşlik Ettiği Torakal Myelomeningosel: Olgu Sunumu

Gökhan Canaz, Kaan Baturay, Nur Topyalın, İzzet Durmuşalioğlu, Ali Osman Akdemir

Clinic of Brain Surgery, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Canaz G, Baturay K, Topyalın N, Durmuşalioğlu İ, Akdemir AO. Thoracic Myelomeningocele with Hydrocephalus And Chiari Type 2 Malformation: A Case Report. JAREM 2017; 7: 99-101.

## ABSTRACT

Neural tube defects (NTDs) are multifactorial midline abnormalities that occur during the neurulation process in embryogenesis. Myelomeningocele is an important abnormality that may indicate the necessity of an emergency intervention. Although myelomeningocele can be seen throughout the all spinal axis, the areas with the most common and least common localizations are the lumbosacral region and thoracic region, respectively. The most common co-abnormalities have been reported to be hydrocephalus and Chiari type 2 malformations. There are some differences in the management regarding to the order and the timing of the surgery in myelomeningocele associated with hydrocephalus and Chiari malformations. Here we discuss our management of a rare case of thoracic myelomeningocele associated with hydrocephalus and Chiari type 2 malformation.

**Keywords:** Myelomeningocele, hydrocephalus, Chiari malformation type 2, spina bifida

## ÖZ

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyonal gelişimin 4.haftasında nörolasyon aşamasında meydana gelen multifaktöryel, orta hat anomalileridir. Myelomeningosel de bu grup acil girişim endikasyonu olabilen önemli anomalilerden biridir. Myelomeningosel, tüm spinal aks boyunca görülebilmekle birlikte en sık lumbosakral, en nadir de torakal yerleşimli olarak görülür. En sık eşlik edilen anomali ise hidrocefali ve Chiari tip 2 malformasyonu olarak bildirilmektedir. Myelomeningosele eşlik eden hidrocefali ve Chiari malformasyonlarına müdahale zamanlaması ve sıralaması konusunda literatürde pek çok yaklaşım bulunmaktadır. Yazımızda hidrocefali ve Chiari tip 2 malformasyonunun eşlik ettiği nadir bir torakal myelomeningosel olgusunu ve bizim tedavi yaklaşımımızı sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Myelomeningosel, hidrocefali, Chiari malformasyonu tip 2, spina bifida

## INTRODUCTION

Myelomeningocele is a saculation of the meninx and spinal cord through a vertebral defect that develops because of a closure defect of the posterior neuropore, which is the latest phase of neurulation in the third and fourth weeks of gestation. Genetic predisposition, in addition to environmental factors, is included in the etiology (1, 2). Its frequency is 0.7–0.8 in 1000 live births. Although myelomeningocele can be seen throughout the all spinal axis, the areas with the most common and least common localizations are the lumbosacral region and thoracic region, respectively (1, 3). The spinal level of myelomeningocele sac and prognosis are highly correlated. The most common additional malformations in these patients are hydrocephalus and Chiari Type II abnormality (4).

## CASE PRESENTATION

A thoracic lesion that was thought to be myelomeningocele sac was detected during the prenatal ultrasound examination, which was expected to be the second live birth from the second preg-

nancy of a 28-year-old mother. The high probability of paraplegia was explained to the family; the option of termination of the pregnancy was discussed with the family, and a decision was made to continue the pregnancy. Upon physical examination of the newborn baby, which was born through normal delivery in the 36<sup>th</sup> gestational week, an open myelomeningocele sac measuring approximately 5×4 cm in the thoracic region was seen. Neurological examination revealed no motor deficits. An emergency operation was planned because an open sac was prone to the risk of infection. During the preoperative tests, hydrocephalus and Chiari type 2 anomaly were encountered in the brain tomography of the patient (Figure 1). The herniation level was not within the surgery limits, and we decided to follow the Chiari anomaly without surgery. The baby was planned to be surgically treated for hydrocephalus, and myelomeningocele sac excision, closure of the skin defect, and placement of a ventriculoperitoneal (VP) shunt were planned (Figure 2a).

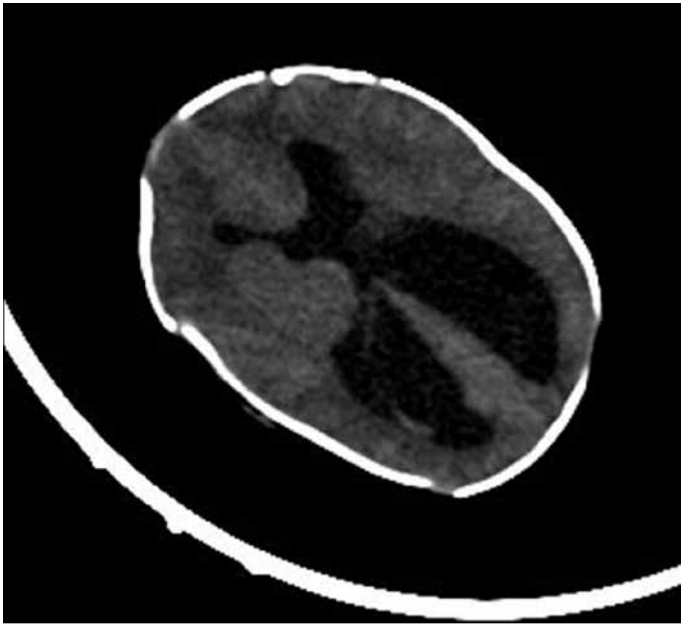
The baby was taken to the operating room in the 16<sup>th</sup> postnatal hour. First, a VP shunt was placed. Subsequently, the baby was

*Bu çalışma Türk Nöroşirürji Derneği 29. Bilimsel Kongresi'nde sunulmuştur, 17-21 Nisan 2015, Antalya, Türkiye.  
This study was presented at the Turkish Neurosurgical Society 29<sup>th</sup> Scientific Congress, 17-21 April 2015, Antalya, Turkey.*



Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Gökhan Canaz  
E-mail: gokhancanaz@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 12.01.2016 Accepted Date / Kabul Tarihi: 11.04.2016  
© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1041



**Figure 1.** Computer tomography image showing ventricular dilatation



**Figure 2. a-d.** (a) Open myelomeningocele sac. (b) Closed dura, 5-0 suture material used. (c) Closed fascia on the dura, 4-0 absorbable material used. (d) Closed skin defect, 3-0 prolene suture used

placed in the prone position. The epithelial zone around the sac was incised through a full-thickness skin incision and was totally excised. Fascia and dura were seen. Following the circular exci-

sion of the skin around the neural plaque, a neural tube was developed. The dura was closed water-tight using 5-0 suture material (PERMA-HAND® Silk Suture, Ethicon, Summerville, NY, USA) (Figure 2b). Following this, both sides of the fascia were elevated and closed on the dura using 4-0 absorbable material (Figure 2c). The subcutaneous tissue was dissected on both the sides. The subcutaneous tissue was sutured using a 4-0 absorbable material (Coated VICRYL (polyglactin 910) Suture, Ethicon, Summerville, NY, USA), and the skin was closed using a 3-0 polypropylene suture (PROLENE Polypropylene Suture, Ethicon, Summerville, NY, USA), (Figure 2d). Postoperatively, the patient was followed-up in the neonatal intensive care unit. The patient was discharged on the 7<sup>th</sup> postoperative day. An informed written consent was obtained from the patient's family for scientific presentation.

## DISCUSSION

Neural tube defects (NTDs) have been classified in various different systems, one of which classifies NTDs simply as open or closed defects according to the closure of the defect. Open neural tube defects are NTDs in which the cerebrospinal fluid (CSF) frequently leaks through the present defect, which develops secondary to failed closure of the neural tissue during primary neurulation. Closed NTDs, on the other hand, are abnormalities encountered with a clinical picture of completely closed neural tissue, localized under an epithelialized layer, which occurs because of the failure of secondary neurulation (1, 5). Myelomeningocele is the most well-known malformation that is encountered as an open NTD and defined as a condition of the presence of CSF leakage, which necessitates immediate intervention, if possible, due to the high risk of infection.

Myelomeningocele can be observed at any level through the spinal axis. Studies have reported that the areas with the most common localizations are the lumbosacral and lumbar regions and the area with the least frequent localization is the thoracic region (1, 2). The level of the lesion was correlated with the severity and prognosis of the deficit. The prognosis worsened with the elevation of the level. Because the frequency of the lesion is more common in the lumbar and lumbosacral regions, the most common complication encountered is bladder dysfunction. The most common accompanying abnormalities have been reported to be, in descending order of frequency, hydrocephalus and Chiari type 2 malformations (2, 6). Although the frequencies of the development of hydrocephalus and Chiari type 2 malformation are similar, the rate of intervention for Chiari abnormalities is much lower than that of hydrocephalus. On the other hand, because the presence of hydrocephalus may be symptomatic and may even cause deterioration of the condition, a VP shunt becomes necessary in nearly 85% of the cases with accompanying hydrocephalus to myelomeningocele. Indications for intervention for Chiari abnormalities are having symptoms such as postnatal stridor, bradycardia, and dysphagia due to the dysfunction of bulbus and cranial nerves exiting from this level. Babies in the neonatal period are thought to tolerate this abnormality slightly better than hydrocephalus (7).

The timing of the intervention for myelomeningocele is debatable. Waiting up to 72 hours can be allowed, particularly in cases of intact sac integrity, and this period is thought to aid in the

psychological preparation of both the patient and the family and better assessment of the patient preoperatively and during the early postnatal period. On the other hand, more satisfactory results have been reported in terms of motor development in cases in which early intervention is performed (1, 8). In addition, early intervention results in some advantages such as a shorter duration of hospitalization and shorter duration of antibiotic use (2).

Another issue of discussion is the order of operations in cases of coincidence of myelomeningocele and hydrocephalus. Sac repair is suggested to be performed in the first 36 hours; some studies have suggested that a shunt should be placed in a second operation, while some studies have demonstrated that the risk of ventriculitis and shunt infection decreases in cases in which sac repair and VP shunt placement is performed in the same operation (2, 7, 8). We considered that the best option is to decide according to the condition of the patient and the circumstances. We decided to place the VP shunt first because we thought that the ventricle anatomy would have changed due to the possible draining of CSF. Following this, we planned sac repair in the same session.

## CONCLUSION

Myelomeningocele is the best known neural tube defect with variable prognosis, which is affected by localization and other accompanying abnormalities. Accurate planning and treatment based on the individual needs of the patients are highly important.

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

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

**Author Contributions:** Concept – K.B., G.C.; Design – G.C., İ.D.; Supervision – A.O.A., K.B.; Resources – A.O.A., G.C., N.T.; Materials – N.T., İ.D.; Data Collection and/or Processing – G.C., N.T., İ.D.; Analysis and/or Interpretation – A.O.A., K.B.; Literature Search – G.C.; Writing Manuscript – G.C.; Critical Review – A.O.A., N.T.; Other – İ.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.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – K.B., G.C.; Tasarım – G.C., İ.D.; Denetleme – A.O.A., K.B.; Kaynaklar – A.O.A., G.C., N.T.; Malzemeler – N.T., İ.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – G.C., N.T., İ.D.; Analiz ve/veya Yorum – A.O.A., K.B.; Literatür Taraması – G.C.; Yazıyı Yazan – G.C.; Eleştirel İnceleme – A.O.A., N.T.; Diğer – İ.D.

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

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

## REFERENCES

1. N A. Myelomeningocele. In: Ozek MM, BM, Erşahin Y, Mutluer MS, editor. *Pediatric neurosurgery*. Ankara Türk nöroşirürji derneği; 2014. p. 263-74.
2. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44: 4-13.
3. Erşahin Y, Barcin E, Mutluer S. Is meningocele really an isolated lesion? *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 487-90.
4. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci* 1989; 15: 1-12.
5. L W Harris WJO. Open neural tube defects In: G T Tindall PRC, D L Barrow, editor. *The practice of neurosurgery*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 2779-89.
6. Kumar R, Singh SN. Spinal dysraphism: trends in northern India. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38: 133-45.
7. Oncel MY, Ozdemir R, Kahilogullari G, Yurttutan S, Erdeve O, Dilmen U. The effect of surgery time on prognosis in newborns with meningomyelocele. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 51: 359-62.
8. Tamburrini G, Frassanito P, Iakovaki K, Pignotti F, Rendeli C, Murolo D, et al. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 1569-79.



# Vena Kava İnfierior Agenezili Hastada Derin Ven Trombozu

Deep Venous Thrombosis in a Patient with Inferior Vena Cava Agenesis

Osman Nuri Tuncer, Oruç Alper Onk, Ümit Karahan, Bilgehan Erkut

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Cite this article as: Tuncer ON, Onk OA, Karahan Ü, Erkut B. Deep Venous Thrombosis in a Patient with Inferior Vena Cava Agenesis. JAREM 2017; 7: 102-4.

## ÖZ

Vena kava inferiorun konjenital anomalileri oldukça nadir görünmekte olup prevalansının %0,07 ile %8,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların birçoğu asemptomatiktir. Tanı genellikle abdominal cerrahi sırasında ya da başka bir nedenle yapılan radyolojik araştırma sırasında tesadüfen saptanır. Vena cava inferior agenezisi yetersiz venöz dreneja neden olduğu için derin ven trombozu oluşumu için bir risk faktörüdür. Yazımızda spontan derin ven trombozu nedeniyle hospitalize edilen ve araştırmalar sırasında allta yatan vena cava inferior agenizisi saptanan bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Vena kava inferior, derin ven trombozu, trombolitik tedavi

## ABSTRACT

The prevalence of congenital inferior vena cava anomalies is difficult to pinpoint and is estimated to occur in 0.05–8.7% of the population. These abnormalities are often asymptomatic and are incidentally identified in patients undergoing imaging investigations for other reasons. Inferior vena cava agenesis maybe a risk factor for deep venous thrombosis due to inadequate venous drainage. We describe the case of an 84-year-old female who was hospitalized due to unprovoked deep venous thrombosis and inferior vena cava agenesis was found in a further investigation.

**Keywords:** Inferior vena cava, deep venous thrombosis, thrombolytic therapy

## GİRİŞ

Vena kava inferiorun (VCI) konjenital anomalileri oldukça nadir görünmekte olup prevalansının %0,07 ile %8,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastaların birçoğu asemptomatiktir. Umblikus çevresinde genişlemiş yüzeysel venler vakaların bir kısmında görünse de bu durum portal hipertansiyona bağlı gelişen karaciğer sirozuna da bağlı olabilir. Tanı genellikle abdominal cerrahi sırasında ya da başka bir nedenle yapılan radyolojik araştırma sırasında tesadüfen saptanır (2). Tekrarlayan spontan derin ven trombozu (DVT) hastalarının bir kısmını vena cava inferior agenezisi (VCIA) olan hastalar oluşturmaktadır.

Yazımızda spontan DVT nedeniyle hospitalize edilen ve araştırmalar sırasında alta yatan VCIA saptanan bir olguyu sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

Seksen dört yaşında bayan hasta polikliniğe iki gündür olan sol alt ekstremitede şişlik ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Daha önceden DVT öyküsü bulunmayan hastanın yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon, uzun süreli yatak istirahati ya da yolculuk öyküsü yoktu. Hastanın bilinen malignensisi olmayıp hormon replasman tedavisi kullanmıyordu. Hastanın 3 yıl önce koroner anjiyografi sırasında femoral bölgeden vasküler girişim öyküsü yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde sol alt ekstremitede çap-farkı mevcut olup Homans testi negatifti. Diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastada vena cava inferior agenezisi saptandıktan sonra ikinci kez yapılan fizik muayenede özellikle batında kol-lateral venlerin ve caput medusa görünümünün olup olmadığı kontrol edildi ancak benzer bir fizik muayene bulgusuna rastlanmadı.

Hastaya yapılan sol alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (DUSG) tetkikinde sol popliteal ven augmentasyonu tam olarak değerlendirilirken daha proksimalindeki venöz yapılar da ise akut trombüs saptandı.

Hastanın anamnez ve ultrasonografi verileri ile hastaya sol alt ekstremitte akut derin ven trombozu tanısı ile farmakomekanik tromboektomi planlandı. Hasta operasyon odasına alındı. Kontralateral ekstremiteden vena kava filtresi yerleştirmek amacıyla Seldinger tekniği kullanılarak sağ femoral vene ponksiyon yapıldı ancak kılavuz tel belirli bir seviyeden sonra ilerletilemedi. Ponksiyon iğnesi ile verilen opak ve skopi ile alınan görüntüde sağ common iliac ven proksimalinde ciddi darlık saptandı VCI görüntülenemedi. Hastaya venöz faz tomografi anjiyografi planlanarak işleme son verildi.

Hastaya yapılan venöz faz tomografi anjiyografi tetkikinde VCI'nun sağ renal venin katılımından sonra agenezik (Resim 1) olup fibro-

Bu çalışma 12. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur, 10-13 Mart 2016, Antalya, Türkiye.  
This study has been orally presented in the 12<sup>th</sup> International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery, 10-13 March 2016, Antalya, Turkey.



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Oruç Alper Onk  
E-posta: alperonk@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 13.01.2016 Kabul Tarihi / Accepted Date: 09.05.2016  
© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine  
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2016.1038

tik bir bant halinde devam ettiği saptandı (Resim 2). Aynı tetkikte hastanın bilateral iliak venlerinde rekanalize trombüs şekeli saptanmış (Resim 3) olup iliak venler paravertebral venler aracılığı ile VCI'nun suprarenal segmentine döküldüğü saptandı.

Hastaya iliak arterlerde staz nedeniyle ömü boyu oral antikoagulan tedavi başlandı. Optimum INR değeri ile hasta taburcu edildi. Üçüncü ayda yapılan kontrol DUSG tetkikinde sol alt comman femoral ven, süperfasiyal femoral vende rekanalize akım formu saptandı. Hasta altı aydır oral antikoagulan tedavisi ile hedef INR değeri 2-2,5 olacak şekilde takip edilmekte ve rekürren DVT gelişmedi.

### TARTIŞMA

Normal bir VCI embiyonik hayatın altıncı ve sekizinci haftalarında gelişmekte olup; hepatik, supra-renal, renal ve infrarenal olmak üzere dört segmentten oluşmaktadır (1). İnfra renal segment agenezilerinde iliak venler paravertebral ve umblikus bölgesindeki kolleteraller sayesinde vena azygos ve hemiazygosa drene olurlar.

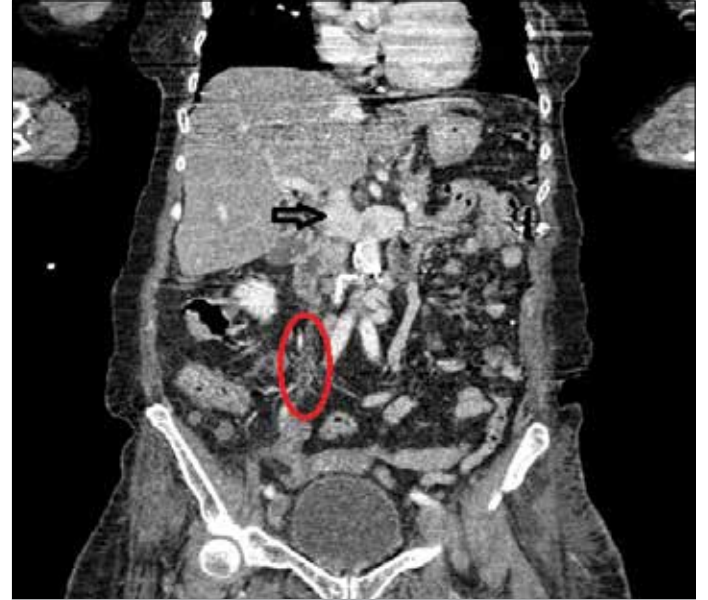
Vena kava inferior agenezisi; iliak venlerin uygunsuz drenajı ve stazına neden olarak DVT için bir risk faktörü oluşturmaktadır (3). Bu durum genellikle 30 yaş ve daha genç erkek hastalarda görülmesine rağmen bizim olgumuz 84 yaşında bayan hasta olması nedeniyle de ilginçtir. Lambert ve arkadaşlarının 72 vakadan oluşan serisinde vakaların 59 tanesi (%82) erkektir (4). Benzer 5 vakalık bir seride yine erkek cinsiyette daha sık VCIA saptandığı belirtilmiştir (5). Ultrasonografi ile özellikle iliak venleri de içerisine alan spontan DVT saptandığında VCI mutlaka bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile incelenmelidir. Obernosterer ve arkadaşları 97 vakanın 31 tanesinde iliak venlerde de oklüzyon olduğunu ve bu 31 hastadan 5 tanesinde VCIA saptandığını bildirmiştir (3).

DVT prevalansı; VCIA olan hastalarda %5 iken aynı yaş grubunda normal VCI'su olanlarda bu oran %0,5-0,6 arasında değişmektedir (6, 7).

Günümüzde DVT tedavisinde uzun süreli (3-6 ay) antikoagulan tedavi, mekanik trombektomi, farmakomekanik trombektomi gibi yöntemler kullanılırken, DVT saptanan VCIA'li bir hastada



Resim 1. a, b. Sağ renal ven döküldükten sonra sonlanan vena kava inferior



Resim 2. Üst kısımda normal vena kava inferior okla gösterilirken kırmızı dairenin içerisinde fibrotik bir bant şeklinde devam eden vena kava inferior görünmektedir.



Resim 3. Bilateral iliak venlerde trombüs.

optimum tedavi yöntemi henüz kesinleştirilmemiştir. Lambert ve arkadaşlarının 2010 yılında bildirmiş oldukları 72 vakalık bir seride olguların hemen hepsi uzun süreli antikoagulan ile tedavi edilmiştir. Hastaların hiçbirinde rekürren DVT saptanmamıştır (4). Olgumuza da ömür boyu antikoagulan tedavi başlandı ve takiplerinde rekürren DVT saptanmadı.

## SONUÇ

Özet olarak olgumuz az rastlanır bir konjenital nedene bağlı gelişmiş DVT'si olan yaşlı bir bayan hasta. Olgumuzu nadir görülmüşünden ve doğru tanı ile gereksiz girişim ve ömür boyu antikoagulan tedavi ile DVT rekürrensini önenebilmesi açısından sunmaya değer bulduk.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Concept – O.T., O.A.O.; Design – B.E., O.A.O.; Supervision – Ü.K., O.T.; Resources – O.T., Ü.K.; Materials – Ü.K., O.A.O.; Data Collection and/or Processing – O.T., B.E.; Analysis and/or Interpretation – B.E., Ü.K.; Literature Search – O.A.O., B.E.; Writing Manuscript – O.T., O.A.O.; Critical Review – B.E., O.T.

**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 patient who participated in this study.

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

**Author Contributions:** Concept – O.T., O.A.O.; Design – B.E., O.A.O.; Supervision – Ü.K., O.T.; Resources – O.T., Ü.K.; Materials – Ü.K., O.A.O.; Data Collection and/or Processing – O.T., B.E.; Analysis and/or Interpretation – B.E., Ü.K.; Literature Search – O.A.O., B.E.; Writing Manuscript – O.T., O.A.O.; Critical Review – B.E., O.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. Kellman GM, Alpern MB, Sandler MA, Craig BM. Computed tomography of vena caval anomalies with embryologic correlation. *Radiographics* 1988; 8: 533-56.
2. Malaki M, Willis AP, Jones RG. Congenital anomalies of the inferior vena cava. *Clinic Radiol* 2012; 67:165-71.
3. Obernosterer A, Aschauer M, Schnedl W, Lipp RW. Anomalies of the inferior vena cava in patients with iliac venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 37-41.
4. Lambert M, Marboeuf P, Midulla M, Trillot N, Beregi JP, Mounier-Vehier C, et al. Inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis: 10 patients and review of the literature. *Vascular Med* 2010; 15: 451-9.
5. Halparin J, Monagle P, Newall F. Congenital abnormalities of the inferior vena cava presenting clinically in adolescent males. *Thromb Res* 2015; 135: 648-51.
6. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet* 2001; 357: 441.
7. Lamparello BM, Erickson CR, Kulthia A, Virparia V, Thet Z. Congenital anomaly of the inferior vena cava and factor V Leiden mutation predisposing to deep vein thrombosis. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 609-13.





# Costal Osteochondroma Invaginating Into the Liver: A Case Report

Karaciğere İnvajine olan Kostal Osteokondrom: Olgu Sunumu

Emrah Aydın

Clinic of Pediatrics, Bahçelievler State Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Aydın E. Costal Osteochondroma Invaginating Into the Liver: A Case Report. JAREM 2017; 7: 105-6

## ABSTRACT

Here we present the case of a 14-year-old old boy with an osteochondroma, which was incidentally diagnosed and was invaginating into the capsule of the liver but not causing any symptom.

**Keywords:** Osteochondroma, liver, rib

## ÖZ

Bu çalışmada amacımız, 14 yaşında bir erkek olguda rastlantısal saptanan, karaciğere invajine olan ancak bulgu vermeyen bir kostal osteokondrom olgusunu sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Osteokondroma, karaciğer, kaburga

## INTRODUCTION

Although rare, most cases of rib lesions are neoplastic in behavior in the pediatric age group. In the literature, osteochondromas represent 8% of rib tumors and half of benign rib tumors (1). A costal osteochondroma, which is also known as exostosis, results from the separation of the epiphyseal growth plate cartilage from the main epiphysis that causes lateral lying down of the bone (2). Most cases have been incidentally diagnosed while investigating some other pathologies.

Here we present the case of a patient who was diagnosed with osteochondroma of the rib while investigating abdominal pain.

## CASE PRESENTATION

A 14-year-old boy was admitted to the emergency department with a complaint of abdominal pain for the past 3 months. He was investigated and found to have a calcified mass located in the liver on ultrasonography. After referral, he was found to be exposed to a traffic accident 4 years ago. His physical examinations revealed nothing. There was no tenderness or swelling in the area where pain was felt. His X-ray revealed calcification in the right lobe of the liver. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the abdomen were performed (Figure 1). The calcification was found to originate from the 10<sup>th</sup> rib. There was no fracture or fissure found on the rib. In addition, there was no hemorrhage around the liver. The calcified lesion seemed to have invaginated into the capsule of the liver, but no damage was found on the liver. Osteochondroma was suspected as the radiological diagnosis. Percutaneous biopsy was per-

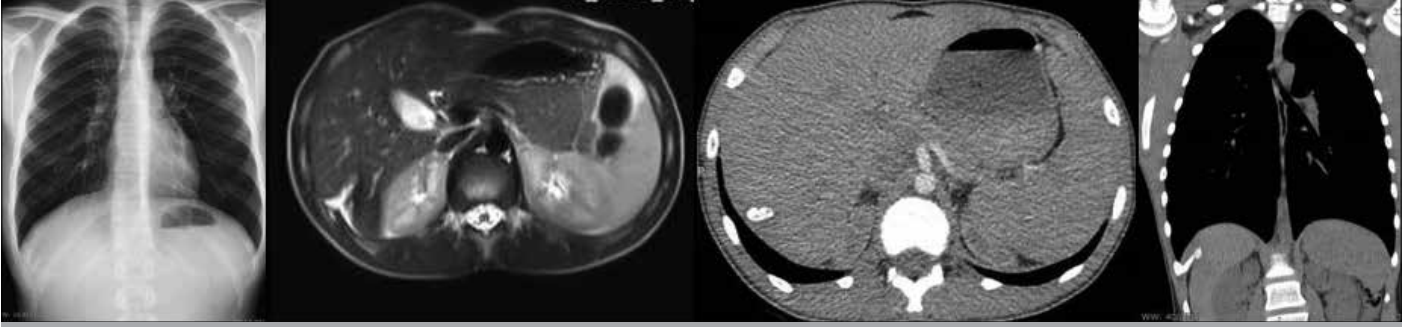
formed, and the pathological diagnosis was a normal mature bone marrow material that was an osteochondroma. Because it does not cause any discomfort to the patient and the operation itself has many risks, a follow-up decision was taken. The patient has been followed up for the past 6 months and has been free of any symptoms. Consent was obtained from parents.

## DISCUSSION

Primary rib tumors may arise from the bone, cartilage, bone marrow and surrounding structures. Fibrous dysplasia, enchondromas, osteochondromas, aneurysmal bone cysts, and eosinophilic granulomas are the most common benign pathologies arising from the bone or cartilage in childhood. Osteochondromas, being the most common benign tumors of the rib, are usually found in the anterior region of the costo-chondral junction (3). They mostly affect children and young adults, generally before the age of 20 years. They present as a painless, very slowly growing, hard outgrowth. In our case, the patient was 14 years old. He had a dull feeling of pain. On follow-up, it was seen that the growth was not rapid.

Khosla et al. (2) have presented a case of a costal osteochondroma causing pneumothorax. In the literature, there are 2 more cases due to complications of osteochondromas. In our patient, the lesion itself was very near to the liver. It seemed to have invaginated into the capsule of the liver. There was no hemorrhage or symptom. Because the operation itself had many risks due to the need for mobilization of the liver, a follow-up decision seemed logical.





**Figure 1.** Radiologic imagings of the lesions

## CONCLUSION

Because osteochondromas are benign in nature, when not complicating, they can be followed-up safely.

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

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

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

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

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

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

## REFERENCES

1. Waller DA, Newman RJ. Primary bone tumours of the thoracic skeleton: an audit of the Leeds regional bone tumour registry. *Thorax* 1990; 45: 850-5.
2. Khosla A, Parry RL. Costal osteochondroma causing pneumothorax in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Ped Surg* 2010; 45: 2250-3.
3. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, et al. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 1. Benign tumors. *Radiographics* 2003; 23: 1477-90.